

patogénico en el gen *SLC22A5*, en heterocigosis simple. Dicha variante se describió previamente en otro paciente con DPC en combinación con otra variante patogénica¹. Se analizó una muestra de fibroblastos y se demostró una clara disminución del transporte de carnitina intracelular respecto a los controles, con lo que se confirmó la sospecha de DPC.

El DPC es una enfermedad genética rara, autosómica recesiva, que afecta a 1:40.000–1:120.000 personas². Se debe a la presencia de 2 alelos mutados (bien en homocigosis o 2 mutaciones en heterocigosis compuesta) en *SLC22A5*, que codifica el transportador *OCTN2*, encargado del transporte de carnitina dentro de las células. La carnitina es un cofactor esencial para que los ácidos grasos de cadena larga pasen a través de la membrana interna de las mitocondrias para la beta-oxidación. Los ácidos grasos no utilizados se acumulan en los tejidos afectados. Esta enfermedad tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, como miopatía, hepatomegalia, hiperamoniemia, crisis recurrentes de hipoglucemia y miocardiopatía hipertrófica o dilatada, que puede ser su única manifestación^{2,3}. Esta afección se incluye en el cribado neonatal en algunas comunidades autónomas de España.

En nuestro caso, pese a no contar con una segunda variante patogénica, el estudio en fibroblastos confirmó la sospecha de DPC. Se desconoce si pudieran existir alteraciones genéticas poco habituales, no detectables por NGS, que alteren el comportamiento de este gen a nivel proteico (variantes intrónicas profundas, en regiones promotoras o que afecten al *splicing*), por lo que son necesarios estudios funcionales para confirmar esta hipótesis.

En cuanto a las características del electrocardiograma, hace décadas se describieron alteraciones en el DPC, con ondas T anormales, picudas en derivaciones precordiales medias⁴ similares a las secundarias a hiperpotasemia. Otros autores han descrito a pacientes con DPC, miocardiopatía y acortamiento del intervalo QT^{3,5}. Roussel et al.⁵ comprobaron en un modelo animal de ratones que el tratamiento con Mildronate (que induce deficiencia de carnitina) reproducía el fenotipo con aparición de miocardiopatía (hipertrófica) y QT corto. Algunos autores señalan que la predisposición a la muerte súbita de los pacientes con defectos de la beta-oxidación de ácidos grasos, como el DPC, se debe a arritmias por alteración de la repolarización eléctrica secundarias a disfunción de canales iónicos. Ferro et al.⁶ demostraron que una alta concentración de acilcarnitinas de cadena larga altera la corriente de potasio del I_{Kr} .

El caso que se presenta lleva a 2 conclusiones. En primer lugar, ante todo paciente afectado de miocardiopatía dilatada, es esencial

descartar siempre etiologías potencialmente tratables, máxime en niños. En el caso de que sea una enfermedad hereditaria, se podrá asesorar a otros familiares. En segundo lugar, ante todo paciente en el cual concurren QT corto y miocardiopatía dilatada, debe sospecharse un DPC, ya que, de diagnosticarse a tiempo, se puede tratar y revertir completamente la afección cardíaca^{1,3–5}.

Francesca Perin^{a,*}, María del Mar Rodríguez-Vázquez del Rey^a, Carmen Carreras-Blesa^a, Luisa Arrabal-Fernández^b, Juan Jiménez-Jáimez^c y Luis Tercedor^c

^aUnidad de Cardiología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, Granada, España

^bUnidad de Neuropediatría, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, Granada, España

^cUnidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, Granada, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: francescaperin33@gmail.com (F. Perin).

On-line el 27 de octubre de 2017

BIBLIOGRAFÍA

1. Dubrowolski SF, McKinney JT, Amat di San Filippo C, Giak Sim K, Wilcken B, Longo N. Validation of dye-binding/high-resolution thermal denaturation for the identification of mutations in the *SLC22A5* gene. *Hum Mutat*. 2006;25:306–313.
2. Amat di San Filippo C, Taylor MR, Mestroni L, Botto LD, Longo N. Cardiomyopathy and carnitine deficiency. *Mol Genet Metab*. 2008;94:162–166.
3. Fu L, Huang M, Chen S. Primary carnitine deficiency and cardiomyopathy. *Korean Circ J*. 2013;43:785–792.
4. Tripp ME, Katcher ML, Peters HA, et al. Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis: a treatable cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1981;305:385–390.
5. Roussel J, Labarthe F, Thireau J, et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2016;13:165–174.
6. Ferro F, Ouillé A, Tran T, Fontanaud P, Bois P, Babuty D. Long chain acylcarnitines regulate the hERG channel. *PLoS ONE*. 2012;7:e41686.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.08.018>

0300-8932/

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

Daño cardíaco en paciente con enfermedad de Behçet. Integración diagnóstica y terapéutica



Cardiac Involvement in a Patient With Behçet Disease. Diagnostic and Therapeutic Approach

Sr. Editor:

Un paciente de 56 años sin factores de riesgo cardiovascular ingresó en nuestro hospital por angina de esfuerzo y astenia de 1 semana de evolución. Entre sus antecedentes destacaban enfermedad de Behçet, con ingreso previo en la UCI por hemoptisis masiva en relación con aneurismas pulmonares que precisaron lobectomía pulmonar derecha, y hepatitis B por probable contagio tras transfusión. Se encontraba en periodo de remisión de la enfermedad y recibía tratamiento inmunosupresor (interferón alfa-2a) y antiviral (entecavir).

Al ingreso, el paciente se encontraba asintomático. El electrocardiograma mostraba ritmo sinusal con bloqueo auriculoventricular 2:1 y QRS ancho con morfología de bloqueo de rama

derecha y hemibloqueo anterior izquierdo. La ecocardiografía transtorácica no mostró anomalías.

Se llevó a cabo coronariografía (figura A y B), que mostró 2 aneurismas calcificados en el segmento proximal de la arteria descendente anterior y de la circunfleja. El aneurisma de la circunfleja estaba parcialmente tromboso y el flujo distal enlentecido. La angiografía por tomografía computarizada coronaria confirmó la presencia de 2 aneurismas saculares (figura C y D). Las imágenes de reconstrucción multiplanar muestran el verdadero tamaño del aneurisma de la arteria circunfleja (30 × 24 mm) (figura E y F, flechas), con cuello estrecho (figura E, flecha fina), pared calcificada (en «cascara de huevo»), trombo y luz residual irregular. El aneurisma en la arteria descendente anterior es más pequeño (15 × 14 mm; figura E, cabeza de flecha), con pared también calcificada.

Tras realizar un estudio electrofisiológico que confirmó la localización infrahisiana del bloqueo auriculoventricular, se implantó un marcapasos bicameral AAI-DDDR definitivo. Después se llevó a cabo una cirugía de *bypass* aortocoronario para controlar los aneurismas y revascularizar implantando la arteria mamaria

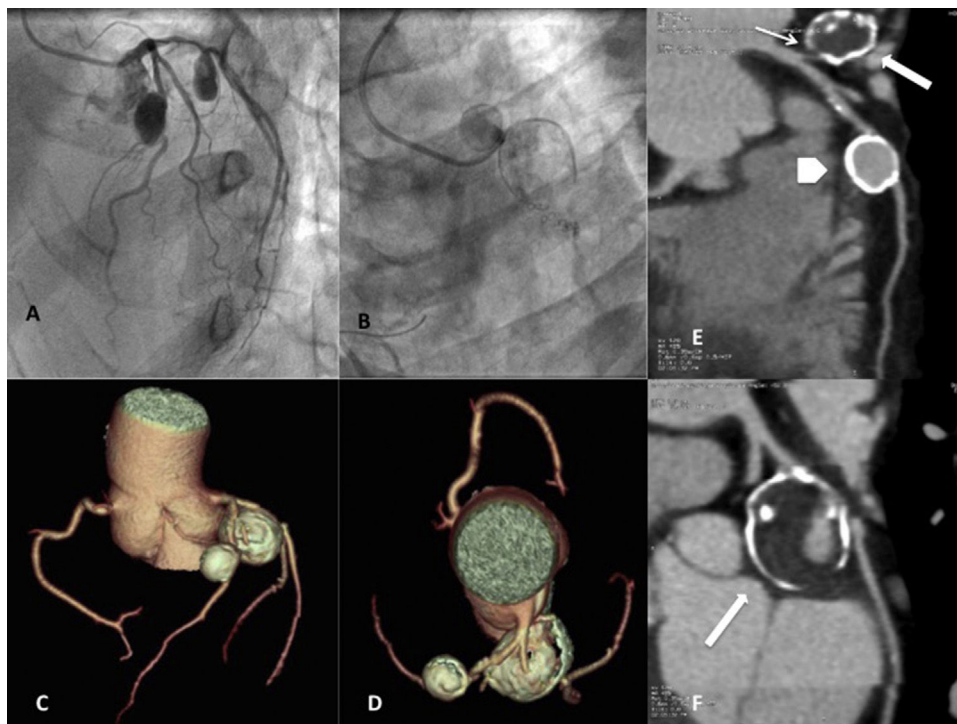


Figura. A y B: coronariografía; dilataciones aneurismáticas en el segmento proximal de la descendente anterior y de la circunfleja. C y D: angiografía por tomografía computarizada coronaria con 2 aneurismas coronarios calcificados saculares; el de mayor tamaño es el localizado en la circunfleja. E y F: imágenes de reconstrucción multiplanar; aneurisma de la arteria circunfleja de 30 × 24 mm (flechas), con cuello estrecho (E, flecha fina), pared calcificada (en «cascara de huevo»), trombo (la zona de baja densidad en el interior) y luz residual irregular; aneurisma de 15 × 14 mm en la arteria descendente anterior (E, cabeza de flecha), con pared también calcificada.

interna izquierda a la descendente anterior y la arteria mamaria interna derecha en Y a la obtusa marginal. Ambos aneurismas se ligaron. Se dio de alta al paciente el quinto día tras la cirugía. En la visita de seguimiento a los 6 meses, refería encontrarse asintomático y libre de angina.

La enfermedad de Behçet es una afección inflamatoria, multisistémica y crónica, cuya lesión histopatológica fundamental es la vasculitis de los grandes, medianos y pequeños vasos. La etiología de la enfermedad es desconocida. Se han implicado factores virales, bacterianos, genéticos, ambientales, tóxicos o inmunitarios. El indicador genético más conocido es HLA-B51. En España la prevalencia es baja (5-10/100.000 habitantes), pero es más alta en los países de la «Ruta de la Seda» (80-370/10.000 en Turquía y 13-20/10.000 en países asiáticos). La edad de presentación es la tercera o la cuarta década de la vida. El daño cardíaco se estima en un 6%, e implica peor pronóstico, por lo que es necesario un diagnóstico precoz¹. Incluye pericarditis, miocarditis, daño valvular, fibrosis endomiocárdica, infarto agudo de miocardio, trombosis intracardiaca y trastornos de la conducción. El aneurisma coronario es una de las formas de presentación menos frecuentes (el 0,5% de los pacientes). La mayoría de los aneurismas coronarios son únicos y en la coronaria derecha, y el daño del árbol izquierdo se da más raramente. El mecanismo fisiopatológico incluye endarteritis obliterativa de los *vasa vasorum* e infiltración perivascular por mononucleares, con destrucción de la media y debilitamiento de la pared vascular^{2,3}. Suele presentarse en forma de síndrome coronario agudo. Para su diagnóstico son útiles técnicas de imagen no invasivas (tomografía computarizada coronaria, ecocardiografía transtorácica o transesofágica o resonancia magnética), y es de elección la angiografía coronaria^{2,3}. La ecografía intravascular permite diferenciar los componentes de la

pared arterial coronaria y ayuda en la diferenciación entre aneurisma verdadero y pseudoaneurisma. Sin embargo, es menos útil en los aneurismas de gran tamaño o trombados⁴. El hallazgo de afección cardíaca en la enfermedad de Behçet debe conducir a la búsqueda de afección en otros territorios vasculares mediante angiografía por tomografía computarizada, angiorresonancia o ecografía abdominal. No existen recomendaciones de tratamiento; en la literatura hay 4 casos tratados con cirugía, la cual se reserva para los aneurismas gigantes (> 20 mm), de crecimiento rápido o con alto riesgo de rotura^{2,5}. El bloqueo auriculoventricular es una manifestación infrecuente y de etiología desconocida de la enfermedad de Behçet, que se ha asociado con inflamación del nódulo auriculoventricular y del tejido de conducción circundante. Suele ser necesario el implante de un marcapasos definitivo¹. No hay tratamiento específico para la enfermedad. El objetivo es corregir los síntomas y prevenir daños permanentes. La completa remisión del daño cardíaco se ha asociado con el uso de inmunosupresores, colchicina y anticoagulantes^{1,6}.

Ana Román Rego*, José María García Acuña, Leyre Álvarez Rodríguez, Pedro Rigueiro Veloso, Diego López Otero y José Ramón González Juanatey

Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: aroman.compostela@gmail.com
(A. Román Rego).

On-line el 17 de octubre de 2017

BIBLIOGRAFÍA

1. Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L, et al. Spectrum of cardiac lesions in behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:25–32.
2. Spiliotopoulos K, Yanagawa B, Crean A, Overgaard C, Brister SJ. Surgical management of a left anterior descending pseudoaneurysm related to Behçet disease. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:912–914.
3. Flamarique S, Cembrero H, Artaiz M, Rábago G, Hernández-Estefanía R. Características morfológicas de los aneurismas de arterias coronarias, Incidencia e implicación clínica. *Cir Cardiov*. 2014;21:252–258.
4. De Agustín JA, Marcos-Alberca P, Fernández-Golfin C, et al. Técnicas de imagen no invasivas para el estudio de los aneurismas coronarios. *Radiología*. 2012;54:357–362.
5. Crawley PD, Mahlow WJ, Huntsinger DR, Afiniwala S, Wortham DC. Giant coronary artery aneurysms: review and update. *Texas Heart Inst J*. 2014;41:603–608.
6. Demirelli S, Degirmenci H, İnci S, Arisoy A. Cardiac manifestations in Behçet disease. *Intractable Rare Dis Res*. 2015;4:70–75.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.08.019>
0300-8932/

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

Daño cardíaco en una cohorte de pacientes con amiloidosis por transtiretina por la mutación Val30Met



Cardiac Involvement in a Patient Cohort With Val30Met Mutation Transthyretin Amyloidosis

Sr. Editor:

La amiloidosis hereditaria por transtiretina es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen de la transtiretina. Se han descrito hasta la fecha más de 100 mutaciones, de las que Val30Met es la más común; en los casos con daño neurológico predominante se denomina polineuropatía amiloideótica familiar (PAF) o enfermedad de Corino-Andrade¹. La identificación de pacientes cuya amiloidosis se debe a un defecto genético tiene gran importancia, ya que modifica el tratamiento y tiene gran trascendencia para los familiares². Aunque es muy poco frecuente en todo el mundo, hay descripciones de algunos focos endémicos, y actualmente la isla de Mallorca es el quinto foco mundial en número de afectados, por detrás de países como Portugal, Suecia, Japón y Brasil. Existe asimismo otro foco endémico en España, más reducido, en Valverde del Camino (Huelva)³. La mutación Val30Met se presenta generalmente con neuropatía sensorial periférica y avanza a neuropatía autonómica y motora, con aparición tardía de trastornos de la

conducción cardíaca y sin hipertrofia cardíaca, según los datos de la literatura⁴. Los tratamientos existentes aprobados para la PAF incluyen el trasplante hepático y el tafamidis, un fármaco estabilizante de la transtiretina. Están en estudio otros fármacos, con resultados iniciales prometedores. Actualmente se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico o indicar el trasplante hepático cuando se identifiquen los primeros signos y síntomas neurológicos. La amiloidosis cardíaca es una de las principales causas de muerte en la PAF, y en muchos de estos pacientes con daño cardíaco está infradiagnosticada⁵.

Nuestro objetivo es evaluar el daño cardíaco en una serie amplia de pacientes con PAF, debido a que no está bien caracterizada en la literatura por su baja prevalencia, y mucho menos en España, donde no se han publicado datos. Se revisaron las historias clínicas de pacientes con PAF (estudio genético positivo para mutación Val30Met en el gen de la transtiretina en todos, y presencia de amiloide en biopsia de grasa subcutánea, rectal o glándula salival en los sintomáticos). Se recogieron datos demográficos, clínica, electrocardiografía, ecocardiografía y Holter, así como cardiorresonancia magnética y gammagrafía con difosfonatos si se habían realizado. El daño cardíaco se definió por la presencia de signos o síntomas específicos, arritmias, trastornos de la conducción auriculoventricular (AV), hipertrofia ventricular izquierda en el ECG o el ecocardiograma, o realce tardío en cardiorresonancia magnética. Se analizaron los datos de 132 pacientes (tabla): 104 portadores sintomáticos (78,8%) y 28 portadores asintomá-

Tabla

Datos clínicos de los pacientes incluidos en el estudio

Variables	Total	Sin daño cardíaco	Con daño cardíaco	p
Sexo (n = 132)				
Varones	69 (52,2)	38 (50)	31 (55,4)	0,2
Mujeres	63 (47,8)	38 (50)	25 (44,6)	0,1
Fenotipo (n = 132)				
Portadores asintomáticos	28 (21,2)			
Portadores sintomáticos	104 (78,8)	48 (46,2)	56 (53,8)	0,05
Edad al diagnóstico (años)	47,4 ± 17	42,9 ± 16	53,6 ± 17	0,03
Edad al seguimiento (años)	57,2 ± 16,4	51,3 ± 15	65,3 ± 15	0,01
Polineuropatía (n = 104)	83 (79,8)	37 (50,7)	46 (85,2)	< 0,001
Nefropatía (n = 104)	22 (21,2)	5 (7,8)	17 (31,0)	< 0,001
Palpitaciones			19 (15,0)	
Disnea			13 (10,4)	
Síncope			5 (4,0)	
Insuficiencia cardíaca			13 (9,8)	
Síntomas disautonómicos			26 (20,6)	
ECG patológico			39 (36,0)	
Alteraciones de la conducción				
Disfunción sinusal o fibrilación auricular			13 (9,8)	
Bloqueo AV			17 (12,9)	