

## Síndrome de Brugada familiar asociado con una delección completa de los genes *SCN5A* y *SCN10A*



### Familial Brugada Syndrome Associated With a Complete Deletion of the *SCN5A* and *SCN10A* Genes

#### Sr. Editor:

El síndrome de Brugada (SB) es una canalopatía que se asocia con riesgo de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita. El diagnóstico se hace con base en el patrón observado en el electrocardiograma (ECG) y las características clínicas, y el tratamiento fundamental es el implante de un desfibrilador, aunque últimamente se están desarrollando prometedoras técnicas de ablación<sup>1</sup>. En un alto porcentaje de los casos, el ECG basal es normal o no concluyente, y se requiere una prueba de provocación farmacológica para confirmarlo. Algo similar ocurre con los familiares de los afectados, que pueden heredar la enfermedad. El estudio genético puede identificar la causa, confirmar el diagnóstico y evitar que el paciente y sus familiares se expongan a pruebas o seguimientos innecesarios.

El principal gen implicado es el del canal del sodio *SCN5A*, pero existen otros genes implicados en menor porcentaje. Un estudio genético se debe considerar completo cuando, además de estudiar estos genes, se descartan variaciones en el número de copias (VNC), como grandes deleciones o duplicaciones, ya que un pequeño porcentaje de casos puede deberse a estas variantes. Se presenta el caso de una familia con SB cuyo estudio genético mediante secuenciación masiva (NGS) permitió identificar la etiología.

El probando, varón de 13 años, ingresó por palpitations tras ejercicio intenso; sin síntomas previos, no estaba en tratamiento farmacológico. Antes había estado en seguimiento por la unidad de arritmias con ECG anual, ya que su padre estaba diagnosticado de SB (presentaba patrón tipo 1 espontáneo en el ECG y un estudio electrofisiológico donde se indujo fibrilación ventricular y se le implantó un desfibrilador). A su ingreso se documentó por ECG un aleteo auricular asociado con un patrón de Brugada de tipo 1 (figura A); el aleteo cedió espontáneamente, y más tarde se registró en el ECG un ritmo nodular con el mismo patrón de tipo 1 (figura B). Se dio el alta al paciente en ritmo sinusal, sin necesidad de medicación. Se le realizó un estudio electrofisiológico ambulatorio, en el cual no se indujeron arritmias ventriculares. Un Holter ECG mostró bradicardia sinusal, pausas sinusales y extrasístola auricular frecuente, que se interpretó como probable disfunción del nódulo sinusal.

El padre del niño nunca había sufrido choques del dispositivo ni se había observado disfunción sinusal o arritmias auriculares. Se le realizó un estudio genético del gen *SCN5A* previo, mediante secuenciación Sanger, que fue negativo. El hermano del probando, de 11 años de edad, se encontraba asintomático y presentaba un patrón de Brugada tipo 2 en el ECG basal. En el momento que ingresó el probando, no se había realizado test de provocación a los niños. El padre no tiene hermanos. La madre estaba sana/asintomática y con ECG normal. No se conocen más casos en la familia (figura C).

El estudio genético realizado al niño mediante un panel de NGS identificó una delección completa de los genes *SCN5A* y *SCN10A* (figura D). La confirmación mediante otra técnica molecular más específica para el estudio de VNC (*SNP-array*) permitió caracterizar la delección (figura E), que incluía 8 genes. De estos, solo 3 se han asociado con enfermedad: *SCN5A* y *SCN10A* (SB), y *ACVR2B* (defectos cardíacos congénitos complejos). El estudio genético familiar identificó la misma delección (mediante *SNP-array*, de manera económica y precisa) en su padre afectado y el hermano asintomático.

Esta delección no se había descrito previamente, y en la base de datos DECIPHER aparece una delección similar, pero que involucra solo 3 de estos genes (*EXOG*, *SCN5A* y *SCN10A*), considerada patogénica e identificada en un varón sin fenotipo descrito. Diferentes estudios han descrito grandes deleciones parciales del gen *SCN5A* en pacientes con SB<sup>2-5</sup>; en todos los casos se trataba de estudios realizados mediante *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) tras un estudio genético previo negativo (tabla). Finalmente señalamos la coexistencia del aleteo auricular y el SB en el probando. Fisiopatológicamente, el *SCN5A* hace un papel importante en el automatismo del nódulo sinusal, y las mutaciones que generan una hipofuncionalidad en este canal se han asociado tanto con disfunción sinusal (con presencia de arritmias auriculares) como con el SB<sup>6</sup>.

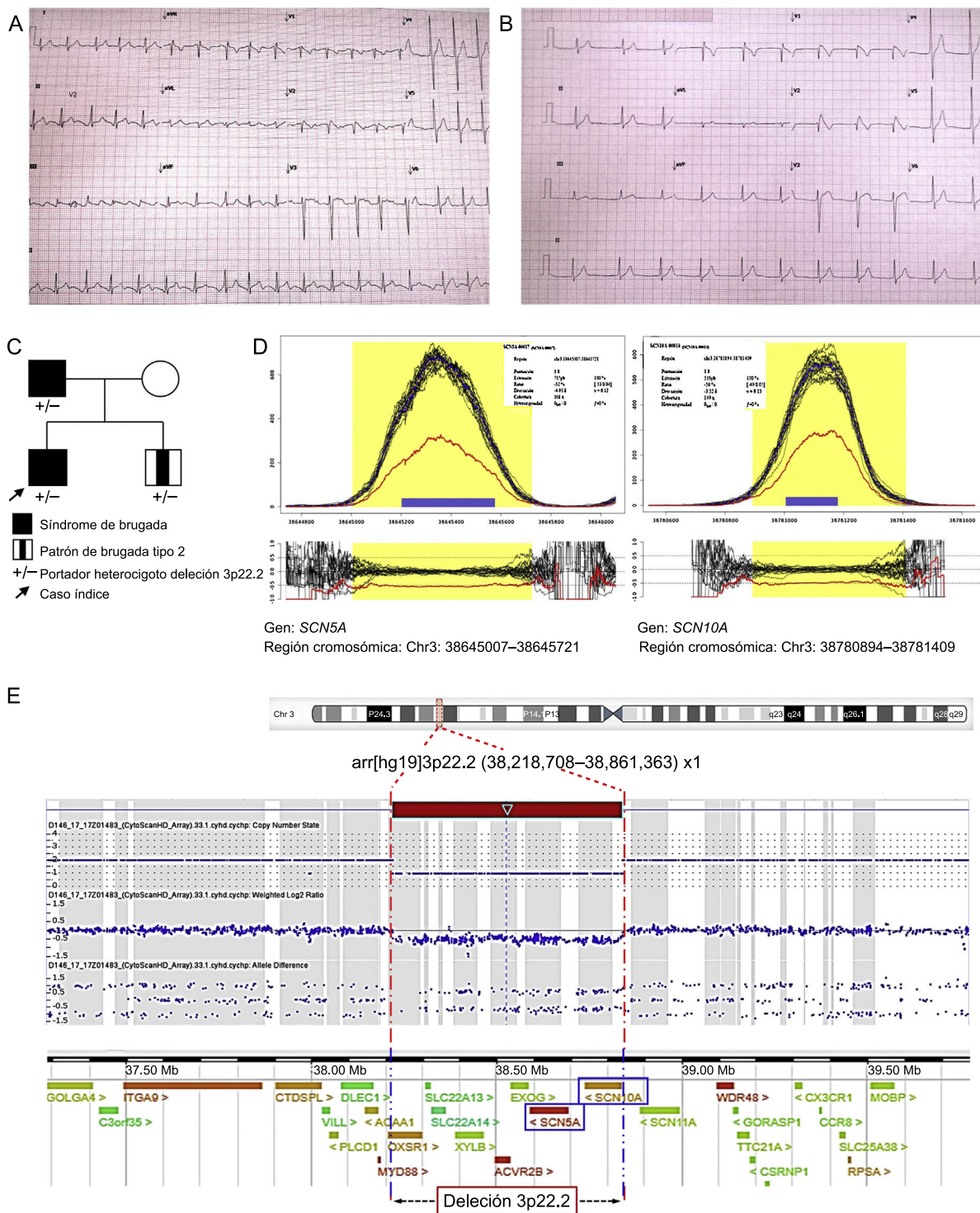
En conclusión, esta es la primera descripción de una delección completa de los genes *SCN5A* y *SCN10A* causante de SB familiar. Representa un claro ejemplo de la utilidad de la NGS en el diagnóstico de estas enfermedades. Hoy es posible mediante NGS realizar un estudio genético completo, que permite identificar variantes puntuales y VNC en los genes de interés, lo cual evita los falsos negativos y permite un adecuado cribado familiar. El desarrollo de estas tecnologías está permitiendo identificar nuevos mecanismos moleculares y ampliar el conocimiento sobre la etiología de estas enfermedades.

#### Tabla

Pacientes con diagnóstico de SB con genético previo negativo o no concluyente, en los que posteriormente se ha identificado una delección del gen *SCN5A*

Paciente	Edad (años)	ECG: patrón de SB	Historia familiar	Estudio genético previo	VNC identificada en <i>SCN5A</i>	Referencia
1	13	Sí	Sí. Padre con ECG con SB	Secuenciación Sanger negativa en su padre afectado	Delección 3p22.2 (incluye delección completa del gen <i>SCN5A</i> por NGS)	Trabajo actual
1	16	Muerte súbita, autopsia sin anomalías cardíacas	No	Variante de patogenicidad incierta en <i>SCN5A</i> (Glu1053Lys)	Delección de la región promotora del gen <i>SCN5A</i> (por MLPA).	Jenewein et al. <sup>4</sup>
1	38	Sí	Posible hijo afectado	Secuenciación Sanger negativa a los 27 años	Delección del exón 23 (por MLPA).	Hertz et al. <sup>5</sup> Broendberg et al. <sup>2</sup>
1	14	Sí	Muerte súbita de tío materno	Secuenciación Sanger negativa	Delección de los exones 9 y 10 (por MLPA).	Eastough et al. <sup>3</sup>

ECG: electrocardiograma; MLPA: *multiplex ligation-dependent probe amplification*; NGS: estudio genético mediante secuenciación masiva; SB: síndrome de Brugada; VNC: variaciones en el número de copias.



**Figura.** Síndrome de Brugada familiar. A: electrocardiograma del caso índice en aleteo auricular. B: patrón de Brugada tipo 1 posterior. C: pedigrí de la familia; estudio genético familiar (SNP-array). D: el análisis de coberturas de la NGS muestra una deleción en heterocigosis; eje de abscisas, región genómica; eje de ordenadas, cobertura de la secuencia (número de lecturas); cada línea en negro representa 1 solo caso; la línea azul, la mediana de todos los casos, y la roja, el caso índice. E: deleción 3p22.2 caracterizada mediante SNP-array; la gráfica muestra una disminució de la seña en esta región. NGS: estudio genético mediante secuenciación masiva. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

**CONFLICTO DE INTERESES**

J.P. Trujillo-Quintero, J.P. Ochoa y D. de Uña pertenecen al Departamento Clínico *Health in Code*, una empresa con alta experiencia en el diagnóstico genético de enfermedades cardiovasculares.

**AGRADECIMIENTOS**

A la familia, por depositar su confianza en el equipo clínico, y a todo el personal de laboratorio y bioinformático que hace parte fundamental de este equipo de trabajo.

Juan Pablo Trujillo-Quintero<sup>a,b</sup>, María Gutiérrez-Agulló<sup>c</sup>, Juan Pablo Ochoa<sup>a,b</sup>, Juan Gabriel Martínez-Martínez<sup>d</sup>, David De Uña<sup>a,b</sup> y Amaya García-Fernández<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña INIBIC, A Coruña, España

<sup>b</sup>Departamento Clínico, Health in Code, A Coruña, España

<sup>c</sup>Laboratorio Biología Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto para la Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-FISABIO), Alicante, España

<sup>d</sup>Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto para la Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-FISABIO), Alicante, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ama\\_garcia@hotmail.com](mailto:ama_garcia@hotmail.com)

(A. García-Fernández).

On-line el 12 de febrero de 2018

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pappone C, Brugada J. Ventricular arrhythmias ablation in Brugada syndrome. Current and future directions. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:1046-1049.
2. Broendberg AK, Pedersen LN, Nielsen JC, Jensen HK. Repeated molecular genetic analysis in Brugada syndrome revealed a novel disease-associated large deletion in the SCN5A gene. *HeartRhythm Case Rep.* 2016;2:261-264.
3. Eastaugh LJ, James PA, Phelan DG, Davis AM. Brugada syndrome caused by a large deletion in SCN5A only detected by multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:1073-1076.
4. Jenewein T, Beckmann BM, Rose S, et al. Genotype-phenotype dilemma in a case of sudden cardiac death with the E1053K mutation and a deletion in the SCN5A gene. *Forensic Sci Int.* 2017;275:187-194.
5. Hertz CL, Christiansen SL, Ferrero-Miliani L, et al. Next-generation sequencing of 34 genes in sudden unexplained death victims in forensics and in patients with channelopathic cardiac diseases. *Int J Legal Med.* 2015;129:793-800.
6. Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, et al. Sinus node function in patients with Brugada-type ECG. *Circ J.* 2004;68:473-476.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.12.008>

0300-8932/

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Resultados del tratamiento quirúrgico de la insuficiencia tricuspídea grave en una serie contemporánea



### Outcomes After Surgical Treatment of Severe Tricuspid Regurgitation in a Contemporary Series

#### Sr. Editor:

La insuficiencia tricuspídea (IT) ha recibido escasa atención de clínicos e investigadores, y en España pocos centros han publicado su experiencia con ella<sup>1</sup>. Nuestro grupo comunicó en 2013 sus resultados tras el tratamiento quirúrgico de la IT grave en una serie de 119 pacientes consecutivos intervenidos desde abril de 1996 hasta febrero de 2010, y se observó una mortalidad perioperatoria y a largo plazo elevada<sup>2</sup>. Dicha serie hoy se debe considerar histórica, y los resultados mostrados entonces no pueden servir de orientación para estimar los obtenidos recientemente tras el tratamiento quirúrgico de la IT. Así, el objetivo del presente trabajo es analizar los resultados clínicos y ecocardiográficos de una muestra reciente de pacientes con IT grave que recibieron tratamiento quirúrgico.

Para ello, se diseñó un estudio retrospectivo en el que se incluyó a 87 pacientes consecutivos con IT grave sometidos en nuestro centro a cirugía tricuspídea entre marzo de 2010 y diciembre de 2013. La indicación de cirugía tricuspídea se estableció por la presencia de una lesión tricúspide sintomática y grave según la definición ecocardiográfica descrita en nuestro trabajo previo<sup>2</sup>. El tratamiento se decidió mediante consenso entre cardiólogos, cirujanos cardíacos y el paciente. Se optó por la reparación siempre que la técnica fuera factible, fundamentalmente por la ausencia de daño orgánico significativo. Como excepción, se pudo optar por la sustitución valvular, según el criterio del cirujano, en los casos con daño funcional y cirugía cardíaca previa. Se analizó la morbimortalidad perioperatoria y a largo plazo, así como la aparición de nueva IT grave, y se estudiaron sus predictores.

En el periodo analizado, se practicó anuloplastia sin anillo según la técnica de De Vega a 4 pacientes y anuloplastia con anillo a 60; 23 pacientes recibieron prótesis biológica y ninguno, prótesis mecánica. La [tabla](#) resume las características basales, las complicaciones tras la cirugía y la mortalidad perioperatoria. El 74,7% de los pacientes eran mujeres (media de edad, 64,64 ± 10,08 años). La etiología fue orgánica en el 60,9% de las sustituciones tricuspídeas, y funcional en el 85,9% de las reparaciones. En el grupo de las

reparaciones se observaron edades mayores (> 70 años, el 40,6 frente al 17,4%;  $p = 0,044$ ), mayores presiones pulmonares preoperatorias (presión sistólica de la arteria pulmonar, 55,67 ± 14,85 frente a 39,65 ± 14,06 mmHg;  $p < 0,001$ ) y menor proporción de cirugía solo de tricúspide (el 7,8 frente al 52,2%;  $p < 0,001$ ). El 47,1% de la muestra tuvo alguna complicación durante el posoperatorio, y la mortalidad perioperatoria fue del 8%.

Para identificar los predictores de la mortalidad perioperatoria, se realizó un análisis multivariable en el que se incluyeron tanto la fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 45%, única variable que se asoció de manera significativa con dicho evento en el análisis univariable ([tabla del material suplementario](#)), como las variables identificadas como predictoras en nuestro trabajo previo (edad y tiempo de circulación extracorpórea)<sup>2</sup>. El único factor predictor de mortalidad perioperatoria fue la fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 45% (*odds ratio* = 10,531; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,262-87,905;  $p = 0,030$ ).

Tras el alta domiciliaria después de la cirugía, se evaluó la evolución de la IT de 66 de los 80 supervivientes (82,5%) en el seguimiento ecocardiográfico (mediana, 30 [intervalo intercuartílico, 20-44] meses). Sufrieron IT grave 4 pacientes, todos pertenecientes al grupo de anuloplastia sin anillo (el 7,1% de los pacientes con seguimiento en este grupo). No se evaluaron los predictores de la aparición de IT grave en el seguimiento, dada su baja incidencia.

Se evaluó la mortalidad tras un seguimiento que incluyó al 100% de los supervivientes al perioperatorio (mediana, 38 [30,25-48] meses).

La mortalidad durante el seguimiento total fue del 18,8% de los pacientes vivos al alta hospitalaria, y la mortalidad total (perioperatoria y durante el seguimiento total) fue del 25,3%. Se realizó un análisis univariable de la mortalidad total ([tabla del material suplementario](#)) y se incluyeron en el análisis multivariable las variables con asociación estadísticamente significativa. El único predictor de la mortalidad total fue el tiempo de circulación extracorpórea (*hazard ratio* = 1,012; IC95%, 1,003-1,021;  $p = 0,009$ ). La [figura](#) muestra la curva de supervivencia en el seguimiento de la cohorte de pacientes objeto de estudio.

En el presente trabajo se observa una mortalidad perioperatoria del 8%, comparable a la mostrada en otras series extensas de nuestro medio<sup>3</sup>, pero sensiblemente inferior al 18,5% que se obtuvo en nuestro estudio previo<sup>2</sup>. Las causas que explican la mejora en la mortalidad perioperatoria en nuestro centro no pueden inferirse de este estudio por su diseño. Como hipótesis, se postula que la