

Músculo y corazón

Pascual Barona Zamora

Pediatra. Consultorio Gil y Morte. Área de Salud 8. Servicio Valenciano de Salud. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Las enfermedades neuromusculares constituyen un grupo muy amplio de entidades, algunas de las cuales causan con frecuencia alteraciones cardíacas, sobre todo miocardiopatías dilatadas o trastornos de la conducción y del ritmo. A lo largo de todo el siglo se han producido pocos avances de relevancia en estas enfermedades hasta el año 1987 en que se descubre la distrofina, proteína cuyo déficit causa la distrofia muscular de Duchenne (DMD)¹. A partir de este momento se produce un rápido avance en el conocimiento de las bases fisiopatológicas de estas enfermedades, sobre todo de las distrofias musculares, tanto en lo referente a la afección del músculo esquelético como cardíaco.

La distrofina forma parte de un complejo proteico estructural que une el citoesqueleto interno de la fibra muscular con el sarcolema y la matriz extracelular, permitiendo a la célula resistir el estrés de la contracción muscular. Está codificada por un gen localizado en el cromosoma Xp21. Las distrofinopatías se producen por diferentes alteraciones en dicho gen, originando un déficit completo o parcial de la proteína o bien una distrofina anómala tanto en las células musculares esqueléticas como cardíacas. Si el déficit es completo se origina la forma grave o DMD y si el déficit es parcial da lugar a la forma más benigna o distrofia muscular de Becker (DMB). Entre ambas se han descrito formas intermedias².

La afección cardíaca en las distrofinopatías evoluciona generalmente a una miocardiopatía dilatada. En la DMD el corazón se afecta precozmente, a partir de los 6-7 años, en forma de alteraciones electrocardiográficas del ritmo y la conducción, frecuentemente como una taquicardia sinusal inapropiada debida a una disfunción autonómica que progresa con el curso de la enfermedad³. La incidencia de miocardiopatía dilatada clínicamente evidente aumenta con la edad, principalmente a partir de la adolescencia, llegando a ser del 80%, y la insuficiencia cardíaca es causa de fallecimiento en el 20% de los pacientes⁴. A pesar de que la afección del músculo cardíaco generalmente evoluciona de forma paralela a la función muscular esquelética, en algunos pacientes que mueren de insuficiencia cardíaca congestiva el deterioro miocárdico está acelerado con respecto al del músculo esquelético, sin que se conozca el motivo. Además, los síntomas de insuficiencia cardíaca pueden no ser percibidos a causa de la inactividad física secundaria a la debilidad del músculo esquelético. Por ello, es recomendable el seguimiento de la función miocárdica para detectar precozmente la insuficiencia cardíaca e iniciar su tratamiento, con lo que podría mejorar su pronóstico⁴.

A pesar de la menor afección de la musculatura esquelética, los pacientes con DMB tienen un alto riesgo de desarrollar una miocardiopatía y su causa de muerte más frecuente

es la insuficiencia cardíaca. Desde que se puede realizar un diagnóstico más preciso de la DMB por medio de técnicas inmunohistoquímicas para la distrofina, se ha observado que la miocardiopatía ya es muy frecuente (60-70%) en estadios subclínicos o con escasa debilidad en la musculatura esquelética^{5,6}. La afección miocárdica puede ser el síntoma inicial de la enfermedad e, incluso, ser causa de muerte temprana. Esto probablemente sea debido a la escasez de manifestaciones esqueléticas, lo cual permite la realización de ejercicio muscular intenso, con la consiguiente sobrecarga de presión y/o volumen de ambos ventrículos, que induce un estrés mecánico potencialmente peligroso para la célula miocárdica deficiente en distrofina⁵.

En cuanto a una posible relación entre la localización de las mutaciones en el gen de la distrofina y la afectación cardíaca, se ha observado que las delecciones que afectan a la región proximal del dominio II (rod) pueden dar lugar a una miocardiopatía dilatada grave sin afectación clínica del músculo esquelético^{2,5,7}. En pacientes con DMB subclínica y signos de miocardiopatía, se ha observado una mayor concentración de delecciones en la región de los exones 47 a 49, así como de delecciones o mutaciones puntuales⁵ en la región terminal 5'. No obstante, de momento hay que ser muy cautos a la hora de extrapolrar estos hallazgos.

Más del 60% de las mujeres portadoras de DMD o DMB también presentan alteraciones electrocardiográficas y/o ecocardiográficas similares a las observadas en los pacientes varones. Además, un 8% de las portadoras de una DMD presentan una miocardiopatía dilatada y, por tanto, se debe sospechar una distrofinopatía en los casos de mujeres con miocardiopatía dilatada y cifras de CK elevadas. Por otro lado, en los estudios inmunohistoquímicos del músculo cardíaco y esquelético se observan alteraciones en la distrofina, lo que indica que las alteraciones genéticas pueden ser las causantes de la miocardiopatía en estas mujeres^{7,9}.

Actualmente se acepta que la distrofina une el citosqueleto a la matriz extracelular por medio de un complejo glucoproteico denominado «glucoproteínas asociadas a la distrofina». Varios componentes de este complejo han sido identificados en los últimos años: distroglicanos (α , β), sarcoglicanos (α , β , γ , δ , ϵ), sarcospan, sintrofinas (α , β_1 , β_2) y distrobrevinas. Al igual que en las distrofinopatías, también se conoce la localización de los genes que regulan estas proteínas. La identificación de éstas ha permitido asociar varias entidades englobadas anteriormente en las distrofias musculares de cinturas o en las DM graves autosómicas recesivas (sarco-glycanopatías o LGMD 2C a 2F). Asimismo, los defectos de calpaína 3, una proteína enzimática no estructural, y de desferlina, una proteína sarcoplasmática, se han relacionado con otras DM de cinturas (LGMD 2A y 2B, respectivamente)^{2,10}. En un estudio reciente, se han observado alteraciones cardíacas leves en el 30% de los pacientes con sarcoglycanopatías¹⁰ y en otro estudio se han encontrado anomalías con relevancia clínica (bloqueo auriculoventricular o miocardiopatía dilatada) en el 10% de los casos¹¹. Se ha observado una fuerte asociación entre la deficiencia de sarcoglicano α (LGMD 2D) y la presencia de miocardiopatía dilatada^{10,11}.

Dado que la distrofina y el complejo glucoproteico asociado a la misma forman parte del citosqueleto y que la contracción eficiente de los miocitos necesita un acortamiento de la célula, la patogenia de la miocardiopatía dilatada asociada a las distrofinopatías y sarcoglycanopatías podría explicarse por un acoplamiento mecánico deficiente, es decir, por una alteración de la transmisión de la fuerza¹².

Estudios recientes en pacientes con distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED) también aportan nuevos datos sobre la relación de las distrofias musculares y la miocardiopatía.

Correspondencia: Dr. P. Barona Zamora.

P. Reina Fabiola, 7, 1.^a

46520 Puerto de Sagunto. Valencia.

Correo electrónico: jcerveraz@aehh.org

Recibido el 20-11-2000; aceptado para su publicación el 27-11-2000

Med Clin (Barc) 2001; 116: 18-19

patía dilatada. La DMED se caracteriza por contracturas precoces, debilidad húmero-peroneal progresiva y una miocardiopatía con defectos en la conducción de diferente grado. El gen responsable, denominado *STA*, está localizado en el cromosoma Xq28 y codifica una proteína situada en la membrana nuclear interna denominada emerina. Esta proteína parece ser necesaria para la estabilidad y función normal de las células musculares, así como para el reensamblaje de las membranas nucleares en las mitosis¹³. También se localiza en desmosomas cardíacos y fascias, lo que sugiere un papel en la conducción cardíaca¹⁴. Existe también una forma autosómica dominante de DMED cuyo gen responsable, *LMNA*, localizado en el cromosoma 1q21, codifica otras dos proteínas nucleares, las lamininas A y C. Las mutaciones en la cola del gen *LMNA* causan una DMED y las mutaciones en el dominio rod causan enfermedad miocárdica aislada, por lo que se ha sugerido que la localización de la mutación dentro del gen podría decidir la expresión de la enfermedad¹⁵. Sin embargo, otros autores no han encontrado correlación entre el fenotipo y el tipo o localización de la mutación, por lo que cabe la posibilidad de que en la expresión de la cardiopatía participen también genes modificadores de la enfermedad¹⁶.

La distrofia miotónica suele afectar al corazón de forma leve y subclínica, fundamentalmente como defectos de la conducción auriculoventricular e intraventricular o arritmias auriculares y ventriculares⁷. Está producida por la expansión de un triplete CTG en un gen situado en el *locus* 19q13.3, que regula la síntesis de una proteincinasa denominada miotonina. La población normal tiene entre 5 y 37 repeticiones de este triplete y los afectados tienen entre 50 y varios miles. El número de repeticiones condiciona el fenotipo de la enfermedad, aunque no sirve para hacer predicciones en un individuo dado. La edad de comienzo se correlaciona con el número de repeticiones, de manera que los casos congénitos presentan las expansiones más grandes^{2,17}. La patogenia de la distrofia miotónica aún no está resuelta ya que la pérdida de función de la miotonina podría explicar las manifestaciones musculares pero no las multisistémicas. Es posible que la expansión CTG afecte no sólo a la miotonina sino también al metabolismo del ARN nuclear y a la expresión de otros genes próximos¹⁷. No obstante, las alteraciones de la conducción cardíaca podrían explicarse por el papel de la miotonina en la integridad de la conducción cardíaca¹⁸.

En este número, Rodríguez Martínez et al¹⁹ describen las alteraciones cardiológicas observadas en 40 niños con diversas enfermedades neuromusculares, principalmente distrofias musculares. Aunque el grupo de pacientes es muy heterogéneo en cuanto al tipo de entidad neuromuscular y a la edad de realización de la evaluación, es destacable la elevada incidencia de miocardiopatía dilatada, sobre todo en la DMD, así como de alteraciones electrocardiográficas. Este trabajo pone de manifiesto la extraordinaria importancia de la afección cardíaca en pacientes con enfermedades neuromusculares y, al igual que otros autores⁴, resalta la importancia de monitorizar al paciente mediante ECG y/o ecocardiografía para la detección y tratamiento precoces de la cardiopatía.

Para concluir hay que decir que estamos en un momento de importantes cambios en la concepción de estas enfermedades. Los hallazgos recientes de los defectos genéticos y moleculares que conducen a la afección de la musculatura cardíaca y esquelética nos está permitiendo un mejor conocimiento de las bases fisiopatológicas de algunas enfermedades neuromusculares. Asimismo, se abren nuevas posibilidades de diagnóstico precoz y específico, además de detección de portadores. Por último, los avances en el campo de la genética molecular permiten albergar esperanzas en cuanto al desarrollo de nuevos tratamientos basados en el mecanismo de producción.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919-928.
- López de Munain A, Urtizberea JA. Clasificación clinicogenética de las distrofias musculares. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 226-235.
- Yotsukura M, Fujii K, Katayama A, Tomono Y, Ando H, Sakata K et al. Nine-year follow-up study of heart rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 1998; 136: 289-296.
- Sasaki K, Sakata K, Kachi E, Hirata S, Ishihara T, Ishikawa K. Sequential changes in cardiac structure and function in patients with Duchenne type muscular dystrophy: a two-dimensional echocardiographic study. *Am Heart J* 1998; 135: 937-944.
- Melacini P, Fanin M, Danieli GA, Villanova C, Martinello F, Miorin M et al. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. *Circulation* 1996; 94: 3168-3175.
- Finsterer J, Bittner RE, Grimm M. Cardiac involvement in Becker's muscular dystrophy, necessitating heart transplantation, 6 years before apparent skeletal muscle involvement. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 598-600.
- Posada Rodríguez IJ, Gutiérrez-Rivas E, Cabello A. Repercusión cardíaca de las enfermedades neuromusculares. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 882-901.
- Ogata H, Nakagawa H, Hamabe K, Hattori A, Ishikawa Y, Saito M et al. A female carrier of Duchenne muscular dystrophy complicated with cardiomyopathy. *Intern Med* 2000; 39: 34-38.
- Hoogerwaard EM, Van der Wouw PA, Wilde AA, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 347-351.
- Melacini P, Fanin M, Duggan DJ, Freda MP, Berardinelli A, Danieli GA. Heart involvement in muscular dystrophies due to sarcoglycan gene mutations. *Muscle Nerve* 1999; 22: 473-479.
- Van der Kooi AJ, De Voogt WG, Barth PG, Busch HFN, Jennekens FGI, Jongen PJH et al. The heart in limb girdle muscular dystrophy. *Heart* 1998; 79: 73-77.
- Graham RM, Owens WA. Pathogenesis of inherited forms of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1999; 341: 1759-1762.
- Tews DS. Emerin. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; 31: 891-894.
- Funakoshi M, Tsuchiya Y, Arahat K. Emerin and cardiomyopathy in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 108-114.
- Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M et al. Missense mutations in the rod domain of a lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1715-1724.
- Bonne G, Mercuri E, Muchir A, Urtizberea A, Becane HM, Recan D 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: 170-180.
- Lieberman AP, Fischbeck KH. Triplet repeat expansion in neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2000; 23: 843-850.
- Berul CI, Maguire CT, Aronowitz MJ, Greenwood J, Miller C, Gehrmann J et al. DMPK dosage alterations result in atrioventricular conduction abnormalities in a mouse myotonic dystrophy model. *J Clin Invest* 1999; 103: R1-R7.
- Rodríguez Martínez G, Olivares López JL, Parra Formento J, Fleta Zaragoza J. Alteraciones cardiológicas en niños con enfermedad neuromuscular. *Med Clin (Barc)*. 2001; 116: 14-16.