



CARTAS CIENTÍFICAS

Lipofuscinosis neuronal ceroidea y síndrome de Bardet-Biedl en paciente con retinosis pigmentaria



Neuronal ceroid lipofuscinosis and Bardet-Biedl syndrome in patient with retinitis pigmentosa

Sra. Editora:

La retinosis pigmentaria es una de las principales causas de discapacidad visual infantil, se caracteriza por una degeneración óptica progresiva que conduce a una disfunción visual grave bilateral. Puede ser causada por diversas afecciones oculares y/o sistémicas, entre las que destacan el síndrome de Bardet-Biedl (SBB) y la lipofuscinosis neuronal ceroidea (LNC)^{1,2}.

El SBB y la LNC son enfermedades hereditarias autosómicas recesivas, caracterizadas por un fenotipo de degeneración retiniana bilateral. Además, el SBB se manifiesta por retraso mental, hipogonadismo, obesidad, alteraciones renales, paraparesia espástica y dismorfia en extremidades; y la LNC por encefalopatía progresiva infantil de inicio precoz (entre los 2 y 11 años) con epilepsia y deterioro de la capacidad mental y motora^{3,4}.

El diagnóstico de 2 enfermedades genéticas en un mismo paciente presenta una incidencia muy baja, siendo la consanguinidad el factor principal de riesgo⁵.

Se expone un caso de un niño con padres no consanguíneos y un hermano mayor sanos. Presentó polidactilia al nacer, dedo completo que salía de la primera falange del 5.º dedo del pie izquierdo, amputado a los 2 años y alteraciones visuales de inicio precoz. A los 3 años es diagnosticado de retinosis pigmentaria con ceguera completa bilateral y se realiza estudio molecular mediante *microarray* de genotipado (AsperBiotech®), para cribado de 347 mutaciones de 16 genes (*BBS1* a *BBS13*, *PHF6*, *ALMS1*, *GNAS1*), implicados en la distrofia de retina sindrómica. Los resultados de este análisis mostraron la presencia de la variante c.1169T>G (p.Met390Arg) en homocigosis en el gen *BBS1*, descrita como mutación patogénica en la base de datos *ClinVar* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). La mutación encontrada, al estar en homocigosis, es causa de enfermedad.

El paciente evoluciona con un retraso psicomotor e intelectual de predominio en el lenguaje. A los 8 años, se aprecia una regresión en tareas motoras habituales acompañada de alteraciones del equilibrio, marcha atáxica y pérdida de fuerza. Coincide en el tiempo con la aparición de cri-

sis atónicas y mioclónicas en el contexto de una epilepsia mioclónica progresiva. Clínicamente se comporta como una enfermedad neurodegenerativa, por lo que se solicita estudio molecular de enfermedades lisosomales.

Se realizó secuenciación masiva en la plataforma S5 (Ion Torrent®) de los principales genes implicados en las enfermedades lisosomales (tabla 1). Los resultados muestran la presencia de las siguientes variantes en heterocigosis en el gen *CLN5* asociadas a LNC: cambio c.335G>C (p.Arg112Pro) descrito como mutación patogénica en *ClinVar*; cambio c.835G>A (p.Asp279Asn) descrito como mutación posiblemente patogénica en *ClinVar*; y la inserción c.291_292insC (p.Ser98fs) que causa un desplazamiento del marco de lectura o *frameshift insertion* siendo potencialmente patogénica.

La LNC es autosómica recesiva, por lo que las mutaciones en heterocigosis no serían causa suficiente de enfermedad, a no ser que afecten a los 2 alelos, lo que se denomina heterocigosis compuesta. Para demostrar la heterocigosis compuesta es necesario que una de las mutaciones esté presente en el alelo materno y la otra en el paterno, por lo que se realizó estudio genético de sus progenitores. Las mutaciones c.835G>A (p.Asp279Asn) y c.335G>C (p.Arg112Pro) se encontraron en heterocigosis en la madre y la inserción c.291_292insC (p.Ser98fs) en heterocigosis en el padre. El estudio de sus progenitores confirma la heterocigosis compuesta, al comprobar que las mutaciones detectadas en el gen *CLN5* afectan a los 2 alelos del *probandus*. Las 2 variantes encontradas en heterocigosis en la madre han sido transmitidas a su hijo, lo que demuestra que ambas mutaciones se encuentran en el mismo alelo y descarta la heterocigosis compuesta en la madre. También se realizó estudio genético a su hermano, encontrándose la inserción c.291_292insC (p.Ser98fs) en heterocigosis (tabla 2).

Con estos resultados, se concluye que el paciente diagnosticado de SBB con la mutación c.1169T>G (p.Met390Arg) en homocigosis en el gen *BBS1*, es además, heterocigoto compuesto de las mutaciones c.335G>C (p.Arg112Pro), c.835G>A (p.Asp279Asn) y c.291_292insC (p.Ser98fs) en el gen *CLN5*, siendo la causa molecular de la LNC. Su madre, padre y hermano son portadores de alguna de las mutaciones familiares.

La presencia de distrofia retiniana grave de inicio temprano junto con el desarrollo de manifestaciones neurodegenerativas en el paciente, no se ajustaban al diagnóstico de SBB de manera exclusiva, esto derivó en la ampliación del estudio molecular hacia la búsqueda de una segunda enfermedad genética, demostrándose el diagnóstico de la LNC con fenotipos clínicos solapados. La

Tabla 1 Principales genes asociados a las enfermedades lisosomales

Enfermedad lisosomal		Genes implicados
Mucopolipidosis	Tipo II (Enfermedad de célula-I)	<i>GNPTAB</i>
	Tipo III (Enfermedad pseudo Hurler)	<i>GNPTG</i>
	Tipo IV	<i>MCOLN1</i>
Mucopolisacaridosis	Tipo I (Enfermedad de Hurler)	<i>IDUA</i>
	Tipo II (Enfermedad de Hunter)	<i>IDS</i>
	Tipo III (Enfermedad de Sanfilippo)	<i>SGSH</i> (IIIA), <i>NAGLU</i> (IIIB), <i>HGSNAT</i> (IIIC), <i>GNS</i> (IIID), <i>ARSG</i> (IIIE)
	Tipo IV (Enfermedad de Morquio)	<i>GALNS</i> (IVA), <i>GLB1</i> (IVB)
	Tipo V (Enfermedad de Maroteaux-Lamy)	<i>ARSB</i>
Glucogenosis	Tipo VII (Enfermedad de Sly)	<i>GUSB</i>
	Tipo IX (Enfermedad de Natowicz)	<i>HYAL1</i>
	Tipo I (Enfermedad de Von Gierke)	<i>G6PC</i>
	Tipo II (Enfermedad de Pompe)	<i>GAA</i>
	Tipo III (Enfermedad de Cori-Forbes)	<i>AGL</i>
	Tipo IV (Enfermedad de Ardersen)	<i>GBE1</i>
	Tipo V (Enfermedad de McArdle)	<i>PYGM</i>
	Tipo VI	<i>PYGL</i>
	Tipo VII (Enfermedad de Tauri)	<i>PFKM</i>
Esfingolipidosis	Tipo IX	<i>PHKA</i> , <i>PHKG2</i> , <i>PHKB</i>
	Enfermedad de Niemann-Pick	<i>SMPD1</i> , <i>NPC</i>
	Enfermedad de Gaucher	<i>GBA</i> , <i>PSAP</i>
	Enfermedad de Fabry	<i>GLA</i>
	Enfermedad de Krabbe	<i>ARSA</i>
	Enfermedad de Tay-Sachs	<i>HEXA</i>
	Enfermedad de Landing (gangliosidosis 1)	<i>GLB1</i>
	Enfermedad de Sandhoff (gangliosidosis 2)	<i>HEXB</i>
	Lipidosis	Enfermedad de Wolman
LNC infantil		<i>CLN5</i>
LNC juvenil		<i>TPP1</i> , <i>CLN3</i> , <i>CLN8</i>
LNC del adulto		<i>CLN6</i> , <i>DNAJC5</i>

LNC: lipofuscinosis neuronal ceroida.

Tabla 2 Mutaciones familiares encontradas en el gen *CLN5*

Mutaciones	Probandus	Padre	Madre	Hermano
c.335G>C (p.Arg112Pro)	Heterocigosis	Ausente	Heterocigosis	Ausente
c.835G>A (p.Asp279Asn)	Heterocigosis	Ausente	Heterocigosis	Ausente
c.291_292insC (p.Ser98fs)	Heterocigosis	Heterocigosis	Ausente	Heterocigosis

concomitancia del SBB y la LNC en un mismo paciente es un hallazgo excepcional, siendo este caso el primero que se describe en la literatura científica.

Bibliografía

- Dan H, Huang X, Yiqiao X, Shen Y. Application of targeted panel sequencing and whole exome sequencing for 76 Chinese families with retinitis pigmentosa. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;20:e1131.
- Coussa R, Basali D, Maeda A, deBenedictis M, Traboulsi E. Sector retinitis pigmentosa: Report of ten cases and a review of the literature. *Mol Vis.* 2019;25:869–89.

- Martos G, Rodríguez B, González L, Pérez L, Argente J. Síndrome de Bardet-Biedl: aplicación diagnóstica de la secuenciación del exoma. *An Pediatr (Barc).* 2014;80:100–1.
- Miranda L, Delgado W, Zerpa N, Chacín J, Chávez C, González S. Tripeptidil peptidasa 1 en pacientes con ceroidlipofuscinosis neuronal infantil tardía. *An Pediatr (Barc).* 2012;76:148–52.
- Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA.* 2014;312:1870–89.

José D. Santotoribio^{a,*}, Esperanza Lepe Balsalobre^a, Irene Alonso Pérez^b, Andrea Campo Barasoain^b y Hada C. Macher^a

^a Servicio de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jdsantotoribioc@gmail.com
(J.D. Santotoribio).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.016>
1695-4033/ © 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Uso de ivabradina en el tratamiento de la taquicardia ectópica de la unión tras cirugía cardíaca



Use of ivabradine in pediatric post-operative junctional ectopic tachycardia

Sra. Editora:

La taquicardia ectópica de la unión (*junctional ectopic tachycardia* [JET]) es una de las arritmias más frecuentes en el postoperatorio de las cardiopatías congénitas. Se caracteriza por un automatismo anormal del nodo auriculoventricular (AV) en forma de taquicardia de QRS estrecho acompañada normalmente de disociación AV e inestabilidad hemodinámica. El manejo convencional consiste en el uso racional de inotropos, hipotermia moderada, corrección de alteraciones electrolíticas, optimización de analgosedación, restauración de la sincronía auriculoventricular con marcapasos y tratamiento antiarrítmico. Los protocolos de tratamiento habitual incluyen amiodarona como fármaco de primera elección¹. En casos refractarios es necesario asociar un segundo fármaco y, en ocasiones, la situación de bajo gasto puede requerir soporte con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO).

La ivabradina es un fármaco que actúa a nivel de las corrientes If (*funny current*) bloqueando los canales HCN (*hyperpolarization activated cyclid nucleotide gated*) situados tanto en el nodo sinusal como en el nodo AV² reduciendo su automatismo intrínseco y carece de efecto inotrópico negativo. Se ha usado con éxito en el tratamiento de la taquicardia sinusal inapropiada y en pacientes con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca crónica resistente a betabloqueantes. Su eficacia también ha sido probada en el tratamiento de la JET congénita^{3,4} aunque existe poca evidencia de su uso en la JET postoperatoria refractaria^{5,6}.

Presentamos 3 casos que ilustran la eficacia del tratamiento con ivabradina en JET posquirúrgica resistente al tratamiento convencional. Las características de los mismos se detallan en la [tabla 1](#). Tras aplicar las medidas convencionales de manejo incluyendo tratamiento antiarrítmico (amiodarona en todos los casos y asociada a esmolol en uno de ellos) no se consiguió un descenso de la frecuencia cardíaca (FC) por debajo de 170 lpm, impi-

diendo la restauración de la sincronía auriculoventricular con marcapasos. En situación de inestabilidad hemodinámica mantenida se añadió al tratamiento ivabradina a través de sonda nasogástrica (0,1 mg/kg/12 h). Se definió la inestabilidad hemodinámica como la situación de hipoperfusión tisular a pesar de aumento de score inotrópico y/o administración de volumen. Se consideró la situación «mantenida» cuando se prolongó más allá de las 4 h del inicio de la JET (tiempo durante el cual se administró la dosis de carga de amiodarona para evitar efectos adversos). En un tiempo medio de 180 min tras la primera dosis, se redujo la FC hasta una media de 145 lpm, lo que permitió restaurar la sincronía auriculoventricular con estimulación AV con marcapasos. Tras estas medidas se evidenció una mejora evidente del gasto cardíaco. El tratamiento con ivabradina se mantuvo una media de 3,3 días con un tiempo medio hasta la conversión a ritmo sinusal de 64 h. No se objetivaron efectos secundarios significativos en ningún paciente.

Dado que la ivabradina actúa sobre el mecanismo patológico de la JET posquirúrgica, podría constituir una alternativa terapéutica eficaz en el manejo de los casos refractarios al tratamiento antiarrítmico convencional. Existe una amplia experiencia de su uso en adultos y cada vez mayor en niños. A pesar de la limitación que puede suponer en pacientes críticos su administración enteral exclusiva, la experiencia demuestra que se puede conseguir una reducción eficaz de la FC en un tiempo medio menor de 180 min (rango descrito en la literatura: 50-300 min)⁵. Aunque la dosis de inicio de ivabradina no está bien establecida en la edad pediátrica, la literatura sugiere comenzar con 0,05 mg/kg/12 h^{3,5}, con una dosis máxima reportada de 0,14 mg/kg/12 h. El efecto secundario conocido más frecuente es la bradicardia sinusal, hecho que en el postoperatorio inmediato de cirugía puede tratarse fácilmente con estimulación con marcapasos epicárdico temporal. Debido a su potencial para prolongar el intervalo QT, sobre todo cuando se asocia a otros fármacos, es necesario realizar controles ECG seriados.

Aunque nuestra experiencia en el uso de ivabradina en este contexto es limitada, consideramos que puede ser una opción terapéutica segura y eficaz debido a su rapidez de acción y escasos efectos adversos. Por este motivo, recomendamos su uso precoz en el tratamiento de la JET posquirúrgica refractaria ([fig. 1](#)), titulando la dosis en función de la respuesta clínica, tolerancia del paciente y QTc.