

Cardiomiopatía restrictiva en un lactante debida a una mutación del gen de la troponina T cardíaca

Stacie B. Peddy, MD^{a*}, Luca A. Vricella, MD^{b*}, Jane E. Crosson, MD^a, Gretchen L. Oswald, MS, CGC^c, Ronald D. Cohn, MD^c, Marc K. Halushka^d, MD, PhD, Duke E. Cameron, MD^b, David Valle, MD^c, y Bart L. Loeys, MD, PhD^c

Documentamos el primer caso de cardiomiopatía restrictiva (CMR) en un lactante causada por una mutación *de novo* del gen de la troponina T cardíaca (TNNT2). La paciente presentó un acontecimiento de aparente riesgo vital. Desarrolló arritmias malignas e inestabilidad hemodinámica, que requirieron medidas de soporte de rescate iniciales con oxigenación por membrana extracorpórea y, más tarde, se sometió a la implantación de un dispositivo de asistencia biventricular (DAV). Recibió satisfactoriamente un trasplante cardíaco ortotópico 172 días después de la implantación del DAV.

INTRODUCCIÓN

La cardiomiopatía restrictiva (CMR) es una cardiomiopatía poco frecuente, caracterizada por una función diastólica anómala debido a la alteración del llenado ventricular, aumento de las presiones telediastólicas ventriculares y una dilatación de las aurículas. La CMR es una causa excepcional de cardiomiopatía en niños (< 5%) y se caracteriza por un mal pronóstico, con una tasa de supervivencia media a los 2 años inferior al 50% desde el momento del diagnóstico^{1,2}. En pacientes pediátricos con CMR la incidencia de muerte cardíaca súbita con pruebas electrocardiográficas de isquemia es del 23%³. Desde un punto de vista etiológico, la CMR puede clasificarse como primaria o secundaria. La CMR primaria incluye fibrosis endomiocárdica, endocarditis de Loeffler y CMR idiopática. Las formas secundarias de CMR son más habituales y pueden subclasificarse como no infiltrativas (p. ej., toxicidad por antraciclina), infiltrativas (p. ej., amiloidosis y sarcoidosis) o como una

enfermedad de depósito (glucogenosis, enfermedad de Fabry). Con frecuencia, la CMR pediátrica es idiopática⁴. Describimos una nueva presentación de una mutación en el *TNNT2* causante de CMR en una niña.

INFORME DEL CASO

Una niña previamente sana, de 12 meses de edad, con antecedentes de una semana de duración de congestión nasal, presentó cojera y palidez con cierto grado de temblor en las extremidades. Los servicios médicos de urgencias refirieron que la niña se encontraba cianótica pero respiraba espontáneamente. La evaluación en el hospital que hizo la remisión incluyó una tomografía computarizada craneal cuyos resultados fueron normales, al igual que la radiografía de tórax y las pruebas de laboratorio. Se la trasladó a nuestro centro para una evaluación adicional de un acontecimiento aparentemente de riesgo vital.

El electrocardiograma (ECG) reveló ritmo sinusal con una notable dilatación de la aurícula derecha, desviación del eje a la izquierda y cambios inespecíficos de la onda ST-T (fig. 1A). La ecocardiografía (ECO) mostró un corazón normal desde un punto de vista estructural con una importante dilatación de las aurículas, sin regurgitación de la válvula mitral o tricúspide, disfunción sistólica ventricular izquierda de leve a moderada con un acortamiento fraccional del 24% (normal para la edad 33,9-43,5%) y ligera disfunción sistólica ventricular derecha (fig. 1B). El patrón de la velocidad del flujo Doppler a través de la válvula mitral ($E/A = 0,67$), la velocidad Doppler tisular en el anillo de la válvula mitral ($e/a = 0,5$) y el cociente velocidad de flujo en la válvula mitral: velocidad Doppler del tejido a nivel del anillo de la válvula mitral ($E/e = 15$), fueron anómalos, compatibles con una disfunción diastólica ventricular izquierda⁵. El tamaño del ventrículo izquierdo y el grosor de la pared del ventrículo izquierdo eran normales (dimensión telediastólica = 2,57 cm, límites normales 2,38-3,28 cm; grosor de la pared telediastólica = 0,49, con unos límites normales de 0,40-0,67) y sin identificarse anomalías regionales de la pared. La anatomía y el flujo de la arteria coronaria, al igual que el pericardio, eran normales. Partiendo de los hallazgos en el ECG y ECO, se estableció un diagnóstico de presunción de CMR. Se incluyó a la niña en una lista para trasplante de corazón con carácter urgente, y se continuaron efectuando exámenes adicionales en busca de la etiología de la cardiomiopatía de la paciente.

Durante los días siguientes, la paciente experimentó episodios recurrentes de bradicardia y taquicardia sinusal asociados con cambios ECG isquémicos difusos y una hipotensión pronunciada. Más tarde, se la intubó por inestabilidad hemodinámica y se la remitió para un cateterismo cardíaco. Se confirmó la normalidad de la anatomía de las arterias coronarias al igual que de los patrones de flujo, lo que descartaba un origen anómalo de la arteria coronaria o una estenosis ostial coronaria como posibles etiologías de la disfunción cardíaca de la paciente. La eva-

Departments of ^aPediatric Cardiology, ^bPathology, ^cCardiac Surgery y ^dMckusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, Estados Unidos.

Correspondencia y separatas: Dr. Vricella, Department of Cardiac Surgery-Blalock 618, Johns Hopkins University School of Medicine, 600 N. Wolfe Street, Baltimore, MD 21287, Estados Unidos.

*Ambos autores han contribuido por igual a la presente investigación.

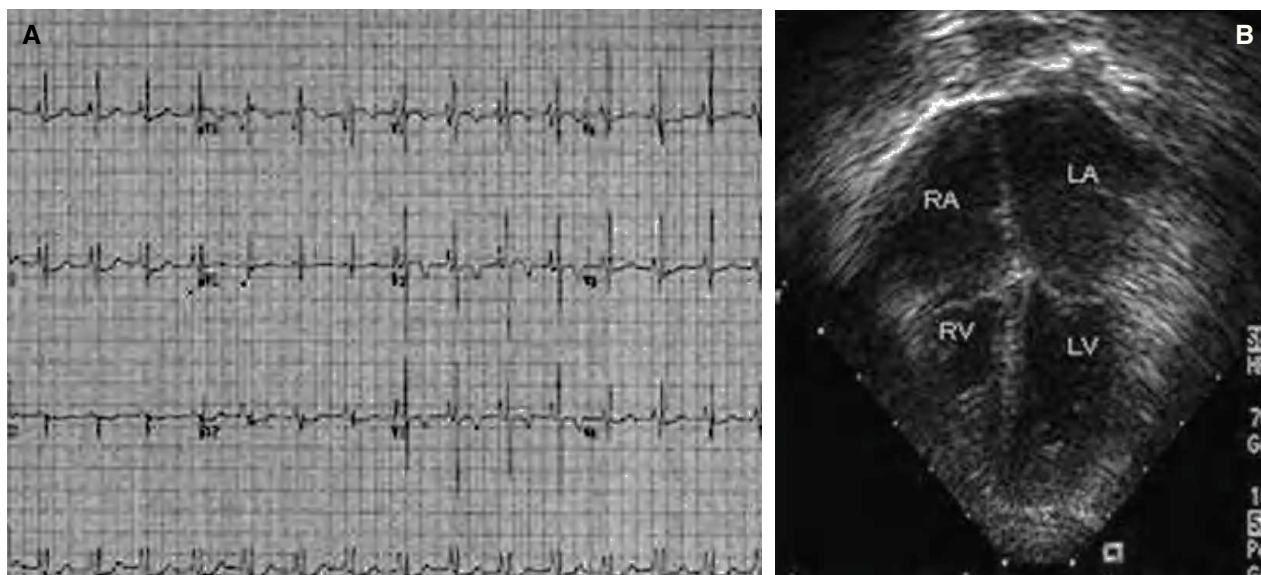


Fig. 1A. El ECG de 12 derivaciones muestra un ritmo sinusal, aumento de tamaño de la aurícula derecha (ondas P picudas), desviación del eje a la izquierda y cambios inespecíficos de la onda ST-T. B: imagen del ECO bidimensional (visión apical de las 4 cámaras que muestra las aurículas dilatadas con un tamaño y grosor biventricular normal. LA: aurícula izquierda; LV: ventrículo izquierdo; RA: aurícula derecha; RV: ventrículo derecho.

luación hemodinámica confirmó el diagnóstico de CMR con el típico signo de la raíz cuadrada, y un aumento de las presiones telediastólicas auricular y ventricular izquierda y derecha. Se obtuvieron muestras endomiocárdicas sin complicaciones.

Los acontecimientos con bradicardia, taquicardia e hipotensión se hicieron más frecuentes y la paciente desarrolló disfunción ventricular grave, lo que dio lugar a la instauración de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Durante los 10 días de tratamiento de soporte con este procedimiento, los 3 ensayos de desconexión fueron insatisfactorios, y se inició una investigación sobre un dispositivo para asistencia biventricular (DAV), como alternativa de la ECMO.

La Federal Drug Administration y el Johns Hopkins Institutional Review Board concedieron la aprobación de la implantación de un DAV paracorpóreo pediátrico Berlin Heart (Berlin Heart®, Berlín, Alemania) como uso compasivo. Durante la intervención, se detectaron disfunción diastólica grave e hipocinesia de la punta ventricular izquierda, con un aspecto ondulado y un cambio de color del epicardio ventricular. La niña regresó al quirófano 36 horas más tarde para un cierre retardado torácico primario y se la extubó el día 11 postoperatorio. Se procedió a una desconexión de la paciente de todos los dispositivos de monitorización de cuidados intensivos. A los 172 días de la implantación del dispositivo, recibió satisfactoriamente un trasplante cardíaco ortotópico.

La investigación etiológica de la CMR incluyó un cariotipo cuyo resultado fue normal, concentración plasmática de aminoácidos y ácidos orgánicos en orina. La biopsia endomiocárdica reveló una hipertrofia moderada de los miocitos con una ligera fibrosis intersticial pero sin pruebas de infiltrado inflamatorio, glucogenosis, fibroelastosis, hierro o células gigantes. En el examen estructural de las muestras se observaron mitocondrias de forma anómala y una ligera dilatación del retículo sarcoplasmático, sin inclusiones víricas (fig. 2). El examen histológico del corazón extraído puso de relieve una desorganización significativa de los miocitos y múltiples áreas de fibrosis.

Se efectuaron pruebas genéticas mediante la secuenciación directa de las regiones codificadoras de los 8 genes implicados con más frecuencia en la cardiomiopatía hipertrófica (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC, MYL2 y MYL3). Se observó que la paciente presentaba una nueva delección en el marco 285-287GGA en el exón 9 del TNNT2, que daba lugar a la delección de la glutamina en la posición 96 del aminoácido, al igual que un polimorfismo de la proteína C de unión de la mio-

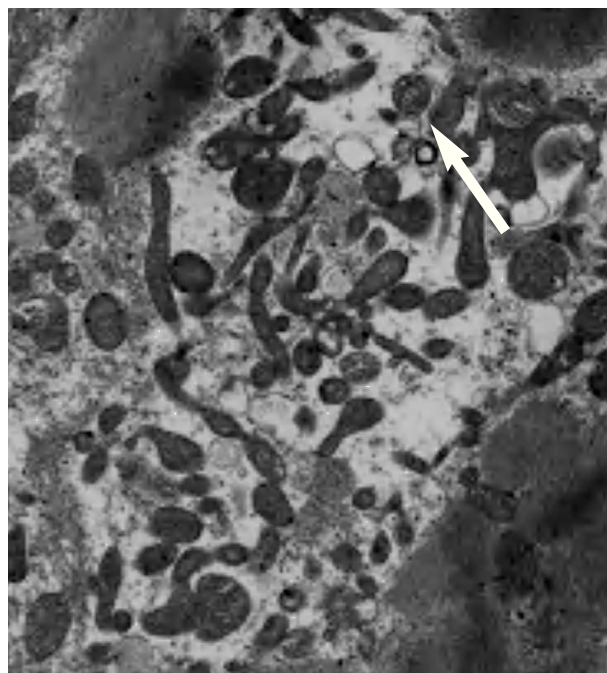


Fig. 2. Microscopia electrónica de la biopsia miocárdica. Esta imagen ultraestructural representativa pone de relieve numerosas mitocondrias anómalas con formas elongadas y "en renacuajo" insólitas. En el ángulo derecho superior se observa una mitocondria individual con crestas concéntricas (flecha). Los ligeros cambios degenerativos de las miofibrillas se observan mejor en el campo izquierdo y derecho superior.

sina (MYBPC3) y (c.2686g → A en el exón 27, p.Val1896Met). Más tarde, se demostró que la mutación TNNT2 estaba ausente en ambos padres, lo que confirmó la incidencia *de novo* de este cambio, mientras que en el padre también se detectó la variante

MYBPC3. En ambos padres se obtuvieron ecocardiogramas (ECO) normales a los 28 y 34 años de edad.

DISCUSIÓN

Durante la última década se ha reconocido la importancia de las alteraciones monogénicas en la etiología de las cardiomiopatías⁶. En la cardiomiopatía tanto hipertrófica (CMH) como dilatada (CMD) se han identificado mutaciones en los genes que codifican diversas proteínas del sarcómero, la unidad contráctil del miocardio, clasificándose estas cardiomiopatías como “enfermedades sarcoméricas”⁶. Las mutaciones en 11 genes diferentes se han asociado con cardiomiopatía hipertrófica, incluidos los genes para las cadenas pesadas de la alfa y beta miosina cardíaca (*MYH6* y *MYH7*), *TNNT2*, alfa-tropomiosina (*TPM1*), *MYBPC3*, cadena ligera esencial (*MYL3*) o reguladora (*MYL2*) de la miosina, troponina I cardíaca (*TNNI3*), troponina C cardíaca (*TNNC1*), alfa-actina cardíaca (*ACTC*) y titina⁷ (*TTN*). La CMD se ha relacionado como mínimo con 16 genes diferentes, incluido el *TNNT2*⁸. Recientemente, se han identificado 6 mutaciones de *TNNI3* asociadas a CMR idiopática en familias que también segregaron la CMH, lo que respalda el concepto de que este fenotipo también puede formar parte del espectro de las enfermedades sarcoméricas hereditarias⁹.

Estimulados por estas observaciones, obtuvimos pruebas genéticas de los genes asociados con más frecuencia a la cardiomiopatía hipertrófica en la paciente del presente informe. Esto propició la identificación de una delección *de novo* (delección c.285-287GGA, p.96delGlu) en el gen *TNNT2*, un gen no asociado previamente con CMR. Como tales, en la actualidad las mutaciones *TNNT2* se han asociado con los 3 tipos de cardiomiopatía. Es interesante destacar que también detectamos un cambio de sentido erróneo (c.2686G → A, p.Val896 Met) en el gen *MYBPC3*. Originalmente se consideró que esta mutación era causante de enfermedad¹⁰, y, más tarde, se consideró debida a un polimorfismo^{11,12}. Más recientemente, este cambio de sentido erróneo se ha considerado un modificador que podría contribuir a la gravedad del fenotipo cuando se encuentra asociado con una segunda mutación¹²⁻¹⁴. Se dispone de pruebas cada vez más numerosas de que la heterocigosidad combinada de las mutaciones en los mismos o diferentes genes que codifican proteínas sarcoméricas da lugar a una cardiomiopatía más grave y de inicio más precoz^{15,16}. Recientemente, Blok et al¹⁵ describieron el caso de una niña de 9 años de edad con CMR grave debida a 2 mutaciones en *TNNI3*; adicionalmente, un caso grave de cardiomiopatía hipertrófica neonatal se debió a mutaciones heterocigotas combinadas en *MYBPC3*¹⁶. En la paciente del presente informe, la presencia de la mutación *MYBPC3* podría haber agravado la expresión fenotípica de la mutación *TNNT2*, quizá provocando un inicio precoz inusitado de la CMR. Sin embargo, sin un análisis funcional de la proteína *MYBPC3*, esta hipótesis sigue por demostrar.

La contracción de los cardiomiocitos está regulada por el calcio a través de su unión a un complejo de una proteína reguladora específica, la troponina. Esta proteína es un complejo de 3 proteínas diferentes, la troponina T (TnT; componente de unión a la tropomiosina), troponi-

na I (TnI, componente inhibitor), y troponina C (TnC, componente de unión al calcio). Durante la unión del calcio a TnC, se libera la acción inhibitoria de TnI ejercida sobre el filamento fino, lo que permite que la cabeza de miosina interaccione con la actina en el filamento fino y genere fuerza. Es probable que una mutación que afecte a la troponina T cardíaca, como la detectada en la paciente del presente informe, dé lugar a una alteración de la sensibilidad del calcio al complejo de la troponina, como se ha demostrado previamente para la CMD y la CMH¹⁷, lo que contribuye a una alteración de la relajación del miocardio, la característica distintiva de la CMR.

La CMR idiopática es una fibrosis no infiltrativa e intersticial y, con frecuencia, sólo es detectable la anomalía histológica del miocardio⁴. No obstante, diversos grupos de investigadores han descrito grados variables de hipertrofia con desorganización e incluso desorganización de las fibras miocárdicas en las muestras histológicas de pacientes con CMR¹⁸⁻²⁰. La histología del corazón nativo de la paciente del presente informe es compatible con estos hallazgos. Previamente no se ha asociado con la CMR el hallazgo de la biopsia de mitocondrias de forma anómala. Dado este patrón distintivo de la morfología de las mitocondrias, es poco probable que represente simplemente las anomalías secundarias de la insuficiencia cardíaca. Más bien, es posible que las mutaciones en *TNNT2* o *MYBPC3* causen anomalías morfológicas de las mitocondrias alterando la estructura citoesquelética, dando lugar a una perturbación del metabolismo energético de las mitocondrias y contribuyendo a la patogenia de la CMR. En la actualidad estamos investigando el impacto potencial de las anomalías citoesqueléticas en la morfología y función mitocondrial.

La inestabilidad hemodinámica continuada, observada en la paciente del presente informe, asociada a los factores de riesgo adversos identificados de muerte cardíaca súbita debida a CMR (edad joven¹, sexo femenino³ y signos y síntomas continuados de isquemia), propiciaron la instauración de un tratamiento de soporte circulatorio mecánico rápida y precozmente en su curso hospitalario. Entre los estudios publicados se han descrito muy pocas intervenciones satisfactorias en pacientes pediátricos con CMR en estadio terminal. En general, el tratamiento médico incluye fármacos bloqueadores beta o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, pero, debido a la falta de eficacia³, el trasplante cardíaco suele considerarse el tratamiento de elección^{1,2}. Como primera línea de medidas de soporte elegimos la ECMO debido a la rapidez con la que pudo instaurarse y a nuestra experiencia con esta modalidad. Cuando se hizo evidente que la desconexión de este procedimiento no sería satisfactoria, lo sustituimos por un dispositivo transitorio a más largo plazo (DAV), mientras se esperaba un donante cardíaco adecuado.

CONCLUSIONES

Describimos una nueva presentación de una mutación en el gen *TNNT2* causante de CMR en una niña. Los hallazgos del presente estudio, junto con una mutación posiblemente agravada en la proteína C de unión de la miosina cardíaca, expanden adicionalmente el espectro fenotípico causado por las mutaciones *TNNT2* y *MYBPC3*. El trasplante cardíaco es el tratamiento de

elección de la CMR, pero, con la falta de disponibilidad de una reserva de corazones donantes pediátricos, es preciso tener en cuenta las modalidades de soporte mecánico a largo plazo e instaurarlas precozmente.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a los servicios del Laboratory for Molecular Medicine for Genetics and Genomics, Harvard Medical School, Boston (H.L. Rehm, PhD, y R. Kucherlapati, PhD) y también apreciamos sus observaciones de utilidad. Damos las gracias a E. Rene Rodriguez por su ayuda con la evaluación de la biopsia cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

- Chen S, Balfour IC, Jureidini S. Clinical spectrum of restrictive cardiomyopathy in children. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:90-2.
- Kimberling MT, Balzer DT, Hirsch R, Mendelhoff E, Huddleston CB, Canter CE. Cardiac transplantation for pediatric restrictive cardiomyopathy: presentation, evaluation and short-term outcome. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:455-9.
- Rivenes SM, Kearney DL, Smith EO, Towbin JA, Denfield SW. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation*. 2000;102:876-82.
- Kushawaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997;336:267-76.
- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relationship of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:426-40.
- Huang X, Du J. Troponin I: cardiac diastolic dysfunction and restrictive cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin*. 2004;25:1569-75.
- Bowles KR, Bowles NE. Genetics of inherited cardiomyopathies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004;2:683-97.
- Burkett EL, Hersherberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:969-81.
- Mogensen J, Hubo T, Duque M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations [rectificación aparecida en *J Clin Invest*. 2003;111:925]. *J Clin Invest*. 2003;111:209-16.
- Moolman-Smook JC, De Lange WJ, Bruwer EC, Brink PA, Corfield VA. The origins of hypertrophic cardiomyopathy-causing mutations in two South African subpopulations: a unique profile of both independent and founder events. *Am J Hum Genet*. 1999;65:1308-20.
- Jaaskelainen P, Kuusisto J, Miettinen R, et al. Mutations in the cardiac myosin-binding protein C gene are the predominant cause of familial hypertrophic cardiomyopathy in eastern Finland. *J Mol Med*. 2002;80:412-22.
- Morner S, Richard P, Kazzan E, et al. Identification of the genotypes causing hypertrophic cardiomyopathy in northern Sweden. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;35:841-9.
- Keller DI, Coirault C, Rau T, et al. Human homozygous R403W mutant cardiac myosin presents disproportionate enhancement of mechanical and enzymatic properties. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;36:355-62.
- Wang P, Zou Y, Fu C, Zhou X, Hui R. MYBPC3 polymorphism is a modifier for expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;329:796-9.
- Blok R, Van den Wijngaard A, Merckx D, et al. Two novel TNNI3 mutations in restrictive cardiomyopathy [cartel P0135; consultado 15/3/2005]. Cartel presentado en: European Human Genetics Conference 2005; May 7-10, 2005; Prague, Czech Republic. Disponible en: www.eshg.org/eshg2005/index1.htm
- Baars MJH, Muurling-Vlietman JJ, Hruđa J, et al. Severe neonatal hypertrophic cardiomyopathy caused by compound heterozygous mutations in MYBPC3 [cartel P088; consultado 15/3/2005]. Cartel presentado en: European Human Genetics Conference 2005; May 7-10, 2005; Prague, Czech Republic. Disponible en: www.eshg.org/eshg2005/index1.htm
- Robinson P, Mirza M, Knott A, et al. Alterations in thin filament regulation induced by a human cardiac troponin T mutant that causes dilated cardiomyopathy are distinct from those induced by troponin T mutants that cause hypertrophic cardiomyopathy. *J Biol Chem*. 2002;277:40710-6.
- Maki T, Niimura I, Nishikawa T, Sekiguchi M. Atypical case of cardiomyopathy in a child: hypertrophic or restrictive cardiomyopathy? *Heart Vessels Suppl*. 1990;5:84-7.
- Denfield SW, Rosenthal G, Gajarsky RJ, et al. Restrictive cardiomyopathies in childhood: etiologies and natural history. *Tex Heart Inst J*. 1997;24:38-44.
- Weller RJ, Weintraub R, Addonizio LJ, Chrisant MR, Gersony WM, Hsu DT. Outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Am J Cardiol*. 2002;90:501-6.