

Cartas científicas

Amiloidosis cardiaca secundaria a la mutación familiar *Glu54Gln* del gen de la transtiretina**Cardiac Involvement Secondary to a Familial Form of Transthyretin Amyloidosis Resulting From the *Glu54Gln* Mutation****Sr. Editor:**

Una mujer de 43 años de edad, originaria de Rumanía y residente en España, con antecedentes patológicos de síndrome del túnel carpiano bilateral, ingresó en nuestro hospital a causa de una disnea de esfuerzo progresiva y edema bilateral en ambas extremidades inferiores.

Al ingreso, la paciente no tenía fiebre, la presión arterial era de 101/72 mmHg y la frecuencia cardiaca era de 95 lpm. En la exploración, la paciente no presentaba ingurgitación yugular y la auscultación cardiaca era rítmica y sin soplos. Los pulmones presentaban crepitantes leves y se observó un edema con fovea en ambas extremidades inferiores.

Los análisis de laboratorio mostraron una concentración de creatinina en suero de 1,17 mg/dl, proteinuria de 0,3 g/24 h y un aclaramiento de creatinina calculado (fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*) de 55,95 ml/min/1,73 m². El valor de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B fue de 6,932 pg/ml. Todos los demás análisis de laboratorio, incluidos los valores bioquímicos, hematológicos y del proteinograma electroforético, fueron normales. El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal, con potenciales eléctricos bajos y extrasístoles ventriculares esporádicas. En la radiografía de tórax se apreció cardiomegalia y un derrame pleural bilateral.

La ecocardiografía transtorácica puso de manifiesto un engrosamiento biventricular (tabique ventricular de 15 mm, peso del ventrículo izquierdo de 209 g e índice de masa ventricular izquierda de 131 g/m²) y un patrón de llenado anormal compatible con una miocardiopatía restrictiva.

Tras la resonancia magnética con contraste de gadolinio, se demostró una captación en anillo subendocárdico en el ventrículo

izquierdo, la pared libre del ventrículo derecho, el tabique y la pared posterior de la aurícula derecha (figura 1).

Dado que había un alto grado de sospecha de amiloidosis, se realizó una biopsia de grasa subcutánea abdominal, que reveló una birrefringencia en la tinción con rojo Congo, compatible con la presencia de depósitos de amiloide.

Se realizó una gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-2,3-dicarboxipropano-1, 1-difosfonato (^{99m}Tc-DPD) y una tomografía computarizada por emisión monofotónica combinadas con una tomografía computarizada convencional del tórax en 2 fases, y se observó un aumento de la cantidad de sangre miocárdica biventricular durante la fase inicial, además de una intensa captación del radiotrazador en ambos ventrículos durante la fase tardía (figura 2).

Posteriormente, una biopsia renal descartó la presencia de depósitos de amiloide a dicho nivel, y finalmente se efectuó una secuenciación del gen de la transtiretina, que mostró la variante c.220G > C (también denominada *Glu54Gln*) en el tercer exón de uno de los alelos.

La paciente aceptó ser incluida en la lista de espera nacional para doble trasplante de corazón e hígado. Un mes después del diagnóstico, mientras estaba a la espera del trasplante, la paciente falleció tras sufrir un ictus isquémico masivo.

La amiloidosis es una enfermedad sistémica causada por el depósito de una proteína con un plegado anormal en diversos tejidos y órganos^{1,2}, que genera una disfunción de estos². El miocardio es uno de los órganos afectados con más frecuencia, y debe sospecharse amiloidosis en los pacientes con insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada que presenten hipertrofia ventricular sin hipertensión previa², en especial si se trata de personas jóvenes, como nuestra paciente. Existen diferentes tipos de amiloidosis, pero la afección cardiaca está intensamente relacionada con las mutaciones asociadas al gen de la transtiretina y, en menor medida, con la amiloidosis de cadenas ligeras¹, mientras que es muy infrecuente en la amiloidosis por amiloide A².

Se presenta el caso de una mujer joven con insuficiencia cardiaca y función sistólica conservada, de progresión rápida y agresiva, a la que se diagnosticó finalmente una amiloidosis. En este caso, se



Figura 1. Imagen de resonancia magnética con gadolinio que muestra una captación en anillo subendocárdico en el ventrículo izquierdo, la pared libre del ventrículo derecho, el tabique y la pared posterior de la aurícula derecha.

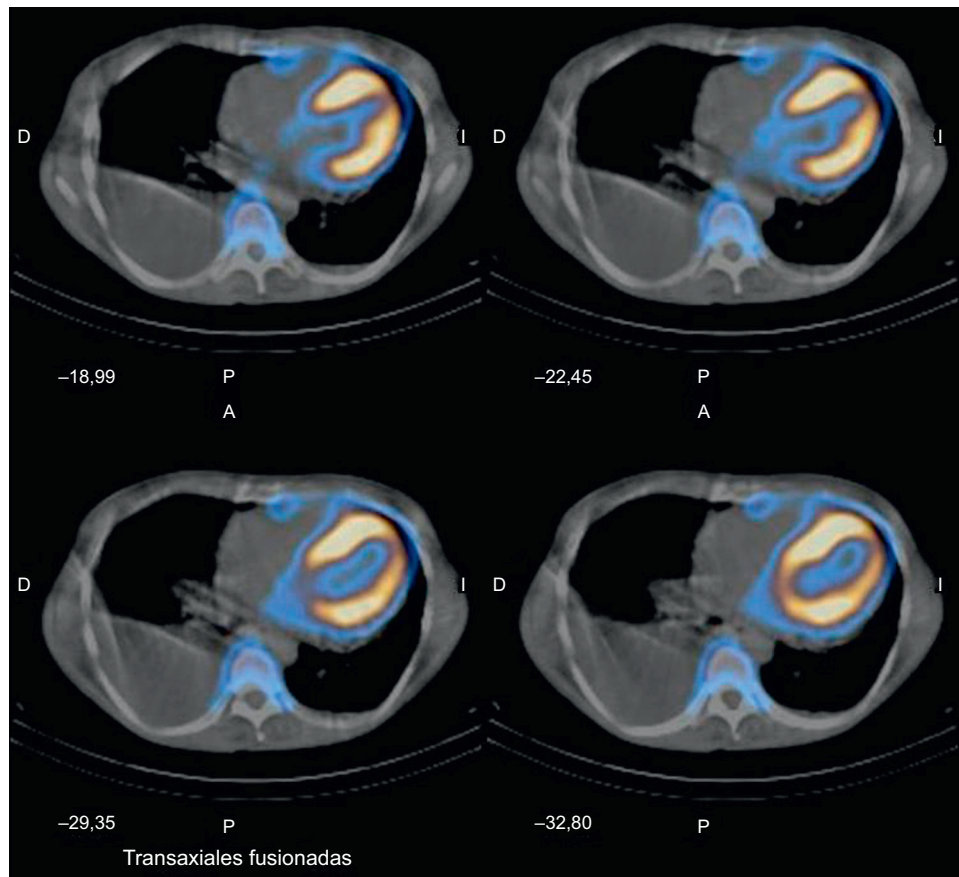


Figura 2. Gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -2,3-dicarboxipropano-1, 1-difosfonato y tomografía computarizada por emisión monofotónica combinadas con una tomografía computarizada convencional, que muestran un aumento en la cantidad de sangre miocárdica biventricular durante la fase inicial, además de una intensa captación de radiotrazador en ambos ventrículos durante la fase tardía. A: anterior; D: derecho; I: izquierdo; P: posteroanterior.

sospechó esta entidad tras el examen ecocardiográfico y las imágenes de resonancia magnética características con captación tardía de gadolinio^{2,3}, y la confirmación del diagnóstico se obtuvo mediante aspiración de grasa subcutánea, que es la técnica de referencia¹. Se pudo descartar razonablemente una amiloidosis por cadenas ligeras, dada la ausencia de inmunoglobulinas de cadenas ligeras en la inmunoelectroforesis, tanto en suero como en orina. Además, se observó una captación del radiotrazador en ambos ventrículos durante la gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD; según indica la literatura actual, esta molécula en el miocardio a la transtiretina, pero no a las cadenas ligeras de inmunoglobulina².

Por último, el estudio genético del gen de la transtiretina corroboró la presencia de la variante *Glu54Gln* y descartó una amiloidosis relacionada con una mutación natural (*wild*) de la transtiretina. Esta es la primera vez que se aísla en España la variante *Glu54Gln* del gen de la transtiretina, que se asocia a la afección miocárdica. En cambio, esta mutación se ha descrito anteriormente en la base de datos internacional *Mutations in Hereditary Amyloidosis* en 2 individuos rumanos⁴. Este hecho tiene interés dada la elevada prevalencia de inmigración de origen rumano existente en España (sobre todo en nuestra zona, Zaragoza). Además, en consonancia con lo indicado en presentaciones previas de pacientes con la mutación *Glu54Gln*, nuestra paciente presentó inicialmente manifestaciones neurológicas periféricas y luego contrajo una miocardiopatía grave (característica de la amiloidosis familiar) con varias hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca aguda.

Dado que la transtiretina anormal se sintetiza en el hígado, se propuso un doble trasplante de corazón e hígado para esta paciente, puesto que un trasplante hepático ortotópico (con o sin trasplante de corazón) se ha considerado un tratamiento

potencialmente curativo para esta entidad². Sin embargo, el trasplante hepático ha resultado menos efectivo en otras mutaciones del gen de la transtiretina diferentes de la Val30Met⁵. Lamentablemente, la paciente sufrió una complicación grave y no sobrevivió para recibir el trasplante.

Dado que la amiloidosis es una enfermedad con herencia autosómica dominante y de alta penetrancia, se estudió también la secuencia génica de los descendientes de la paciente (hija, hijo y nieto). Se observó que la hija era positiva para la misma mutación, pero no presentaba signos ni síntomas clínicos. Actualmente está en estudio y se considera la posibilidad de un trasplante hepático profiláctico.

Creemos que este caso resalta la necesidad de incluir la amiloidosis en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada, sobre todo en pacientes jóvenes, dada la elevada mortalidad de esta enfermedad.

Isabel Torres-Courchoud^{a,*}, Raquel Martínez-Gil^b, Miguel Angel Aibar-Arregui^a, Alejandro Andrés-Gracia^c y Miguel Angel Torralba-Cabeza^a

^aDepartamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^bDepartamento de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^cDepartamento de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: isabeltorres@yahoo.es (I. Torres-Courchoud).

On-line el 10 de noviembre de 2016

BIBLIOGRAFÍA

1. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc.* 2012;1:1-13.
2. Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:91-102.
3. Valbuena-López S, Hinojar R, Puntmann VO. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiology Practice: A Concise Guide to Image Acquisition and Clinical Interpretation. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:202-210.
4. Coriu D, Ailenei C, Talmaci R, et al. New transthyretin variant Glu54Gln associated with familial amyloidosis. In: *Abstracts book: XIIIth International Symposium on Amyloidosis.* 2012.132.
5. Adams D, Théaudin M, Cauquil C, Algalarrondo V, Slama M. FAP neuropathy and emerging treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014;14:435.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revvesp.2016.06.007>

0300-8932/

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Selección de lo mejor del año 2016 en cardiopatías congénitas



Selection of the Best in 2016 in Congenital Heart Diseases

Sr. Editor:

El último año se ha mantenido la tendencia ascendente del número de publicaciones en el campo de las cardiopatías congénitas (CC) y se enfatiza cada vez más la importancia epidemiológica que esta población está adquiriendo.

Respecto a estudios sobre historia natural en la era de las intervenciones modernas, cabe destacar la publicación de la mortalidad en el Registro Nacional Finlandés¹ de pacientes intervenidos con menos de 15 años entre 1953 y 2009 (10.964 pacientes, seguimiento del 98%), que se compara con la población general y subdivide los resultados en 2 periodos (1953-1989 y 1990-2009): la supervivencia total fue mayor en el segundo periodo y la insuficiencia cardíaca (IC) fue la principal causa de muerte relacionada con la cardiopatía, que disminuyó significativamente a largo plazo entre los pacientes intervenidos de comunicación interventricular y transposición de grandes vasos. Llama la atención la práctica ausencia de muerte súbita de pacientes con Fallot y transposición de grandes vasos en el segundo periodo. Por último, los pacientes fallecieron de enfermedades neurológicas e infecciosas más frecuentemente que los controles; también destaca una mayor incidencia de neoplasias, sobre todo en el segundo periodo¹.

Aunque la principal causa de mortalidad de los pacientes con CC es la IC, la indicación y el momento del trasplante cardíaco no están tan bien definidos como en otras cardiopatías. Estos pacientes tienen menos probabilidad de recibir un desfibrilador o asistencia ventricular o de que los incluyan en lista de espera urgente, y su mortalidad en lista de espera es mayor. Estos problemas específicos han motivado que la *American Heart Association* publique un documento científico² en el que se analizan las características peculiares de los pacientes con CC de cara a un trasplante, como son una anatomía compleja que frecuentemente requiere cirugía adicional, la alta sensibilización anti-HLA o la dificultad de accesos vasculares, entre otros. Se revisa también la evidencia del tratamiento con asistencia ventricular en CC y se proponen estrategias terapéuticas para mejorar el resultado del trasplante, incluido un cambio de consideración del criterio de urgencia en lista específico para estos pacientes².

Respecto a la muerte súbita, se ha publicado, entre otros, un metanálisis de desfibriladores en CC, con 2.162 pacientes y seguimiento de $3,6 \pm 0,9$ años, en el que los porcentajes de descarga apropiada en prevención primaria y secundaria fueron del 22 y el 35% respectivamente, el 25% de los pacientes recibieron terapias inapropiadas y el 26% de los individuos sufrieron complicaciones derivadas del desfibrilador automático implantable³. Todo ello señala la necesidad de continuar mejorando los esquemas de estratificación e implante.

En otro orden de cosas, hay cada vez más conciencia de la relevancia que en CC tienen los aspectos psicosociales, reproductivos o la afección extracardiaca. Destaca un trabajo dirigido a la caracterización de la afección cerebral en estos pacientes: los factores genéticos o epigenéticos, las secuelas de la propia

enfermedad que la cianosis grave o incluso las intervenciones terapéuticas se interrelacionan en el neurodesarrollo en edad fetal e infantil, con consecuencias también en la edad adulta, cuando la evolución de la propia enfermedad, la aparición de IC o arritmias y las comorbilidades contribuyen también al daño cerebral en forma de enfermedad neurovascular⁴. Este artículo provee, además, interesantes direcciones futuras de investigación traslacional para mejorar el pronóstico y la calidad de vida en este aspecto. Respecto a la afección multisistémica de la circulación univentricular, se han publicado varios trabajos sobre su correlación con la hemodinámica de la circulación de Fontan y sobre la prevalencia de fibrosis hepática, pero aún no se han trasladado a un esquema terapéutico concreto. También queremos comentar un trabajo que, pese a su pequeño tamaño muestral y su carácter unicéntrico, presenta una nueva opción terapéutica para la bronquitis plástica mediante una técnica de embolización percutánea para reducir el flujo linfático al parénquima pulmonar, y comunica que 15 de los 17 pacientes tratados presentaron una significativa mejoría de los síntomas⁵. Puesto que se trata de una complicación de la fisiología univentricular con alta morbimortalidad, este nuevo tratamiento podría suponer un gran avance, pendiente de confirmación en un mayor número de pacientes y con seguimiento más largo.

Respecto a las técnicas de imagen, sin duda la resonancia magnética nuclear constituye una importante herramienta de diagnóstico, estratificación de riesgo y planificación del tratamiento. Una reciente revisión⁶ repasa los nuevos avances aplicados al tratamiento de las CC, como son las técnicas de imagen de flujo en 3 D, que permiten conocer mejor la fisiopatología, o las técnicas de caracterización tisular, en concreto el mapeo T₁, que se ha asociado con parámetros clínicos en Fallot o ventrículo derecho sistémico. También hace hincapié en la utilización juiciosa de los contrastes con gadolinio en pacientes que van a necesitar a lo largo de su vida muchas exploraciones desde edades tempranas⁶.

Para concluir, este año sigue siendo evidente la escasez de estudios aleatorizados con gran número de pacientes en el ámbito de las CC, y buena parte de los trabajos son retrospectivos y unicéntricos, de modo que este campo continúa teniendo un enorme potencial para investigaciones futuras.

Raquel Prieto^{a,b,*}, Raquel Yotti^{a,b}, Pablo Ávila^{a,b}, Teresa Álvarez^{b,c}, Juan Miguel Gil-Jaurena^{b,d} y Francisco Fernández-Avilés^{a,b,e}

^aServicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^bInstituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

^cSección de Cardiología Pediátrica, Área del Corazón Infantil, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^dSección de Cirugía Cardíaca Infantil, Área del Corazón Infantil, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^eFacultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: raquel.prieto@salud.madrid.org (R. Prieto).

On-line el 15 de diciembre de 2016