

Prolapso de válvula mitral maligno familiar

Heritable Malignant Mitral Valve Prolapse

GUILLERMO JAIMOVICH, SEBASTIAN MALDONADO

INTRODUCCIÓN

El prolapso de la válvula mitral (PVM) está actualmente definido por la excursión sistólica en algún segmento de sus valvas >2 mm del plano del anillo valvular, y afecta a un 2,4% de la población general. (1) Puede obedecer a dos alteraciones estructurales diferentes a pesar de que en la mayoría de las publicaciones no se haga distinción entre ellas: degeneración mixomatosa (enfermedad de Barlow) y déficit fibroelástico. (2) La primera tiene un tiempo de evolución mucho más lento e insidioso a lo largo de décadas, mientras que la segunda tiene una aparición más tardía, generalmente luego de la sexta o séptima décadas, pero con una evolución clínica más rápida.

Además de las complicaciones mecánicas, rotura de cuerdas y sobrecarga de volumen de cavidades producida por el efecto meramente valvular, el PVM puede vincularse a arritmia ventricular compleja y muerte súbita (MS). Este cuadro fue descripto desde hace varias décadas, pero aún falta identificar a qué espectro de patología valvular se vincula y a qué mecanismo fisiopatológico se puede adjudicar.

Caso clínico

Se describe a continuación un caso clínico familiar, especificando los hallazgos positivos resumidos en la Tabla 1 para facilitar su comprensión. La edad mencionada es la de la primera consulta. La familia está conformada por padre (P), madre (M), y los siguientes hijos: mayor (H1) de sexo femenino, segundo hijo (H2), de sexo masculino, y tercera y cuarta (H3 y H4) gemelas bi-vitelinas, ambas de sexo femenino. La afección mitral se presentó en el padre y en todos sus hijos.

Dentro del seguimiento anual, H2 sufrió evento de MS. Se estudió al resto del grupo familiar y se colocó cardio-desfibrilador implantable (CDI) a H3 y H4. H1 quedó sin colocación de dispositivo por decisión personal. Luego de 6 meses de colocado el CDI, H3 presentó fibrilación ventricular abortada por 2 descargas del CDI.

Gracias a un programa gratuito destinado a Latinoamérica por parte de una empresa de diagnóstico genético, se realizó un estudio a todos los miembros de la familia aún con vida sobre 100 genes objetivo dentro de un panel asociados a arritmia y muerte súbita. Se realizó secuenciación de dichos genes por *next generation sequencing* con método de *Illumina*. Se describen los resultados en la Tabla 2. No se observaron variantes patológicas. Se observó en la madre la presencia de 2 variantes de significado incierto, una de ellas es sin-sentido en el gen de TRPM4, esta última heredada por H3. A su vez,

las 3 hijas presentan una variante de significado incierto heredada del padre relacionada con el gen RBM20.

La asociación entre la arritmia ventricular y la MS en pacientes con valvulopatía mitral mixomatosa está descripta desde la década de 1960. Más allá de haberse encontrado ciertos factores vinculados, la comunidad médica aun está muy lejos de comprender por qué ocurre, cuáles son los mecanismos involucrados, y por consiguiente cómo detectar pacientes con mayor riesgo para poder hacer prevención primaria de MS.

Se han descripto varios signos asociados a PVM y MS: trastorno en la repolarización ventricular en el electrocardiograma, prolongación y dispersión del intervalo QT, fibrosis de músculos papilares o región inferolateral del ventrículo izquierdo, separación mitro-anular (*mitral annular disjunction*), y alta velocidad en el Doppler tisular de segmentos basales (signo de Pickelhaube). (3-5) No obstante los trabajos realizados en esta temática, no han separado las causas de PVM por déficit fibroelástico de la degeneración mixomatosa; y los caracteres encontrados vinculados a MS son precisamente las cualidades que habitualmente se presentan en esta última morfología. De modo que si observáramos únicamente al grupo de enfermos con PVM por degeneración mixomatosa no podríamos discriminar, en base a estos puntos, a aquellos con más riesgo dado que una gran proporción tendría varios o incluso todos estos signos, pero sólo unos pocos desarrollarían arritmias fatales.

En cuanto a la evidencia de fibrosis miocárdica en pacientes con PVM, últimamente fue cobrando mayor relevancia hasta proponerse como uno de los puntos cruciales para determinar el riesgo arrítmico en esta entidad. No obstante, no está claro a partir de cuándo en la evolución de la enfermedad surge la fibrosis, que puede ser solo un marcador tardío del estrés físico del aparato subvalvular. En la experiencia comunicada en este artículo y en contra de este postulado, se observaron eventos en dos integrantes de la familia sin evidencia de realce tardío de gadolinio (RTG) en la resonancia magnética nuclear (RMN).

Por otra parte, existen signos que hablan de un sustrato fisiopatológico determinado y relacionado con la repolarización ventricular. Esto se evidencia con las ondas T negativas predominantemente en cara inferior halladas con frecuencia en pacientes con MS o arritmia ventricular y PVM, prolongación y dispersión del intervalo QT. (3) Sería de suma utilidad observar dentro de los estudios que vinculan PVM y arritmia ventricular o MS, las cualidades del tipo morfológico valvular para un mayor entendimiento y estimación de prevalencia. Además, la incidencia de arritmia no está directamente ligada al grado de insuficiencia valvular ni sobrecrea hemodinámica, y no se resuelve con la sola corrección quirúrgica de la válvula; en ocasiones se da en edades tempranas de la vida y sin evidencia de fibrosis. Esto indica que probablemente el mecanismo arrítmico no esté ligado, al menos en parte, con la alteración funcional valvular.

Tabla 1. Síntesis de cuadro clínico familiar

	Edad	Antece- dentes	Síntomas	Caracteres físicos	ECG	Ecocardio- grama	Holter	RMN	CDI	Eventos
P	51	–	–	Delgadez, pectus carina- tum, hi- perplasia gingival	Sin alte- raciones. QTc 390 ms.	PVM mixoma- tosa, IM severa. FSVI con- servada.	Sin arrit- bi-valvar, mixoma- tosa, IM	–	–	Suicidio
H1	19	Plástica mitral a los 16 años	–	Delgadez, pectus carina- tum, hi- perplasia gingival	Onda t - DII-III- aVF. QTc 390 ms.	Valvas redun- dantes, plástica anular con re- flujo leve residual. FSVI con- servada.	Sin arrit- mia	Sin RTG	Indicado, no acep- tado por la pacien- te.	–
H2	15	–	–	Delgadez, pectus carina- tum, hi- perplasia gingival	Onda T bifásica DII-III- aVF. Qtc 400ms	PVM bi-valvar, mixoma- tosa, IM modera- da. FSVI conserva- da.	EV 2600/ día. TVNS	Sin RTG	–	MS
H3	12	–	Síncope, presín- cope	Delgadez, pectus carina- tum leve, hiper- plasia gingival	Onda T bifásica DII-III-aVF y V1- V3. Qtc 410ms	PVM bi-valvar, mixoma- tosa, IM leve-mo- derada. FSVI con- servada.	EV 1600 dia. TVNS	Sin RTG, sepa- ración	Colocado	FV-CVE
H4	12	–	–	Pectus carina- tum leve.	Onda T bifásica DII-III-aVF y V1-V5. Qt ^c 410 ms	PVM bi-valvar, mixoma- tosa, IM leve. FSVI conserva- da.	EV 1600/ día. bige- mina	Sin RTG, sepa- ración	Colocado	–

ECG: electrocardiograma, RMN: resonancia magnética nuclear, CDI: cardio-desfibrilador implantable, QTc : QT corregido FSVI: función sistólica de ventrículo izquierdo, PVM: prolапso de válvula mitral, IM: insuficiencia mitral, EV: extrasistolia ventricular, TVNS: taquicardia ventricular no sostenida, RTG: realce tardío de gadolinio, FV: fibrilación ventricular, CVE: cardioversión eléctrica, MS: muerte súbita

Tabla 2. Variantes halladas sobre secuenciación de 100 genes de interés en MS.

	CACNA1Da (VUS)	CACNA1Db (VUS)	TRPM4 (VUS)	GAAa (Benigna)	GAAb (Benigna)	RBM20 (VUS)
M	X		X	X	X	
H1	X	X		X	X	X
H3	X	X	X	X	X	X
H4				X	X	X

VUS: variante de significado incierto. CACNA1D: calcium voltage-gated channel subunit alpha1 D. TRPM4: transient receptor potential cation channel subfamily M member 4. GAA: alpha glucosidase. RBM20: RNA-Binding motif protein 20.

Existen múltiples genes implicados en el PVM por degeneración mixomatosa, descriptos tanto en cuadros sindrómicos como en mutaciones puntuales. Se han descripto desde 1999 los loci 16p11.2p12.1 (MMVP1), 11p15.4.96 (MMVP2), 13q31.3-q32 (MMVP 3), vinculados al prolusión de válvula mitral mixomatosa de herencia autosómica dominante, y el locus X28q ligado al cromosoma X relacionado a la proteína estructural del citoesqueleto Filamina-A. (6-8) Además, se han descripto asociaciones entre degeneración mixomatosa y trisomías de los pares 13,15 y 18, y alteraciones del tejido conectivo como Síndrome de Marfan, Loeys-Dietz y Ehlers-Danlos entre otros. (7,8)

Por tanto, la alteración en la matriz extracelular no es patrimonio de las proteínas estructurales de ese medio como el colágeno, sino que también puede obedecer a mecanismos complejos de señalización extracelular y mecano transducción, por ejemplo. Alteraciones en proteínas como la Filamina A (proteína intracitoplasmática) demuestran que, por efecto transitivo, ésta puede alterar la matriz extracelular. (8) También puede plantearse la hipótesis de que una alteración estructural podría alterar la permeabilidad o la densidad de canales iónicos en el miocito y hacer más probable que ocurra una arritmia.

Hasta ahora se ha abordado la problemática del PVM y su vinculación a MS como una alteración relacionada a la válvula y al estrés miocárdico que ésta provoca. Teniendo en cuenta la gran cantidad de genes involucrados y que estos generan múltiples y muy diferentes patologías en diversos órganos o sistemas, pero que confluyen en un fenotipo mixomatoso de la válvula mitral, tal vez deberíamos redireccionarnos hacia la búsqueda de una patología arrítmica con una afección valvular concomitante e ir descubriendo cuáles son las alteraciones genéticas que más se vinculan al evento arrítmico.

Esto es motivo de estudio actual en algunos grupos y esperamos que puedan arribar a una respuesta al menos parcial. Tal vez entonces podamos entender mejor por qué en una patología que afecta al 1-2% de la población general como la valvulopatía mitral mixomatosa, con una gran proporción de los pacientes que presentan fibrosis y los caracteres morfológicos descriptos, solamente una pequeña proporción presenta arritmias malignas.

Posiblemente dentro de este grupo de pacientes que tienen en común un fenotipo valvular, algunas de las muy diversas alteraciones genéticas permitan reconocer precozmente a los más propensos a sufrir eventos arrítmicos complejos y MS.

CONCLUSIONES

En este caso familiar presentado, se pone en evidencia que, probablemente existe un mecanismo de producción de arritmia que no se vincula al estrés hemodinámico por la alteración valvular, llegando a ocurrir eventos de MS aún en edad pediátrica, sin insuficiencia valvular significativa, ni evidencia de fibrosis macrocópica por RMN.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses. (Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999;341:1-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907013410101>
2. Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J* 2010;31:1958-67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq222>
3. Bekheit SG, Ali AA, Deglin SM, Jain AC. Analysis of QT interval in patients with idiopathic mitral valve prolapse. *Chest* 1982;81:620-5. <https://doi.org/10.1378/chest.81.5.620>
4. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Bendetta G, Cipriani A, et al. Arrhythmic mitral valve prolapse and sudden cardiac death. *Circulation*. 2015;132:556-66. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016291>
5. Muthukumar L, Rahman F, Jan MF, Shaikh A, Kalvin L, Dhala A, et al. The Pickelhaube sign: novel echocardiographic risk marker for malignant mitral valve prolapse syndrome. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:1078-80. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.09.016>
6. Delling FN, Vasan RS. Epidemiology and Pathophysiology of Mitral Valve Prolapse New Insights Into Disease Progression, Genetics, and Molecular Basis. *Circulation* 2014;129:2158-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006702>
7. Chahal AA, Bouatia-Naji N. Genetics of mitral valve prolapse and its clinical impact. *ESC E-Journals* 2019;16.
8. Le Tourneau T, Mérot J, Rimbert A, Le Scouarnec S, Probst V, Le Marec H, et al. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse. *Heart* 2018;104:978-84. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312420>