

## Cartas científicas

### Síndrome de Alström: una rara causa de miocardiopatía



#### Alström Syndrome: A Rare Cause of Cardiomyopathy

##### Sr. Editor:

Se presenta el caso de una mujer de 27 años que ingresó en nuestro hospital por insuficiencia cardíaca. A la edad de 5 meses había ingresado por insuficiencia cardíaca aguda. Se realizó una ecocardiografía, que puso de manifiesto la existencia de una miocardiopatía dilatada con fracción de eyección del ventrículo izquierdo gravemente reducida, que después se recuperó completamente en el seguimiento, por lo que se consideró que estaba relacionada con una miocarditis aguda. La paciente presentaba nistagmo, distrofia de conos y bastones y atrofia de la vía óptica desde los primeros meses de vida, con ceguera bilateral y sordera perceptiva desde la adolescencia. Tenía antecedente de obesidad desde la infancia, y a los 14 años se le había diagnosticado diabetes mellitus tipo 2 e hipertrigliceridemia. Todos estos signos alertaban de una posible encefalopatía mitocondrial, pero la biopsia muscular y el estudio genético de Sanger fueron negativos para la mutación puntual A8344G involucrada en el síndrome de encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo ictus (MELAS) y en la epilepsia monoclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF).

En el ingreso actual, la paciente acudió por disnea en los últimos meses, que había progresado hasta alcanzar una clase funcional III/IV de la *New York Heart Association*.

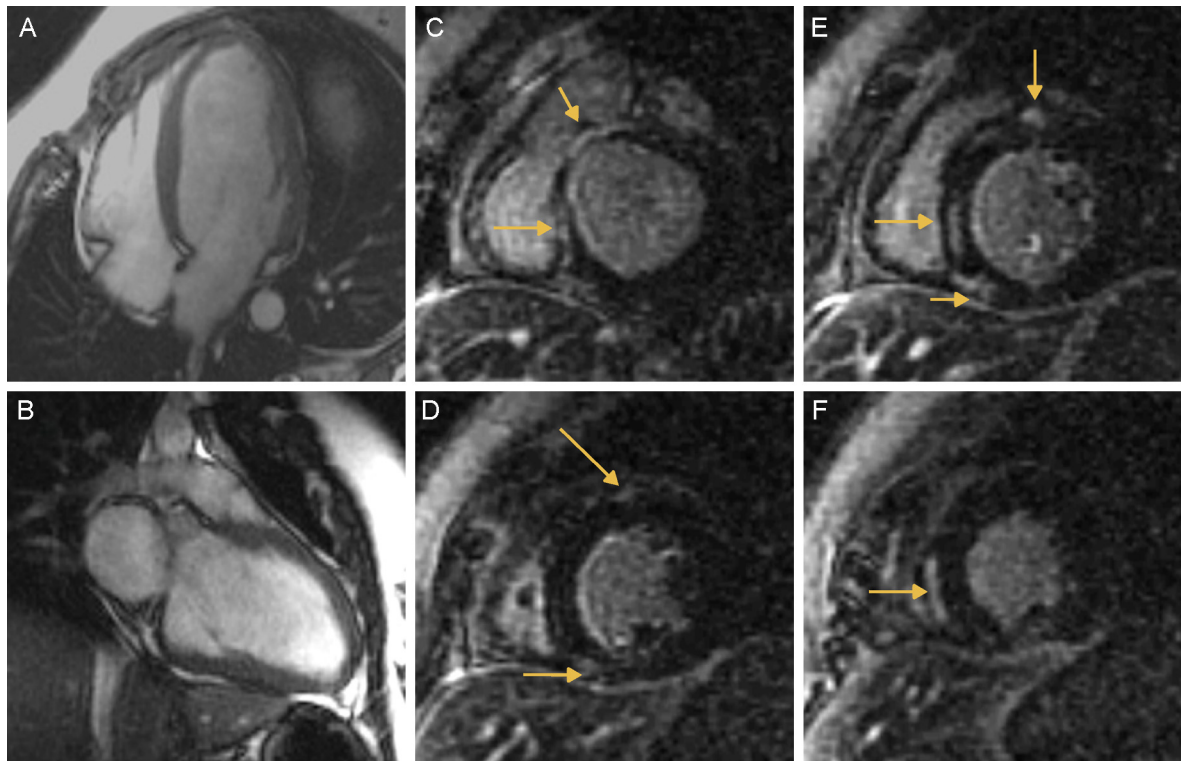
La ecocardiografía transtorácica reveló una dilatación leve del ventrículo izquierdo con disfunción sistólica grave sin áreas de hipertrabeculación, hipertrofia o de disminución del espesor miocárdico tras la administración del contraste ecocardiográfico. La paciente evolucionó favorablemente con el tratamiento médico habitual, que resolvió los síntomas congestivos; recibió el alta y se le programó una resonancia magnética para completar la evaluación de la miocardiopatía dilatada.

La resonancia magnética cardíaca confirmó un ventrículo izquierdo dilatado con disfunción sistólica grave, así como la existencia de captación patológica de contraste en la región subepicárdica, en el punto de inserción de ambos ventrículos, y captación intramiocárdica en el segmento septal medio, compatible con fibrosis miocárdica (figura A-F).

A la vista de estas observaciones, y tras haber descartado, con alto grado de certeza según los estudios previos, una enfermedad mitocondrial, se estableció el diagnóstico de síndrome de Alström, puesto que la paciente cumplía los criterios clínicos diagnósticos (tabla). Se solicitó un estudio genético mediante una secuenciación de nueva generación para el gen *ALMS1*, que está implicado en esta enfermedad. Este estudio dio un resultado positivo para 2 mutaciones en los exones 8 y 11 del gen con relevancia patogénica, por lo que se estableció el diagnóstico definitivo.

Esta paciente es el primer caso de esta enfermedad descrito en su familia. El estudio genético para la detección de esas mutaciones en sus padres fue negativo, por lo que al parecer se trata de una mutación espontánea en ese gen.

Hoy la paciente tiene 29 años y se encuentra en clase funcional I/IV de la *New York Heart Association*, sin episodios de



**Figura.** A, B: imágenes de eco-gradiente de eje largo, tetracamerales y bicamerales en las que se observa un ventrículo izquierdo dilatado. C-F: captación tardía de gadolinio en la región subepicárdica en el punto de inserción de ambos ventrículos y captación de contraste intramiocárdica en el segmento septal medio (flechas).

**Tabla**

Criterios diagnósticos de Marshall específicos para la edad

Edad (años)	Criterios mayores	Criterios menores	Otros datos de apoyo	Diagnóstico
≤ 2*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutación ALMS 1 en 1 alelo y/o antecedentes familiares de SA</li> <li>• Vista (nistagmo, fotofobia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad</li> <li>• Miocardiopatía dilatada o insuficiencia cardiaca congestiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones pulmonares recurrentes</li> <li>• Dedos normales</li> <li>• Retraso en los hitos del desarrollo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 criterios mayores o</li> <li>• 1 criterio mayor + 2 criterios menores</li> </ul>
3-14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutación ALMS 1 en 1 alelo y/o antecedentes familiares de SA</li> <li>• Vista (nistagmo, fotofobia, disminución de agudeza visual, distrofia de conos y bastones en el ERG)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad y/o resistencia a la insulina</li> <li>• Antecedentes de miocardiopatía dilatada o insuficiencia cardiaca congestiva</li> <li>• Pérdida de audición</li> <li>• Disfunción hepática</li> <li>• Insuficiencia renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones pulmonares recurrentes</li> <li>• Dedos normales</li> <li>• Retraso en los hitos del desarrollo</li> <li>• Hiperlipemia</li> <li>• Escoliosis</li> <li>• Pies planos y anchos</li> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Hipertensión</li> <li>• Déficit de GH</li> <li>• IU recurrente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 criterios mayores o</li> <li>• 1 criterio mayor + 3 criterios menores</li> </ul>
> 15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutación ALMS 1 en 1 alelo y/o antecedentes familiares de SA</li> <li>• Vista (ceguera legal, antecedentes de nistagmo en la primera o segunda infancia, distrofia de conos y bastones en el ERG)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad y/o resistencia a la insulina y/o diabetes mellitus tipo 2</li> <li>• Antecedentes de miocardiopatía dilatada o insuficiencia cardiaca congestiva</li> <li>• Pérdida de audición</li> <li>• Disfunción hepática</li> <li>• Insuficiencia renal</li> <li>• Baja estatura</li> <li>• Varones, hipogonadismo</li> <li>• Mujeres, menstruación irregular y/o hiperandrogenismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones pulmonares recurrentes</li> <li>• Dedos normales</li> <li>• Antecedentes de retraso del desarrollo</li> <li>• Hiperlipemia</li> <li>• Escoliosis</li> <li>• Pies planos y anchos</li> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Hipertensión</li> <li>• Déficit de GH</li> <li>• Alopecia</li> <li>• IU recurrente o disfunción urinaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 criterios mayores + 2 criterios menores o</li> <li>• 1 criterio mayor + 4 criterios menores</li> </ul>

ERG: electroretinograma; GH: hormona de crecimiento; IU: infecciones urinarias; SA: síndrome de Alström.

\* Se debe reevaluar estos criterios diagnósticos cuando el paciente haya crecido.

descompensación, a pesar de que persistía una disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo en las visitas de seguimiento.

Alström et al.<sup>1</sup> describieron el síndrome de Alström (SA) por primera vez en 1959. Tiene una prevalencia < 1/100.000<sup>1,2</sup>. El SA es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por una afección multisistémica producida por una mutación del gen *ALMS1* situado en el cromosoma 2p13<sup>3</sup>. Este gen codifica una proteína cuya mutación condiciona una fibrosis progresiva en diversos órganos y se caracteriza por distrofia de conos y bastones, pérdida de audición, obesidad central en la infancia, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, baja talla en la edad adulta, miocardiopatía y disfunción renal, hepática y pulmonar progresivas. Los primeros síntomas aparecen durante la infancia y el desarrollo progresivo de una enfermedad multiorgánica reduce la esperanza de vida de estos pacientes<sup>2-4</sup>. Hasta el descubrimiento de las mutaciones del gen *ALMS1*, el diagnóstico se establecía basándose solo en el fenotipo. Sin embargo, el alto grado de variabilidad, incluso dentro de una misma familia, ocasiona dificultades para establecer una definición universal<sup>5</sup>. Marshall definió el SA mediante unos criterios específicos dependientes de la edad (tabla)<sup>6</sup>.

La afección ocular es uno de los signos cardinales del SA<sup>1,5,6</sup> y da lugar a una disfunción visual progresiva hasta la ceguera, generalmente durante la segunda década de vida. Además, alrededor del 80% de los pacientes sufren una pérdida de audición neurosensorial que progresa a lo largo de la vida<sup>4-6</sup>.

La obesidad infantil es una manifestación frecuente y temprana. Generalmente se acompaña de una expresión fenotípica característica, y a menudo contraen diabetes mellitus tipo 2 con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, así como hipertrigliceridemia. Debido a estas alteraciones, el perfil metabólico de estos pacientes lleva a un aumento del riesgo cardiovascular<sup>1,5</sup>.

El daño cardiaco se caracteriza por la aparición de una miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica, fibrosis miocárdica y reducción de la masa miocárdica<sup>2,3</sup>. La afección cardiaca es una manifestación frecuente y la principal causa de morbilidad y mortalidad de estos pacientes, así como la primera causa de muerte en la infancia. Se puede manifestar como una insuficiencia cardiaca aguda en cualquier momento de la vida, si bien es frecuente que aparezca en las primeras semanas o meses de vida como primera manifestación, como en nuestro caso<sup>2-6</sup>. La posterior recuperación de la función cardiaca es frecuente, como lo es también la recurrencia durante la adolescencia o en la edad adulta<sup>2,5</sup>.

El pronóstico es variable y depende de cómo evolucionen las afecciones de los diferentes órganos y sistemas. Generalmente, la esperanza de vida es de menos de 50 años<sup>5</sup>. Aunque no hay ningún tratamiento específico y las medidas adoptadas deben dirigirse a tratar el daño de cada órgano afectado, un diagnóstico precoz, un abordaje multidisciplinario y las estrategias de prevención adecuadas permiten retardar la progresión y con ello mejorar la supervivencia de estos pacientes<sup>2,3,5</sup>.

Es frecuente que los síndromes genéticos sean difíciles de diagnosticar y, en la mayoría de los casos, carecen de un tratamiento específico. Un alto grado de sospecha es crucial para establecer el diagnóstico correcto, lo cual no solo permite mejorar la asistencia de los pacientes, sino que es necesario para proporcionar un asesoramiento genético adecuado y orientar el estudio familiar, si estuviera indicado.

Santiago Colunga Blanco<sup>a,\*</sup>, Elena Velasco Alonso<sup>b</sup>,  
Cecilia Corros Vicente<sup>a</sup>, María Martín Fernández<sup>a</sup>,  
Laura García Pérez<sup>a</sup> y César Morís de la Tassa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Valle del Nalón, Langreo, Asturias, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [santicolunga@hotmail.com](mailto:santicolunga@hotmail.com) (S. Colunga Blanco).

On-line el 31 de mayo de 2017

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alström CH, Hallgren B, Nilsson LB, Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from Laurence-Moon-Biedl syndrome; a clinic endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. *Acta Psychiatr Neurol Scand.* 1959;34:1–35.

- Makaryus AN, Zubrow ME, Marshall JD, Gillam LD, Mangion JR. Cardiac Manifestations of Alström Syndrome: Echocardiographic Findings. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:1359–1363.
- Corbetti F, Razzolini R, Bettini V, et al. Alström syndrome: cardiac magnetic resonance findings. *Int J Cardiol.* 2013;167:1257–1263.
- Hearn T, Renforth GL, Spalluto C, et al. Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alström Syndrome. *Nat Genet.* 2002;31:79–83.
- Joy T, Cao H, Black G, et al. Alström syndrome (OMIM 203800): a case report and literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:49.
- Marshall JD, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:1193–1202.

<https://doi.org/10.1016/j.revesp.2017.01.028>  
0300-8932/

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

## Selección de lo mejor del año 2017 en insuficiencia cardiaca aguda y crónica



### Selection of the Best of 2017 in Acute and Chronic Heart Failure

#### Sr. Editor:

La insuficiencia cardiaca (IC) es un problema sanitario de primer nivel en los países de nuestro entorno, debido a un incremento de su incidencia (envejecimiento poblacional) y su prevalencia (mayor supervivencia de las cardiopatías). A pesar de las mejoras en su diagnóstico y tratamiento, su pronóstico sigue siendo malo y determina un enorme gasto sanitario en relación con altas tasas de rehospitalización.

Desde el punto de vista conceptual, la última guía europea establecía 3 grupos de IC en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), lo cual tiene implicaciones terapéuticas debido a que la mayoría de la evidencia científica se refiere al tratamiento de la IC con FEVI reducida (< 40%). Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia y la mejora del pronóstico en pacientes con FEVI conservada (> 50%) de ninguna estrategia terapéutica. El aspecto conceptual más novedoso es la incorporación de la IC con FEVI en rango medio<sup>1</sup>, en un intento por fomentar la investigación e incrementar la evidencia científica en pacientes con FEVI del 40-49%.

Los péptidos natriuréticos hoy están reconocidos como marcadores bioquímicos clave para el cribado de la enfermedad, con utilidad máxima en atención primaria y urgencias, ya que completan la anamnesis y la exploración clínica clásicas y permiten un cribado inicial. Aunque también está demostrada su utilidad en la estratificación pronóstica, no parece que una estrategia basada en seriaciones periódicas sea una opción válida para guiar el tratamiento (estudio GUIDE-IT<sup>2</sup>).

Hasta el momento, no se ha demostrado que alguna opción terapéutica mejore el pronóstico de los pacientes con IC aguda. Hemos asistido al fracaso de novedades terapéuticas prometedoras, como la serelaxina recombinante o la ularitida (estudio TRUE-AHF<sup>3</sup>). Estamos aprendiendo que el tratamiento precoz de la IC aguda, con reducción de los tiempos desde que se contacta con el sistema sanitario hasta que se inicia el tratamiento depleitivo, permite mejorar el pronóstico de los pacientes, con lo que se establece como un estándar de calidad asistencial que debe implementarse en todos los centros hospitalarios (estudio REALITY<sup>4</sup>).

En cuanto al tratamiento de la IC crónica, el aspecto más destacable es la generalización del uso de los antagonistas del receptor de la neprilisina (ARNI) como opción terapéutica para pacientes sintomáticos con disfunción sistólica, alternativa al bloqueo clásico con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la

angiotensina II (ARA-II), ratificado por la nueva guía estadounidense<sup>5</sup> en un escalón terapéutico anterior al establecido en la guía europea (al mismo nivel que los antagonistas del receptor de mineralocorticoides).

También es destacable la importancia cada vez mayor de la adecuada atención a las comorbilidades para aumentar la calidad de vida, evitar la progresión, mejorar el pronóstico y reducir las hospitalizaciones por IC. En este sentido, se ha demostrado que la ferroterapia intravenosa mejora la capacidad funcional de los pacientes con disfunción sistólica, aunque será necesario confirmar su utilidad en la reducción de hospitalizaciones por IC mediante nuevos ensayos clínicos. Son prometedores los resultados (reducción de hospitalizaciones) de los ensayos con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SLGT-2), especialmente la empagliflozina, aunque se necesita evidencia específica sobre pacientes diabéticos con IC. Por otro lado, a pesar del papel de los trastornos del sueño en la fisiopatología y la perpetuación de la IC, no se ha demostrado beneficio con la opción de tratar mediante equipos específicos las apneas centrales del sueño de los pacientes con IC.

La IC es el paradigma de enfermedad crónica, que precisa de un cambio en el tratamiento clásico de la enfermedad para impactar en su pronóstico. Más allá de intervenciones terapéuticas específicas, es preciso realizar una atención coordinada entre los diferentes niveles asistenciales implicados, a través de unidades multidisciplinarias de IC, con los cuidadores y los pacientes como protagonistas fundamentales. Optimizar y mejorar la adherencia terapéutica tienen demostrado impacto en el pronóstico de los pacientes, especialmente en la reducción de hospitalizaciones (estudio QUALIFY<sup>6</sup>). Los gestores de la salud, la sociedad en general y los profesionales sanitarios deben fomentar esta estrategia de atención multidisciplinaria coordinada con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes con IC y el gasto sanitario derivado de su cuidado.

José Manuel García-Pinilla<sup>a,\*</sup>, Marta Farrero Torres<sup>b</sup>,  
Francisco González-Vílchez<sup>c</sup>, Eduardo Barge Caballero<sup>d</sup>,  
Josep Masip<sup>e</sup> y Javier Segovia Cubero<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Unidad de Gestión de Cardiología y Cirugía Cardiaca, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, IBIMA, Málaga, España

<sup>b</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

<sup>d</sup>Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidad de A Coruña (UDC), A Coruña, España