

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 amiloide 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

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)	
Primer grado			11 (8,3)	
Segundo grado			3 (2,3)	
Tercer grado			3 (2,3)	
Bloqueo de rama			12 (9,1)	
Bloqueo de rama izquierda			7 (5,3)	
Grosor máximo del VI (mm) (n = 81)			11,2 ± 3,2	
≥ 11 mm			19 (23,5)	
≥ 15 mm			10 (12,3)	
FEVI (%) (n = 97)			61 ± 6	
< 50%			4 (4,1)	
Disfunción diastólica			35 (46,0)	
Relajación anómala			24 (31,6)	
E/E' (ms)			11,5 ± 4	
Marcapasos			9 (6,8)	
Trasplante de hígado	54 (41,0)	23 (30,3)	32 (57,0)	< 0,001
Muerte	22 (16,7)	4 (5,3)	18 (32,0)	< 0,001

AV: auriculoventricular; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del VI; VI: ventrículo izquierdo.

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 asintomáticos (21,2%). La media de edad era $47,4 \pm 17$ años al diagnóstico y $57,2 \pm 16,4$ años en el seguimiento; 69 (52,2%) eran varones. De los portadores sintomáticos, 83 (79,8%) tenían polineuropatía y 56 (53,8%), algún síntoma cardiovascular o daño cardíaco: el 15%, palpitaciones; el 10,4%, disnea; el 4%, síncope; el 20,6%, síntomas de disautonomía, y el 9,8%, insuficiencia cardíaca. El ECG fue patológico en 39 (36%), por la presencia de signos de hipertrofia ventricular izquierda, arritmias o alteraciones de la conducción AV: 13 (9,8%) con disfunción sinusal o fibrilación auricular (síndrome bradicardia-taquicardia), 17 (12,9%) con bloqueo AV en diferentes grados y 12 (9,1%) con bloqueo de rama del Haz de His. La media del grosor máximo de la pared del ventrículo izquierdo fue $11,2 \pm 3,2$ mm, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del $61 \pm 6\%$; 19 pacientes (23,5%) tenían un grosor del ventrículo izquierdo ≥ 11 mm y 10 (12,3%), ≥ 15 mm. De estos 10, en 5 se realizó cardiorresonancia magnética, y en 3 de ellos se observó realce tardío de gadolinio en localización subendocárdica, en el característico anillo (figura). El 46% tenía disfunción diastólica y 9 (6,8%) precisaron implante de marcapasos durante el seguimiento por disfunción sinusal o bloqueo AV avanzado. A 54 (41%) se les realizó trasplante hepático, 1 paciente con trasplante combinado corazón-hígado, y en los últimos años 11 han recibido tafamidis. Durante el seguimiento 22 (16,7%) fallecieron. Aunque el daño cardíaco fue clínicamente evidente solo en la fase tardía de la enfermedad (los pacientes eran unos 10 años mayores que los que solo tienen fenotipo neurológico), se asoció con mayor comorbilidad y se relacionó estadísticamente con un aumento de la mortalidad ($p = 0,003$). En el análisis multivariable los parámetros relacionados de manera independiente con la mortalidad ($p < 0,05$) durante el seguimiento fueron un ECG patológico, bloqueo AV, insuficiencia cardíaca, marcapasos, afección neurológica e insuficiencia renal. La supervivencia media desde el inicio de los síntomas hasta la muerte fue de 7,3 años. En conclusión, nuestros resultados, basados en una serie grande dada la baja prevalencia de la enfermedad, proporcionan información adicional sobre la PAF y son útiles para la descripción de sus características demográficas, su presentación clínica, su diagnóstico y su evolución. La PAF es una enfermedad rara que no solo genera síntomas neurológicos clásicos, como se había pensado hasta hace unos años, sino que también la afección cardiovascular es frecuente, especialmente ECG patológico, alteraciones del ritmo y trastornos de conducción AV, hipertrofia ventricular izquierda con disfunción diastólica y síntomas de disautonomía, y se relaciona con una mayor morbimortalidad. En el área endémica de Mallorca, en comparación con Portugal, Suecia y Japón, la presencia de hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca es más frecuente y confiere un peor pronóstico. El cardiólogo debe realizar un seguimiento estrecho de estos pacientes— con ECG, ecocardiograma y Holter anuales— y ampliar el estudio (cardiorresonancia magnética, gammagrafía con difosfonatos, etc.) en caso de síntomas o alteraciones.

FINANCIACIÓN

CIBEROBN (CB12/03/30038), Madrid, España.



Figura. Cardiorresonancia de un paciente con amiloidosis cardíaca hereditaria por transtiretina. Se observa realce tardío difuso subendocárdico, en anillo característico (flechas).

Tomás Ripoll-Vera^{a,b,c,*}, Juan Buades^{b,d}, Eugenia Cisneros^{b,d}, Yolanda Gómez^{a,b}, Juana Núñez^{a,b} y Manuel Raya^{b,d}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Baleares, España

^bInstituto de Investigación Sanitaria de Baleares (IdISBa), Palma de Mallorca, Baleares, España

^cCiberOBN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^dServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Baleares, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: tripoll@hsl.es (T. Ripoll-Vera).

On-line el 18 de octubre de 2017

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126:1286–1300.
2. García-Pavía P, Tomé-Esteban M, Rapezzi C. Abordaje familiar en la amiloidosis cardíaca hereditaria por transtiretina. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:797–808.

3. Buades Reinés J, Ripoll Vera T, Uson Martin M, et al. Epidemiology of transthyretin associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llatzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:29.
4. Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? *Amyloid.* 2006;13:143–153.
5. Gallego-Delgado M, González-López E, Muñoz-Beamud F, et al. El volumen extracelular detecta la amiloidosis cardíaca y está correlacionado con el deterioro

neurológico en la amiloidosis familiar relacionada con la transtiretina. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:923–930.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.09.006>
0300-8932/

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