

Cartas científicas

Amiloidosis hereditaria por transtirretina causada por la variante p.Ser43Asn. Una nueva variante endémica en Ecuador



Hereditary transthyretin amyloidosis caused by p.Ser43Asn variant. A new endemic variant in Ecuador

Sr. Editor:

La amiloidosis hereditaria por transtirretina (ATTRv) es una enfermedad multisistémica con herencia autosómica dominante y penetrancia variable, causada por mutaciones en el gen *TTR*. Se han descrito más de 120 variantes genéticas asociadas con la enfermedad, algunas de ellas consideradas endémicas de ciertas zonas geográficas y con una fuerte correlación genotipo-fenotipo^{1,2}. Los órganos más frecuentemente afectados en la ATTRv son el corazón y el sistema nervioso. En el corazón, la ATTRv se manifiesta habitualmente en forma de insuficiencia cardiaca, trastornos de la conducción o fibrilación auricular. La afección neurológica se manifiesta como polineuropatía sensitiva-motora distal y simétrica, a menudo junto con síntomas disautonómicos^{1,2}. Hasta hace poco, la única opción terapéutica era el trasplante hepático; sin embargo, hoy se cuenta con fármacos específicos con los que se ha demostrado un aumento de la supervivencia de estos pacientes³.

La variante p.Ser43Asn del gen *TTR* es una variante causal de ATTRv muy infrecuente que hasta la fecha se ha descrito solo en 7 casos⁴⁻⁶. Al ser una variante muy inhabitual, no existe suficiente información que permita conocer el curso clínico esperable de la enfermedad y cuál es el seguimiento que se debe dar a los sujetos portadores de la variante.

Tras identificar a 3 familias independientes afectadas por ATTRv causada por la variante p.Ser43Asn, se propuso estudiar las características clínicas y la evolución de la ATTRv por p.Ser43Asn y dilucidar posibles áreas geográficas donde la variante pudiera ser endémica.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de todos los sujetos portadores de la variante p.Ser43Asn seguidos en nuestro centro. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Puerta de Hierro, que no consideró necesario obtener el consentimiento de los participantes. En los casos índice la variante se detectó mediante la secuenciación de los 4 exones del gen *TTR* y en los familiares, mediante secuenciación del exón afecto. La afección cardiaca se definió por un grosor del ventrículo izquierdo ≥ 12 mm o una gammagrafía cardiaca positiva con captación de ^{99m}Tc-DPD grado 2 o 3 de Perugini, tras la exclusión de discrasia de células sanguíneas³. La afección neurológica se determinó por la presencia de síntomas neurológicos compatibles con la enfermedad junto con tests neurológicos alterados¹. Las variables recogidas incluían características clínicas y resultados de pruebas complementarias en la primera evaluación, así como de la evolución y de los eventos clínicos acontecidos durante el seguimiento. Las variables cuantitativas se presentaron como mediana [intervalo intercuartílico] y las categóricas, como número y porcentaje.

Se identificó a 8 individuos (3 probandos y 5 familiares; 4 varones; edad, 29-60 años) portadores de la variante p.Ser43Asn procedentes de 3 familias independientes (figura 1A-C). La tabla 1 muestra sus características. Las 3 familias no estaban relacionadas, pero todas eran originarias del sur de Ecuador y más concretamente de la región de Loja. Todos los probandos presentaron afección cardiaca y neurológica en la primera evaluación, mientras

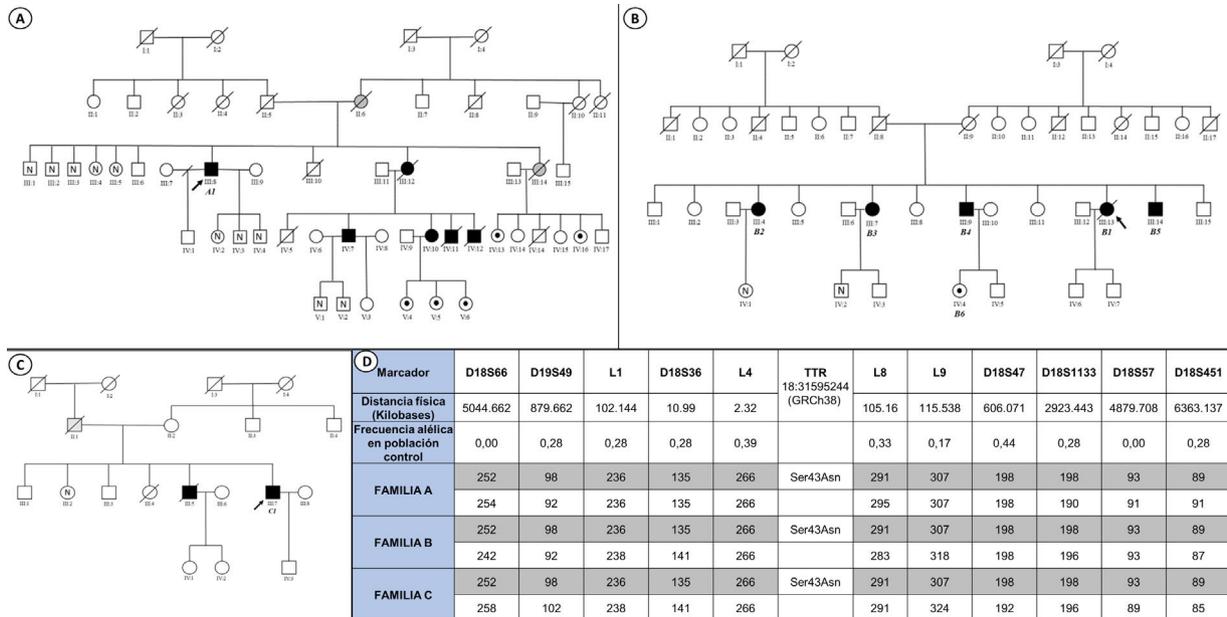


Figura 1. Árboles genealógicos de las familias estudiadas (A-C) y estudio de haplotipos (D). Los cuadrados indican varones y los círculos, mujeres. Los símbolos blancos representan a individuos sanos; los negros, a individuos con diagnóstico de ATTRv, y los grises, a individuos con sospecha de ATTRv. Los símbolos blancos con un punto central son portadores asintomáticos. Los símbolos blancos con una N representan a individuos con un test genético negativo para Ser43Asn. Los individuos A1, B1 y C1 son los probandos de cada familia. La línea diagonal indica a los fallecidos. ATTRv: amiloidosis hereditaria por transtirretina.

Tabla 1

Características de los pacientes afectados de ATTRv por la variante Ser43Asn incluidos en el estudio

Paciente	A1	B1	B2	B3	B4	B5	B6	C1
Sexo	Varón	Mujer	Mujer	Mujer	Varón	Varón	Mujer	Varón
Edad al diagnóstico (años)	50	47	60	58	51	47	29	41
País de origen	Ecuador	Ecuador	Ecuador	Ecuador	Ecuador	Ecuador	Ecuador	Ecuador
Edad a las manifestaciones iniciales (años)	50	47	61	59	52	—	—	40
Afectación cardiológica	Sí 99mTc-DPD (+)	Sí 99mTc-DPD (+)	No 99mTc-DPD (–)	No 99mTc-DPD (–)	Sí 99mTc-DPD (+)	Sí 99mTc-DPD (+)	No	Sí 99mTc-DPD (+)
Clase funcional	NYHA II	NYHA II	—	—	NYHA I	NYHA I	—	NYHA III
Afectación neurológica	PND I, NIS 11	PND I, NIS 2	PND I, NIS 4	PND I, NIS 11	PND I, NIS 0	No	No	PND I, NIS 2
Otras manifestaciones	STC unilateral	—	STC bilateral	—	STC bilateral	—	—	STC unilateral
Tratamiento	Tafamidis	Tafamidis	Tafamidis	Tafamidis	Tafamidis	—	—	Patisirán
Seguimiento (meses)	36,1	17,0	15,6	8,1	18,9	3,3	4,4	10,8
Eventos	Ingresos por IC, FA de novo y BAV completo	Ingresos por IC, FA de novo, Shock/IC	—	—	Ingreso IC	—	—	Ingreso por IC, BAV completo

BAV: bloqueo auriculoventricular; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca; NIS: Neuropathy Impairment Score; NYHA: New York Heart Association; OFT: afección oftalmológica; PND: *Polyneuropathy Disability score*; STC: síndrome del túnel carpiano; TC: trasplante cardiaco; 99mTc-DPD: gammagrafía con tecnecio-99m y ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico.

que entre los familiares solo 1 mostró fenotipo mixto, 2 tenían neuropatía aislada, 1 miocardiopatía exclusiva y 1 era un portador asintomático. Encontramos antecedentes de síndrome del túnel carpiano en 4 pacientes en el momento de la primera evaluación. La mediana de edad al inicio de la enfermedad era 49,8 [44,0–58,8] años. La miocardiopatía se caracterizó por síntomas avanzados (*New York Heart Association* II–III) en todos los probandos. Ningún paciente tenía fibrilación auricular o marcapasos antes de la primera evaluación. Todos los pacientes con afección neurológica presentaron síntomas sensitivos aislados (*Polyneuropathy Disability score* [PND] 1) con una mediana en la *Neuropathy Impairment Score* (NIS) de 3 [2–11]. Cinco pacientes recibieron tafamidis y 1 inició patisirán como tratamiento de primera línea al ser diagnosticado en una fase avanzada de la enfermedad. Tras una mediana de seguimiento de 13,2 [6,2–17,9] meses, 4 pacientes precisaron ingreso por insuficiencia cardiaca, 2 desarrollaron fibrilación auricular *de novo* y 2 requirieron implante de marcapasos por bloqueo auriculoventricular completo. Una de las pacientes evolucionó a *shock* cardiogénico refractario y requirió asistencia circulatoria mecánica biventricular como puente a trasplante cardiaco emergente. La paciente tuvo una evolución tórpida postrasplante y falleció por complicaciones infecciosas en el posoperatorio. Ningún paciente empeoró en la escala PND de neuropatía durante el seguimiento. Por último, se realizó un estudio de haplotipos con muestras de ADN de las 3 familias que mostró concordancia en los 11 marcadores genéticos alrededor de la variante p.Ser43Asn, lo que indica que las tres familias probablemente provienen de un ancestro común reciente (12,4 generaciones; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 5,4–28,9) (figura 1D).

Pese a las limitaciones de un estudio observacional, con una muestra de pacientes pequeña y seguimiento corto, los resultados obtenidos indican que la ATTRv por la variante p.Ser43Asn presenta un fenotipo mixto cardiológico y neurológico de aparición a partir de los 40 años. Dichos resultados contrastan con los casos descritos previamente, en los que la afección neurológica era poco prevalente^{4–6}, y resaltan la importancia de realizar una evaluación neurológica en profundidad que permita iniciar pronto los tratamientos modificadores de la enfermedad. Al igual que en las descripciones previas, la afección cardiológica condiciona el pronóstico con un curso agresivo hacia insuficiencia cardiaca avanzada, mientras que la afección neurológica es leve. Dadas la agresividad del curso clínico y la edad de presentación documentada, se recomienda el seguimiento estrecho de portadores de la variante a partir de los 30–35 años.

Desde el punto de vista epidemiológico, la variante se identificó en 3 familias independientes originarias de la provincia de Loja, Ecuador, con un estudio de haplotipos concordante, lo cual indica un foco endémico para la variante asociado con un efecto fundador. Algunos de los casos previos reportados^{4,5} proceden también de América Latina (Ecuador y Perú) en línea con nuestros hallazgos. Creemos que la detección de los casos descritos en esta cohorte fuera del país de origen puede guardar relación con el escaso acceso al diagnóstico clínico de ATTRv en Ecuador, así como con la menor disponibilidad de tests genéticos. Aunque son necesarios más estudios para conocer la prevalencia de ATTRv por p.Ser43Asn en Ecuador, creemos que nuestros hallazgos deben conducir a aumentar la sospecha de esta entidad en sujetos con síntomas y signos compatibles con ATTRv que procedan de la región de Loja o de Ecuador.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) a través del proyecto «PI18/0765 & PI20/01379» (cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional/Fondo Social Europeo «Una manera de hacer Europa»/«El FSE invierte en tu futuro»). El Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) depende del Instituto de Salud Carlos III, del Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN), de la fundación Pro-CNIC y está acreditado como Centro de Excelencia Severo Ochoa (CEX2020-001041-S).

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

E. Porres-López y F. de Frutos son primeros autores.

E. Porres-López y F. de Frutos recogieron datos, los analizaron y redactaron el primer borrador. L. Silva-Hernandez, L. Galán y E. González-Lopez recogieron datos y revisaron el trabajo realizando aportaciones intelectuales relevantes. Pablo García-Pavía supervisó, obtuvo financiación y participó en la redacción del trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

P. García-Pavía es editor asociado de *Revista Española de Cardiología*; se ha seguido el procedimiento editorial establecido en la Revista para garantizar la gestión imparcial del manuscrito.

AGRADECIMIENTOS

A Elvira Ramil, de la unidad de Biología Molecular y secuenciación de ADN del Instituto de Investigación Puerta de Hierro-Segovia de Arana (Madrid, España), así como a Juan Pablo Ochoa y Enrique Lara Pezzi, del CNIC (Madrid, España), por su colaboración en el estudio de haplotipos.

Elena Porres-López^a, Fernando de Frutos^{a,b}, Lorenzo Silva-Hernández^c, Lucía Galán^d, Esther González-López^{a,b,e} y Pablo García-Pavía^{a,b,e,f,*}

^aUnidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, IDIPHISA, Majadahonda, Madrid, España

^bCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

^cServicio de Neurología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda, Madrid, España

^dUnidad de Neuromuscular, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^eCentro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^fFacultad de Medicina, Universidad Francisco de Vitoria (UFV), Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: pablogpavia@yahoo.es (P. García-Pavía).

On-line el 16 de janvier de 2023

BIBLIOGRAFÍA

- García-Pavía P, Domínguez F, González-López E. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Med Clin (Barc)*. 2021;156:126–134.
- Álvarez Rubio J, Manovel Sánchez AJ, González-Costello J, et al. Characterization of hereditary transthyretin cardiac amyloidosis in Spain. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:488–495.
- García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42:1554–1568.
- Daoko J, Elnahar Y, el Kersh K, Mohammad N, Shamoon F. Cardiac MRI detection of a rare case of familial cardiac amyloidosis (Ser23Asn): Case report with literature review. *Rep Med Imaging*. 2010;3:123–127.
- Castaño A, Bokhari S, Brannagan TH, Wynn J, Maurer MS. Technetium pyrophosphate myocardial uptake and peripheral neuropathy in a rare variant of familial transthyretin (TTR) amyloidosis (Ser23Asn): A case report and literature review. *Amyloid*. 2012;19:41–46.
- Papathanasiou M, Carpinteiro A, Kersting D, et al. Rare variant (p.Ser43Asn) of familial transthyretin amyloidosis associated with isolated cardiac phenotype: A case series with literature review. *Mol Genet Genomic Med*. 2021. <http://dx.doi.org/10.1002/mgg3.1581>.

<https://doi.org/10.1016/j.recsep.2022.12.009>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Impacto fluidodinámico del alineamiento comisural en implante percutáneo de válvula aórtica



Fluid-dynamic impact of commissural alignment in transcatheter aortic valve implantation

Sr. Editor:

Las nuevas técnicas de alineamiento comisural en el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) pueden facilitar el re-acceso coronario si este es necesario y prevenir la obstrucción coronaria en un posible TAVI válvula-en-válvula; además, podrían reducir la insuficiencia aórtica central, la progresión de gradientes y la trombosis subclínica, lo que mejoraría la durabilidad, todos ellos aspectos cruciales en pacientes con bajo riesgo. Sin embargo, en un paciente en particular es imposible analizar las diferencias entre un implante con una correcta alineación de las neocomisuras o un implante con mal-alineamiento. Los modelos de dinámica computacional de fluidos para el sistema cardiovascular están ampliamente validados¹ y podrían ayudar a anticipar el impacto de distintos grados de mal-alineamiento comisural en un paciente concreto tanto en los gradientes transvalvulares² como en el grado de activación plaquetaria³. Basándonos en la tomografía computarizada (TC) de los pacientes incluidos en este estudio, se estimó el eje central de la aorta y se predijo el grado de rotación horario/antihorario que precisaba el sistema de liberación (autoexpandibles) o la prótesis en el crimpado (expandibles con balón) para un correcto alineamiento comisural siguiendo una técnica ya descrita⁴. Tras el implante se evaluó el grado de alineamiento mediante TC/angiografía. Con la información obtenida de los pacientes (anatómica y de presiones), se realizaron simulaciones de dinámica computacional de fluidos a partir de los campos de velocidad calculados (figura 1A, video 1 del material adicional) con la válvula en máxima apertura mediante un estudio paramétrico de la influencia del ángulo de alineamiento comisural, girando la válvula desde una posición completamente alineada (0°) hasta

119° en 2 situaciones: a) un flujo no realista, completamente uniforme a la salida del ventrículo, como hacen los modelos actuales (figura 1C), y b) un flujo vorticial similar al encontrado en estudios de resonancia magnética (figura 1D). El modelo de activación plaquetaria utilizado es el mismo que el validado en un modelo *in vitro* de bifurcación coronaria³.

Se trató mediante TAVI con alineamiento comisural a 40 pacientes con estenosis aórtica grave, válvula tricúspide, calcificación grave y área del anillo aórtico de $478 \pm 101 \text{ mm}^2$ (edad, $81,4 \pm 4,9$ años; STS-score, $5,2 \pm 2,9$). La función ventricular era del $57,5 \pm 11,9\%$ y el gradiente medio, $51,1 \pm 18,5$; pasó a $6,3 \pm 2,1 \text{ mmHg}$ a los 30 días, sin diferencia en función del alineamiento (0% de mortalidad). El mal-alineamiento comisural medio fue de $9,2^\circ$, leve ($< 30^\circ$) en todos los casos. Hubo diferencias significativas en el alineamiento entre prótesis autoexpandibles (Acurate neo –Boston Scientific, Estados Unidos– y Evolut –Medtronic, Estados Unidos–: $7 \pm 3,2^\circ$; $n = 28$) y expandibles con balón (SAPIEN-3/Ultra –Edwards, Estados Unidos– y MyVal –Meril, India–: $11,2 \pm 4,9^\circ$; $p = 0,001$; $n = 12$). En el análisis de la simulación fluidodinámica con distintos grados de alineamiento en función de la TC de los pacientes tratados (figura 2A), se encontró una gran sensibilidad a las condiciones de salida del ventrículo, de modo que en el flujo más realista (vorticial) la ausencia de mal-alineamiento comisural moderado o grave (en torno a 30° o menos) se asoció con una mayor eficiencia energética de la acción del ventrículo (línea inferior, roja), mientras que en el modelo de flujo uniforme el mejor alineamiento comisural no se asoció con reducción del esfuerzo de cizalladura o *shear stress* (línea superior, azul). En ninguna de las 2 condiciones (vorticial o uniforme) se encontraron diferencias en el grado de activación plaquetaria según modelos previos validados (figura 2B).

La progresiva comprensión de la relevancia del alineamiento comisural en el implante de TAVI ha llevado al desarrollo de software específico para ayudar a planificarlo y a cambios técnicos en los dispositivos que permitan dicho implante alineado de manera rápida y sencilla. Por otro lado, es sabido que la activación plaquetaria ocurre en situaciones de incremento del estrés de la