

Cardiopatías y arritmias en patologías neuromusculares hereditarias. Un desafío diagnóstico para el cardiólogo

Virginia A. Pujol Lereis, Marcelo A. Kauffman

Consultorio de Neurogenética, Servicio de Neurología, Hospital JM Ramos Mejía. Centro Universitario de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen. Muchas de las enfermedades neuromusculares hereditarias afectan al corazón, cuyo compromiso puede adquirir gran relevancia clínica, ya que es el responsable de una proporción no desestimable de la morbimortalidad en estas patologías. Las distrofias musculares (distrofinopatías, distrofia de Emery-Dreifuss o distrofia miotónica de Steinert), las miopatías mitocondriales, las caveolinopatías y las disferlinopatías pueden acompañarse con miocardiopatías dilatadas o hipertróficas, arritmias y trastornos de la conducción. Estamos ingresando en una nueva época de la medicina moderna, en la cual la categorización de una patología cardiovascular como idiopática exige una valoración previa muy exhaustiva. Para su correcto diagnóstico y el tratamiento consiguiente es fundamental un alto grado de sospecha clínica del cardiólogo y la realización, en colaboración con el neurólogo, de un estudio sistemático que incluya un examen clínico completo, un historial personal y familiar, estudios neurofisiológicos, biopsia muscular y estudios genéticos moleculares.

Summary. Many of the hereditary neuromuscular diseases also involve the heart, sometimes with significant clinical repercussion, which is the cause of significant morbidity and mortality. Muscular dystrophies (dystrophinopathies, Emery-Dreifuss dystrophy or Steinert's myotonic dystrophy), mitochondrial myopathies, disferlinopathies and caveolinopathies can cause dilated or hypertrophic cardiomyopathy and various rhythm disturbances. We are facing a new era of modern medicine, in which the idiopathic nature of any disease cardiovascular should be settled through extensive previous study. For proper diagnosis and subsequent treatment of heart diseases bound to neuromuscular disorders, a high degree of clinical suspicion and a systematic study by the cardiologists in collaboration with the neurologists, including a complete clinical examination, a personal and family history, neurophysiological studies, muscle biopsy and molecular genetic studies are indispensable.

Las patologías neuromusculares hereditarias abarcan un espectro amplio de desórdenes que comparten la afectación muscular progresiva como consecuencia de distintas alteraciones en genes codificantes de proteínas de la membrana celular, el citoesqueleto y el núcleo de los miocitos. En los últimos años se produjeron avances muy importantes en el conocimiento molecular de estos trastornos, así como en el reconocimiento de las diversas manifestaciones clínicas que caracterizan a estas enfermedades. Dentro de ellas, el compromiso cardíaco ocupa un lugar destacado. En consecuencia, tanto el neurólogo como el cardiólogo deben familiarizarse con estas enfermedades, a las que muchas veces deben abordar de manera compartida. El neurólogo suele ser el encargado del diagnóstico y de la primera asistencia de estos enfermos, que luego son derivados para la consulta cardiológica; no obstante, no es menor la importancia que adquiere la sospecha diagnóstica por parte del cardiólogo para poder brindar una atención oportuna e integral al enfermo cuando la manifestación primaria de su patología atañe al compromiso cardíaco y la sintomatología neuromuscular es mínima o incipiente. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es presentar de manera conjunta las características salientes de estas patologías tanto en su esfera neuromuscular como en la cardiológica con el fin de actualizar el conocimiento de ambos especialistas.

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) o enfermedad de Steinert

Correspondencia: Consultorio de Neurogenética. División Neurología. Hospital JM Ramos Mejía. Urquiza 609 (C1221ADC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. Email: marcelokauffman@marcelokauffman.info

Recibido: 05/06/2010

Aceptado: 03/08/2010

La DM1 es la miopatía hereditaria más frecuente del adulto. Su prevalencia es de 2-14:100.000, con una incidencia de 1:8000 nacidos vivos. Se caracteriza por una herencia autosómica dominante, provocada por la expansión de un trinucleótido citosina-timina-guanina (CTG) en el gen que provee el código para la miosina fosfoquinasa (DMPK). La DMPK es una enzima importante en la interacción miosina-actina necesaria para la contracción muscular. Durante la gametogénesis pueden agregarse repeticiones adicionales del trinucleótido CTG, que causan el fenómeno de anticipación, por el cual el hijo de un adulto afectado a menudo inicia su enfermedad a edad más temprana que su progenitor¹.



Figura 1. Paciente con miopatía de Steinert. A: alopecia frontal, ptosis bilateral y atrofia de músculos temporales, faciales y esternocleidomastoideo. B: atrofia de músculos distales de las extremidades (modificado de portales médicos).

La DM1 es una enfermedad multisistémica con manifestaciones no sólo en el músculo esquelético sino también en el corazón, el músculo liso, los ojos y el sistema endocrino y que se asocia con retardo mental. Desde el punto de vista clínico se la divide en tres variedades, según la edad de inicio: congénita, mínima y clásica. La primera conlleva el peor pronóstico con muerte en el período neonatal; la variedad mínima es de comienzo tardío, luego de los 50 años, y se caracteriza por un cuadro de debilidad muscular leve que suele asociarse con cataratas; y la forma clásica, que comienza entre los 20 y los 40 años, presenta ptosis palpebral, debilidad facial y debilidad distal de los miembros (Figura 1).

Existe una relación entre el número de repeticiones del triplete CTG y la severidad del cuadro clínico: más de 2000 repeticiones se asocian con la variedad catastrófica neonatal. Sin embargo, esta correlación es menos clara con respecto a la severidad del compromiso cardíaco en comparación con otros sistemas².

Las manifestaciones cardíacas

El compromiso cardíaco en la DM1 es frecuente y suele ser el responsable de la disminución de la expectativa de vida³. Se caracteriza por alteraciones en la generación o

propagación del impulso cardíaco, como el bloqueo AV y los bloqueos intraventriculares. También se observa prolongación del intervalo QTc y una variedad de taquiarritmias: supraventriculares (taquicardia, aleteo y fibrilación auricular, presentes en el 25% de los casos), con el aleteo auricular como arritmia sostenida más frecuente (Figura 2), y ventriculares, que incluyen a las extrasístoles ventriculares, las taquicardias ventriculares uniformes y multiformes, las torsades de pointes y la fibrilación ventricular⁴. La muerte súbita se debe a estas últimas arritmias o al bloqueo AV completo con asistolia. La función sistólica ventricular izquierda no suele afectarse en los pacientes con DM1⁵. La edad media de fallecimiento promedia los 50 años, y las causas cardíacas dan cuenta de hasta el 20% de los decesos, con muerte súbita en un 10% de los pacientes⁶. La indicación de un cardiodesfibrilador automático implantable o de un marcapasos definitivo debe considerarse en los pacientes sintomáticos no sólo como prevención secundaria, sino como prevención primaria cuando se hallan elementos que sugieren un riesgo elevado de muerte súbita.

Diagnóstico y evaluación cardiológica

La presentación clínica de la DM1 es tan característica, sobre todo en sus variedades de presentación clásicas (debili-

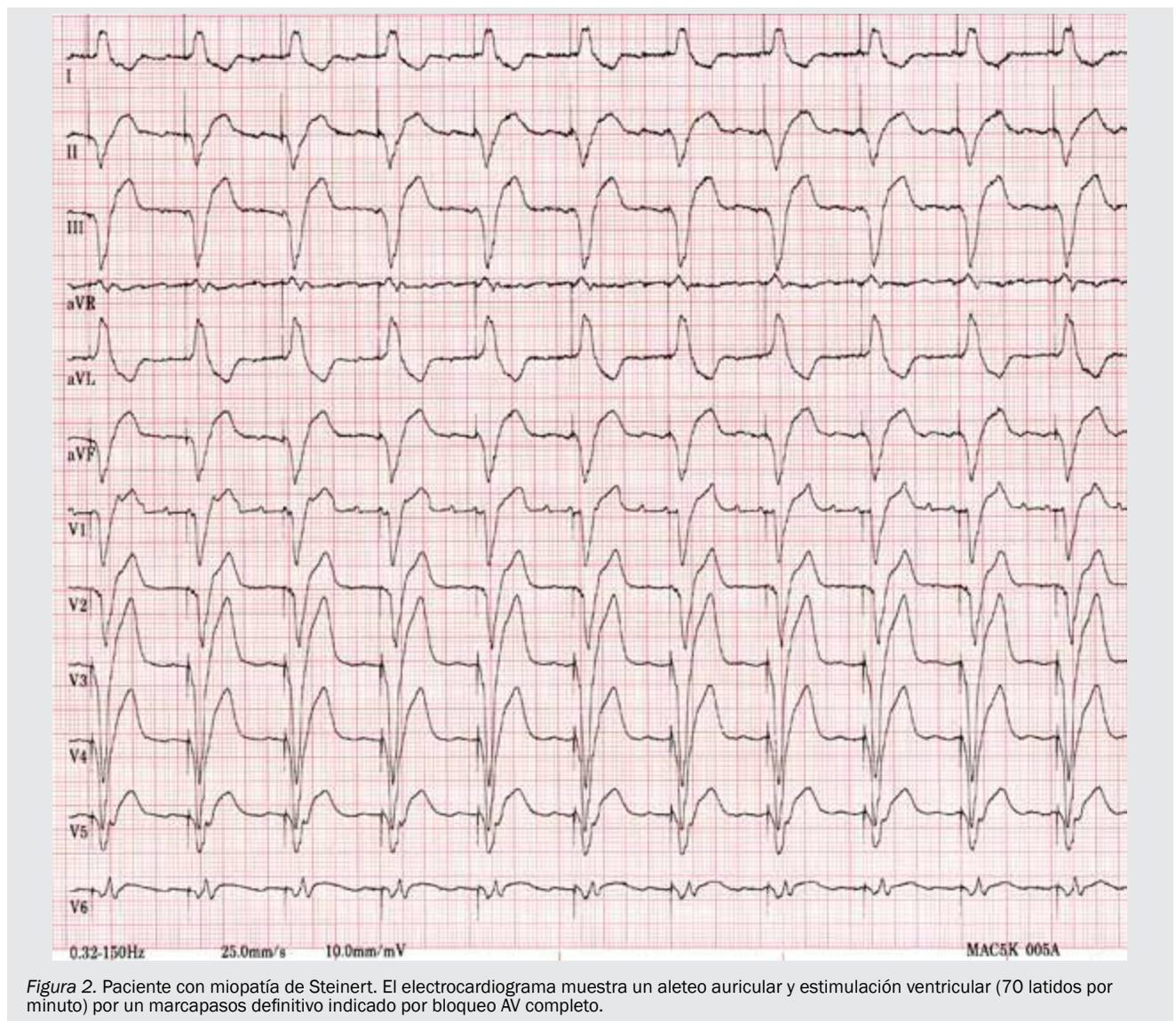


Figura 2. Paciente con miopatía de Steinert. El electrocardiograma muestra un aleteo auricular y estimulación ventricular (70 latidos por minuto) por un marcapasos definitivo indicado por bloqueo AV completo.

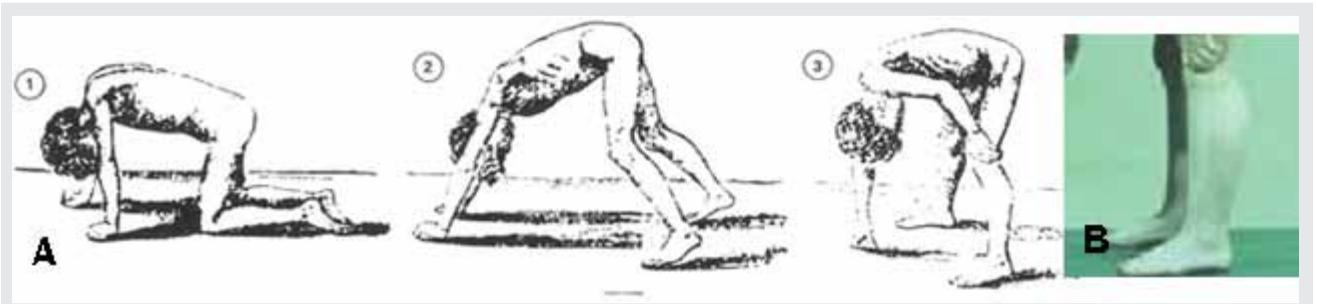


Figura 3. Paciente con Distrofia Muscular de Duchenne. A: maniobra de Gowers que evidencia la dificultad para ponerse de pie secundaria a la debilidad de los músculos proximales de los miembros inferiores⁴⁹. B: pseudo-hipertrofia muscular gemelar.

dad muscular a predominio distal de miembros, cuello y facial, miotonía, hipogonadismo, cataratas, calvicie, retardo mental), que no debería constituir un desafío diagnóstico para el neurólogo. En el caso contrario, cuando el cardiólogo es el primer médico tratante del paciente, la presencia de algún signo fenotípico particular justifica la interconsulta con un neurólogo.

El diagnóstico de DM1, que conlleva una tasa elevada de muerte súbita, síncope y pre-síncope, exige una evaluación cardiológica exhaustiva, que puede requerir estudios electrofisiológicos y farmacológicos para establecer si existe compromiso del sistema de conducción y si se induce taquicardia ventricular⁷. Se recomienda obtener un ECG anual para detectar alteraciones de la conducción cardíaca asintomáticas. También se ha sugerido la conveniencia de realizar un ECG de Holter, aun en pacientes asintomáticos³.

Con respecto a la evaluación pre-quirúrgica de los pacientes con DM1, debe recordarse que ellos desarrollan en ocasiones reacciones adversas a agentes anestésicos, por ej. el vecuronio, el tiopental y el halotano, así como también a relajantes musculares, como la neostigmina. Sin embargo, las principales complicaciones peri-operatorias se deben al manejo de la vía aérea⁸⁻⁹.

Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)

La DMD es la distrofia muscular más frecuente en la población pediátrica, ya que afecta a uno de cada 3.500 nacidos de sexo masculino¹⁰. La herencia recesiva ligada al cromosoma X es causada por la mutación del gen de la

distrofina, localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp21), que provee el código para una proteína de gran peso molecular del mismo nombre. La distrofina es esencial para el mantenimiento de la integridad del sarcolema, de cuyo correcto funcionamiento depende la unión de la actina citoplasmática con la membrana basal del espacio extracelular¹¹. En general, se acepta que las mutaciones que alteran el marco de lectura del gen de la distrofina son causantes de la DMD, mientras que aquellas que lo respetan originan la distrofia muscular de Becker (DMB)¹².

La DMD afecta varones que desarrollan debilidad muscular progresiva, asociada con compromiso de los músculos respiratorios, por lo cual la causa principal de muerte es la insuficiencia respiratoria. Los síntomas se inician entre los 2 y 3 años de vida, con debilidad proximal de miembros inferiores que dificulta tareas tales como levantarse de una silla o adquirir la posición erecta, presentándose con una marcha basculante y caídas frecuentes (Figura 3a). Alrededor de los 10 años de vida se requiere una silla de ruedas para la deambulacion y son pocos los pacientes que llegan a la tercera década de la vida⁶. La presencia de pseudo-hipertrofia muscular gemelar se ha convertido en uno de los hitos fenotípicos de esta enfermedad (Figura 3b). El descenso del cociente intelectual, las dificultades en el aprendizaje y los trastornos conductuales afectan a más del 40% de los pacientes¹³.

Con respecto a las mujeres portadoras, hasta el 5-10% presenta un grado variable de debilidad muscular esquelética y compromiso miocárdico¹⁴.



Figura 4. Paciente con distrofia muscular de Duchenne. En el electrocardiograma se observan ondas q profundas en la cara lateral, con onda r importante (>0.4 mV) en la derivación V1.



Figura 5. Paciente con distrofia muscular de Emery-Dreifuss. A: atrofia de distribución proximal (cintura escapular). B: contractura articular de ambos codos que impide la extensión de los miembros superiores.

Las manifestaciones cardíacas

El compromiso cardíaco es frecuente y su incidencia aumenta con la edad. Se detectan taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, ondas Q anormales (Figura 4), infradesnivel del segmento ST, intervalo QT prolongado, alteraciones regionales de la motilidad parietal, miocardiopatía dilatada, insuficiencia valvular secundaria, e insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica o diastólica¹⁵. Aunque se cree que el compromiso cardíaco en la DMD comparte el mecanismo con el muscular esquelético (deficiencia de distrofina, pérdida de integridad del sarcolema, necrosis de fibras con reemplazo por tejido conectivo o grasa), no existe una correlación directa entre el grado de afectación del músculo esquelético y del músculo cardíaco¹⁶.

Entre el 10% y el 15% de los pacientes fallecen por falla de bomba refractaria¹⁷. Durante la primera década de la vida, se han descrito gran variedad de cambios electrocardiográficos inespecíficos. Luego de los 10 años comienzan a aparecer manifestaciones miocardiopáticas con alteraciones de la motilidad regional del ventrículo izquierdo, que comprometen de modo preferencial a sus paredes lateral y posterobasal. El sistema de conducción también se encuentra comprometido y se observan diversas arritmias. El compromiso hipertrófico, aunque descrito, no es muy frecuente en esta patología. Al finalizar la segunda década, la mayoría de los pacientes presenta algún grado de miocardiopatía, aunque el 57% de ellos permanece aún asintomático¹⁸.

Diagnóstico y evaluación cardiológica

La presencia de una miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardíaca congestiva sin causa evidente, en hombres entre los 20-40 años, debería generar la sospecha de su posible etiología secundaria a distrofia muscular. Es pertinente resaltar que en un porcentaje variable de las mujeres portadoras, el compromiso cardíaco es más tardío y su evolución es más gradual que en los varones afectados.

Ante la sospecha fundamentada sobre las características clínicas y los antecedentes familiares compatibles con herencia ligada al cromosoma X, el estudio genético molecular permite el diagnóstico sin necesidad de realizar una biopsia muscular. El 100% de los pacientes masculinos con DMD y más del 85% con DMB tienen una mutación del gen de la distrofina.

Las recomendaciones para la evaluación cardiológica en los pacientes con diagnóstico de DMD incluyen la obtención de un ECG y un ecocardiograma antes de cualquier procedimiento quirúrgico, cada 2 años antes de los 10 años y anualmente luego de los 10 años. En el caso de las mujeres portadoras, se recomienda la evaluación con por lo menos un ECG y un ecocardiograma antes de los 16 años y cada

5 años¹⁷.

Distrofia Muscular de Becker (DMB)

La DMB es una variedad más benigna de DMD, debida a la presencia de niveles reducidos de variantes anormales de la distrofina. Su base molecular principal radica en mutaciones del gen de la distrofina que no alteran el marco de lectura, aunque existen algunas excepciones para esta regla general¹⁹. La incidencia de la DMB es de sólo un tercio de la que se mencionó para la DMD, por lo cual se estima que afecta a 1 de cada 18.450 varones²⁰.

La presentación clínica de la DMB es similar a la de la DMD, con debilidad muscular proximal, pseudo-hipertrofia gemelar y trastornos en la marcha. Sin embargo, difiere notablemente en la edad de presentación y en la evolución clínica. Aunque se han descrito casos cuyos síntomas comienzan en la segunda década de la vida, la mayoría de los pacientes con DMB carece de manifestaciones clínicas hasta los 30 o 40 años de edad. La sobrevida promedio ronda la quinta década, y se han descrito casos que, comenzando luego de los 30 años, mantuvieron su capacidad de deambulación aun hasta después de los 60 años²¹. En la DMB, el compromiso cognitivo suele estar ausente o ser menor al de la DMD.

Las manifestaciones cardíacas

El compromiso cardíaco en la DMB puede preceder al de la musculatura esquelética, con una pequeña correlación entre ambos²². La mayoría de los pacientes con DMB presenta algún grado de compromiso cardíaco subclínico y hasta un tercio de ellos llega a desarrollar una miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardíaca²³.

La diferencia principal entre las cardiopatías de la DMD y la DMB radica en la edad de presentación, que es más tardía en la DMB. Nigro y colaboradores evaluaron la incidencia de cardiopatía en pacientes con DMB y hallaron que el 50% de ellos presentó alteraciones electrocardiográficas antes de los 20 años, con evidencia ecocardiográfica de cardiopatía dilatada en el 40% de los pacientes a los 30 años²⁴.

Diagnóstico y evaluación cardiológica

Tal como se mencionó para la DMD, todo paciente masculino joven con miocardiopatía dilatada en apariencia idiopática debería originar la sospecha de una distrofia muscular de base. A diferencia de la DMD, en el caso de la DMB esa presunción diagnóstica debe mantenerse aun ante la ausencia de un compromiso muscular esquelético ostensible.

Las recomendaciones actuales sugieren una evaluación cardiológica (ECG y ecocardiograma) en el momento del diagnóstico y cada 5 años. Asimismo, todo portador debe-

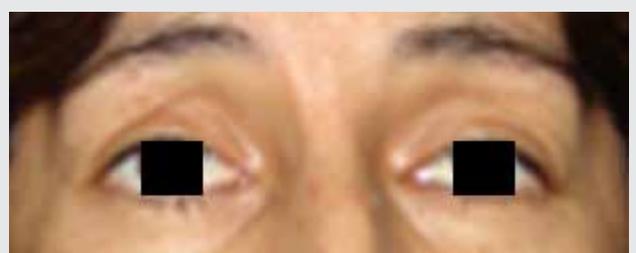


Figura 6. Paciente con Miopatía Mitocondrial (MELAS). Ptosis palpebral.

ría tener una evaluación cardiológica antes de los 16 años y cada 5 años¹⁷.

Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED)

La DMED se caracteriza por una tríada clínica integrada por contracturas en las articulaciones que comienzan en la primera infancia, debilidad muscular y atrofia de progresión lenta, que se inicia con una distribución húmero-peronea (Figura 5) y más tarde se extiende a los músculos de la cintura escapular y pelviana, y miocardiopatía con trastornos de conducción, palpitaciones, síncope e insuficiencia cardíaca congestiva²⁵.

La edad de inicio, la gravedad y a progresión de la afectación muscular, tanto esquelética como cardíaca, presentan una variabilidad importante inter e intrafamiliar. En general, las contracturas articulares aparecen durante las primeras dos décadas de la vida, seguidas por debilidad y atrofia muscular. La afectación cardíaca suele manifestarse luego de la segunda década. Es destacable que el compromiso cardíaco puede ser severo incluso cuando los problemas músculo-esqueléticos son desestimables²⁶.

En la actualidad se conocen dos genes asociados con la DMED: en la variedad descrita en primera instancia, ligada al cromosoma X, existen mutaciones en el gen que

proporciona el código para la emerina, proteína de la envoltura nuclear; y también se reconocieron mutaciones del gen LMNA que codifica las laminas A/C, proteínas integradas a la membrana nuclear, que producen formas dominantes y recesivas de la enfermedad²⁷⁻²⁹. Lamentablemente, no existe una buena correlación genotipo/fenotipo entre las mutaciones del gen LMNA, no sólo por la existencia de variabilidad intrafamiliar, sino también por la descripción de neuropatías hereditarias del tipo Charcot-Marie-Tooth causadas por esas mismas mutaciones³⁰⁻³¹.

Las manifestaciones cardíacas

Los pacientes con DMED ligada al cromosoma X tienen un riesgo elevado de presentar bloqueos AV y taquiarritmias auriculares (en particular, la fibrilación y el aleteo auricular). Un número considerable de ellos requiere electroestimulación cardíaca permanente³². La miocardiopatía parece ser menos frecuente que las arritmias, en comparación con otras distrofias musculares (DMD y DMB). La incidencia de muerte súbita disminuye de manera drástica en los pacientes tratados con marcapasos definitivo³³.

Las guías actuales de manejo sugieren la implantación de un marcapasos en los casos de DMED ligada al cromosoma X que muestran signos de enfermedad del nódulo sinusal o AV, aun en ausencia de síntomas¹⁷.

En la DMED autosómica dominante, secundaria a muta-

Miopatía Hereditaria	Patrón de Herencia	Proteína	Características clínicas salientes	Compromiso cardíaco
Distrofia Miotónica tipo 1	AD	DMPK	Debilidad facial y distal de miembros. Cataratas, endocrinopatías, trastornos cognitivos	Trastornos de conducción y taquiarritmias
Distrofinopatías				
- Distrofia de Duchenne	LX	Distrofina	Pseudohipertrofia gemelar, debilidad miembros proximal, inicio primera infancia	Miocardiopatía dilatada
- Distrofia de Becker	LX	Distrofina	Pseudohipertrofia gemelar, debilidad miembros proximal, inicio 3°-4° década	MCPD
Distrofia de Emery-Dreifuss				
	LX	Emerina	Atrofia humero-peroneal, retracciones articulares en codos-tobillos, debilidad de cinturas.	AGyCI
	AD	Laminina A/C		AGyCI
	AR	Laminina A/C		AGyCI
Miopatías Mitocondriales	LX	Diversas	Compromiso multisistémico: baja estatura, DBT, hipoacusia, miopatía	AGyCI, MCPH MCPD
Caveolinopatías	AD	Caveolina-3	Pseudohipertrofia gemelar, mialgias, calambres, debilidad de cinturas	AGyCI MCPH
Disferlinopatías				
- DMC2B	AR	Disferlina	Debilidad en cinturas pelviana y escapular	MCPD *
- Miopatía de Miyoshi		Disferlina	Debilidad distal de inicio en miembros inferiores	No descripto
- MDTA		Disferlina	Debilidad distal de inicio tibial anterior	No descripto

Tabla 1. Características clínicas relevantes de las miopatías hereditarias más frecuentes.
AGyCI: Alteración en generación y conducción del impulso. DMC2B: distrofia muscular de cinturas tipo 2B. MCPD: miocardiopatía dilatada. MCPH: miocardiopatía hipertrófica. MDTA: miopatía distal con inicio tibial anterior
* Descripción de un caso

ciones del gen LMNA, a los trastornos de conducción se le suma la afectación frecuente y progresiva del ventrículo izquierdo²⁸. A diferencia de la DMED ligada al cromosoma X, en el caso de la forma autosómica dominante la incidencia de muerte súbita cardíaca es relativamente alta y no parece menguar por la implantación de un marcapasos definitivo, lo cual sugiere una causa arritmogénica ventricular³⁴. Por esa razón, debe considerarse la indicación de un cardiodesfibrilador implantable en los casos que requieren electroestimulación cardíaca permanente.

Diagnóstico y evaluación cardiológica

En la DMED, a diferencia de otras distrofias, como la DMD y la DMB, el componente cardíaco más frecuente corresponde a los trastornos de conducción. Por lo tanto, ante la presencia de bloqueos cardíacos, de arritmias auriculares y ventriculares, o de ambas anomalías, en todo paciente joven que presente síntomas musculares o articulares, debe plantearse el diagnóstico diferencial de la DMED.

Alrededor del 45% de las personas con DMED por alteración de la emerina detectada por inmunocitoquímica y/o inmunotransferencia carecen de mutación identificada en EMD o LMNA, lo que sugiere que otros genes aún no identificados están involucrados en la DMED.

Las recomendaciones actuales sugieren una evaluación cardiológica con ECG convencional y ECG de Holter en el momento del diagnóstico y luego, una vez por año. La necesidad de ecocardiograma se evalúa según la presentación clínica. En el caso de los portadores, aunque el compromiso cardíaco pareciera ser mínimo, es recomendable la evaluación cardiológica periódica¹⁷.

Debe resaltarse, en las evaluaciones pre-quirúrgicas de pacientes con DMED, la necesidad de evitar posibles disparadores de hipertermia maligna, como los relajantes musculares despolarizantes (succinilcolina) y los anestésicos volátiles (halotano, isoflurano).

Las miopatías mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales son un grupo clínicamente heterogéneo de trastornos que surgen como resultado de una disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial. Pueden ser causadas por mutaciones del ADN nuclear o mitocondrial (ADNmt). Algunos de los trastornos mitocondriales afectan a un solo órgano (por ejemplo, el ojo en la neuropatía óptica hereditaria de Leber [LHON]), pero en la mayoría están implicados múltiples órganos y sistemas, y, a menudo, se presentan con síntomas neurológicos y miopáticos importantes³⁵.

Los trastornos mitocondriales se pueden presentar a cualquier edad. Muchos individuos afectados muestran un conjunto de características clínicas que pertenecen a un síndrome clínico específico, como el síndrome de Kearns-Sayre (KSS), la oftalmoplejía externa progresiva crónica (OEPC), la encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios "stroke-like" (MELAS), la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF), la debilidad neurógena con ataxia y retinitis pigmentosa (NARP), y el síndrome de Leigh (SL)³⁶. Sin embargo, existe una considerable variabilidad clínica y muchas personas manifiestan sintomatología que no corresponde de manera perfecta a las descripciones típicas de una categoría en particular.

Existen ciertos fenotipos comunes a las enfermedades

mitocondriales que ayudan al médico tratante a evaluar su posible diagnóstico; ellos incluyen a la ptosis palpebral (Figura 6), la oftalmoplejía externa, la miopatía proximal e intolerancia al ejercicio, la sordera neurosensorial, la atrofia óptica, la retinopatía pigmentaria, y la diabetes mellitus³⁷. La heterogeneidad de este grupo de patologías puede dificultar su diagnóstico mediante pruebas moleculares, por lo cual se requiere un enfoque más estructurado, que abarque al historial familiar, la concentración de ácido láctico en sangre o líquido cefalorraquídeo, las neuroimágenes, la evaluación cardiológica, una biopsia muscular para las pruebas histológicas o histoquímicas de la enfermedad mitocondrial, y pruebas de genética molecular para la detección de una mutación del ADNmt³⁸.

Las manifestaciones cardíacas

Las complicaciones cardíacas, que incluyen a los bloqueos de conducción o a la disfunción contráctil, son frecuentes en varias enfermedades mitocondriales, como el síndrome de Kearns-Sayre, o el síndrome MELAS, y pueden tener un impacto importante para el pronóstico del paciente³⁹⁻⁴⁰. Hirano y colaboradores, quienes analizaron el compromiso cardiológico en una revisión de 110 pacientes con síndrome MELAS, hallaron insuficiencia cardíaca en el 18% de los pacientes y síndrome de Wolff-Parkinson-White en el 14⁴¹. En el síndrome Kearns-Sayre los defectos en la conducción cardíaca fueron frecuentes. En una revisión de 86 pacientes, 84% presentó bloqueos AV que requirieron marcapasos⁴².

Diagnóstico y evaluación cardiológica

Las enfermedades mitocondriales se caracterizan por una presentación clínica heterogénea y variable, que dificulta su diagnóstico. Esta multiplicidad de manifestaciones clínicas incluye al compromiso cardiológico.

No existen recomendaciones específicas para el manejo cardiológico en pacientes con miopatías mitocondriales debido a la presentación heterogénea de este grupo de enfermedades. Sin embargo, con el reconocimiento del compromiso cardiológico en estos síndromes es inevitable que el seguimiento de los afectados por las patologías de origen mitocondrial incluya un control cardiológico con ECG y ecocardiograma.

Caveolinopatías

La caveolina-3 es una proteína de la membrana sarcolemal específica del músculo esquelético y cardíaco, cuya función principal es regular la estabilidad del sarcolema y modular la actividad de diferentes vías de señalización. Las mutaciones en el gen de la caveolina-3 provocan formas raras de compromiso muscular, como la distrofia muscular de cinturas autosómica dominante (DMC1C), la hipercikemia familiar y esporádica, la miopatía distal y el "rippling" muscular⁴³. Muchos pacientes padecen de una superposición de los cuatro fenotipos principales, hecho que dificulta la correlación genotipo-fenotipo⁴⁴.

Aunque la mayoría de los pacientes con miopatías asociadas a caveolinopatías no presenta compromiso cardiovascular, existen evidencias crecientes de una relación entre mutaciones de las caveolina-3 y diferentes cardiopatías. Se han comunicado casos de miocardiopatía hipertrófica familiar, síndrome de intervalo QT prolongado y muerte súbita en la infancia asociados con mutaciones de la caveolina-3⁴⁴. Más aún, existe un interés creciente en el estudio de las mutacio-

nes de la caveolina-3 en relación con el tráfico intracelular de canales iónicos cardíacos y receptores β -adrenérgicos⁴⁵.

Las manifestaciones cardíacas

En la actualidad, el estudio del compromiso cardiovascular secundario a las caveolinopatías es un nuevo capítulo a desarrollar en el marco de las patologías neuromusculares. Aunque hasta el momento solo existen publicaciones de casos aislados de cardiopatía en pacientes con caveolinopatías, deberíamos incluirlos como presunción diagnóstica cuando se detecta un síndrome de intervalo QT prolongado, una miocardiopatía hipertrófica y muerte súbita en la infancia. Desde el punto de vista neuromuscular, aunque todavía no existe la evidencia suficiente para formalizar recomendaciones claras, la evaluación cardiológica completa de pacientes con miopatía secundaria a caveolinopatías debería convertirse en una práctica habitual.

Disferlinopatías

Las distrofias musculares son a menudo causadas por mutaciones en las proteínas del citoesqueleto, que vuelven a las células más susceptibles a las lesiones inducidas por esfuerzos mecánicos. La deficiencia de disferlina se asocia clásicamente con tres formas clínicas de distrofia muscular: la distrofia muscular de cinturas tipo 2B (DMC2B), la miopatía de Miyoshi y la miopatía distal con inicio tibial anterior⁴⁶.

Han y colaboradores plantearon un nuevo paradigma en la patología neuromuscular al demostrar que la disferlina desempeña un papel fundamental en la vía de reparación de la membrana, no sólo del músculo esquelético sino también del miocardio, y que el ejercicio provoca un daño progresivo de la membrana y, por lo tanto, de la función cardíaca en ratones con deficiencia de disferlina⁴⁷.

El compromiso cardiovascular en las disferlinopatías del humano comenzó a adquirir relevancia desde la descripción del caso de una paciente japonesa con mutación en el gen de la disferlina que presentaba dilatación ventricular izquierda e hipocinesia parietal difusa⁴⁸. Este hallazgo confirmó que la deficiencia de disferlina podía no sólo provocar distrofias musculares, sino también miocardiopatías.

Más allá del novedoso modelo fisiopatogénico que plantea la deficiencia de disferlina en la patología neuromuscular y cardíaca, se deberían incluir a las disferlinopatías como agentes etiológicos en protocolos diagnósticos de miocardiopatías dilatadas en apariencia idiopáticas.

Conclusión

Las patologías neuromusculares hereditarias incluyen múltiples enfermedades con bases patogénicas variadas que comparten la afectación del músculo esquelético. En los últimos años hubo progresos sensibles en el conocimiento del compromiso cardiológico que acompaña a las enfermedades neuromusculares, reconociéndose patrones particulares de afectación en alguna de ellas (Tabla 1).

El desafío diagnóstico para el cardiólogo se ha incrementado de manera exponencial no sólo por la evaluación cardiovascular que estas patologías requieren, sino también por el número creciente de casos que inician su presentación clínica con manifestaciones de compromiso cardíaco. Hasta hace no muchos años, una proporción no desdeñable de miocardiopatías o alteraciones en la generación o la

conducción del impulso cardíaco permanecían catalogadas como idiopáticas. El avance sostenido en el conocimiento de la patología muscular ha llevado a dilucidar, por lo menos en parte, la verdadera etiología de esas anomalías de origen incierto. Las mejoras en las técnicas moleculares y su mayor disponibilidad permitieron progresar en el diagnóstico genético específico y, con ello, mejorar la posibilidad de consejo genético, asesoramiento y evaluación, no sólo del individuo afectado, si no también de su familia. El cardiólogo no puede permanecer ajeno a estos avances, ya que ha pasado a ser un componente fundamental en el equipo diagnóstico y terapéutico de estas patologías. La importancia de la evaluación cardiológica sistematizada en este grupo heterogéneo de patologías es cada vez más reconocida porque tiende a disminuir la morbilidad, prevenir la muerte súbita y atenuar la mortalidad de causa cardíaca. Una atención adecuada de las patologías neuromusculares hereditarias requiere la formación de verdaderos equipos multidisciplinarios, en los cuales el cardiólogo, el neurólogo y el genetista aborden al paciente de manera conjunta y dinámica, adaptándose a los requerimientos particulares de cada caso individual.

Bibliografía

1. New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). *Neurology* 2000;54:1218-21.
2. Finsterer J, Gharehbaghi-Schnell E, Stollberger C, Fheodoroff K, Seiser A. Relation of cardiac abnormalities and CTG-repeat size in myotonic dystrophy. *Clin Genet* 2001;59:350-5.
3. Pelargonio G, Dello Russo A, Sanna T, De Martino G, Bellocci F. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart* 2002;88:665-70.
4. Hadian D, Lowe MR, Scott LR, Groh WJ. Use of an insertable loop recorder in a myotonic dystrophy patient. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:72-3.
5. Badano L, Autore C, Fragola PV, et al. Left ventricular myocardial function in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol* 1993;71:987-91.
6. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prevost C, Begin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;52:1658-62.
7. Lazarus A, Varin J, Ounnoughene Z, et al. Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. *Circulation* 1999;99:1041-6.
8. Nishi M, Itoh H, Tsubokawa T, Taniguchi T, Yamamoto K. Effective doses of vecuronium in a patient with myotonic dystrophy. *Anaesthesia* 2004;59:1216-8.
9. Mathieu J, Allard P, Gobeil G, Girard M, De Braekeleer M, Begin P. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* 1997;49:1646-50.
10. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1:19-29.
11. Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation* 2005;112:2799-804.
12. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003;2:731-40.
13. Cyrulnik SE, Hinton VJ. Duchenne muscular dystrophy: a cerebellar disorder? *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:486-96.
14. Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999;9:347-51.
15. Cox GF, Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:329-43.
16. Melacini P, Vianello A, Villanova C, et al. Cardiac and respiratory involvement in advanced stage Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1996;6:367-76.
17. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003;13:166-72.
18. Beynon RP, Ray SG. Cardiac involvement in muscular dystrophies. *QJM* 2008;101:337-44.
19. Kesari A, Pirra LN, Bremadesam L, et al. Integrated DNA, cDNA, and protein studies in Becker muscular dystrophy show high exception to the reading frame rule. *Hum Mutat* 2008;29:728-37.
20. Bushby KM, Thambyayah M, Gardner-Medwin D. Prevalence and

- incidence of Becker muscular dystrophy. *Lancet* 1991;337:1022-4.
21. Yazaki M, Yoshida K, Nakamura A, et al. Clinical characteristics of aged Becker muscular dystrophy patients with onset after 30 years. *Eur Neurol* 1999;42:145-9.
 22. Saito M, Kawai H, Akaike M, Adachi K, Nishida Y, Saito S. Cardiac dysfunction with Becker muscular dystrophy. *Am Heart J* 1996;132:642-7.
 23. Finsterer J, Stollberger C. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *Can J Cardiol* 2008;24:786-92.
 24. Nigro G, Comi LI, Politano L, et al. Evaluation of the cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1995;18:283-91.
 25. Emery AE, Dreifuss FE. Unusual type of benign x-linked muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966;29:338-42.
 26. Rankin J, Ellard S. The laminopathies: a clinical review. *Clin Genet* 2006;70:261-74.
 27. Cartegni L, di Barletta MR, Barresi R, et al. Heart-specific localization of emerin: new insights into Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 1997;6:2257-64.
 28. Bonne G, Mercuri E, Muchir A, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin A/C gene. *Ann Neurol* 2000;48:170-80.
 29. Bonne G, Capeau J, De Visser M, et al. 82nd ENMC international workshop, 5th international Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) workshop, 1st Workshop of the MYO-CLUSTER project EUROMEN (European muscle envelope nucleopathies), 15-16 September 2000, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2002;12:187-94.
 30. Mercuri E, Brown SC, Nihoyannopoulos P, et al. Extreme variability of skeletal and cardiac muscle involvement in patients with mutations in exon 11 of the lamin A/C gene. *Muscle Nerve* 2005;31:602-9.
 31. De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, et al. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet* 2002;70:726-36.
 32. Boriani G, Gallina M, Merlini L, et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. *Stroke* 2003;34:901-8.
 33. Sakata K, Shimizu M, Ino H, et al. High incidence of sudden cardiac death with conduction disturbances and atrial cardiomyopathy caused by a nonsense mutation in the STA gene. *Circulation* 2005;111:3352-8.
 34. Becane HM, Bonne G, Varnous S, et al. High incidence of sudden death with conduction system and myocardial disease due to lamins A and C gene mutation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1661-6.
 35. Larsson NG, Clayton DA. Molecular genetic aspects of human mitochondrial disorders. *Annu Rev Genet* 1995;29:151-78.
 36. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Am J Med Genet* 2001;106:18-26.
 37. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992;1:368-71.
 38. Chinnery PF, Turnbull DM. Clinical features, investigation, and management of patients with defects of mitochondrial DNA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:559-63.
 39. Vydrt TC, de Coo RF, Soliman OI, et al. Cardiac involvement in adults with m.3243A>G MELAS gene mutation. *Am J Cardiol* 2007;99:264-9.
 40. Roberts NK, Perloff JK, Kark RA. Cardiac conduction in the Kearns-Sayre syndrome (a neuromuscular disorder associated with progressive external ophthalmoplegia and pigmentary retinopathy). Report of 2 cases and review of 17 published cases. *Am J Cardiol* 1979;44:1396-400.
 41. Hirano M, Pavlakis SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 1994;9:4-13.
 42. Hirano M, Davidson M, DiMauro S. Mitochondria and the heart. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:201-10.
 43. Cagliani R, Bresolin N, Prella A, et al. A CAV3 microdeletion differentially affects skeletal muscle and myocardium. *Neurology* 2003;61:1513-9.
 44. Gazzzerro E, Sotgia F, Bruno C, Lisanti MP, Minetti C. Caveolinopathies: from the biology of caveolin-3 to human diseases. *Eur J Hum Genet* 2010;18:137-45.
 45. Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, et al. Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation* 2006;114:2104-12.
 46. Luft FC. Dysferlin, dystrophy, and dilatative cardiomyopathy. *J Mol Med* 2007;85:1157-9.
 47. Han R, Bansal D, Miyake K, et al. Dysferlin-mediated membrane repair protects the heart from stress-induced left ventricular injury. *J Clin Invest* 2007;117:1805-13.
 48. Kuru S, Yasuma F, Wakayama T, et al. [A patient with limb girdle muscular dystrophy type 2B (LGMD2B) manifesting cardiomyopathy]. *Rinsho Shinkeigaku* 2004;44:375-8.
 49. Gowers WR. Clinical lecture on pseudohypertrophic muscular paralysis. *Lancet* 1878;ii:73-5.