

Distrofia muscular de Duchenne, una causa infrecuente de miocardiopatía dilatada

RAIMUNDO CONTRERAS LÓPEZ¹, RUTH MARTINEZ VALDÉS¹,
BENJAMÍN MUÑOZ OYARZO², ALEJANDRO ÁLVAREZ MILANÉS²,
FRANCISCA GONZALEZ REYES², OBED VEGA GARCÉS³, JUAN ÁLVAREZ GÓMEZ⁴.

Duchenne muscular dystrophy, a rare cause of dilated cardiomyopathy

Abstract

Neuromuscular diseases represent a rare cause of dilated cardiomyopathy, among them Duchenne muscular dystrophy is the most common. Trans-thoracic echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging can assess cardiac involvement early. The case of a patient diagnosed with Duchenne muscular dystrophy who develops cardiac involvement during cardiology follow-up is presented below.

Keywords: *Muscular dystrophy; Heart failure; Cardiac involvement; Dystrophin; Dilated cardiomyopathy*

1. Residente de Medicina Interna, Universidad Católica del Maule

2. Interno(a) de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule

3. Médico Internista, Hospital Regional de Talca. Docente Facultad de Medicina Universidad Católica del Maule

4. Cardiólogo, Hospital Regional de Talca. Docente Facultad de Medicina Universidad Católica del Maule

Correspondencia:

Raimundo Contreras López

Dirección: 4 ½ norte A #3475, Talca

Teléfono: 9 823 256 13

Email: raimundocl@gmail.com

Introducción

La miocardiopatía dilatada (MCD) es un diagnóstico clínico caracterizado por dilatación del ventrículo izquierdo o dilatación biventricular, asociado a alteración de la contractilidad y que no se explica por valvulopatías o enfermedad coronaria.¹ Existe una amplia variedad de enfermedades que pueden causar MCD, siendo las más frecuentes enfermedades genéticas, infecciones, enfermedades autoinmunes, exposición a toxinas y enfermedades endocrina.² Las enfermedades neuromusculares representan una causa poco frecuente de MCD, dentro de ellas la distrofia muscular de Duchenne (DMD) es la más común. Las principales causas de morbilidad en estos pacientes son el compromi-

so ventilatorio progresivo y la miocardiopatía dilatada asociada a distrofia muscular de Duchenne (CDMD) junto con la aparición de arritmias.³ A continuación se presenta el caso de un paciente diagnosticado con DMD, el cual desarrolla CDMD durante el seguimiento por cardiología.

Caso clínico

Se trata de un paciente de 20 años, diagnosticado de distrofia muscular de Duchenne desde los 8 años, dependiente severo de las actividades básicas de la vida diaria, usuario de soporte ventilatorio no invasivo y en neurorrehabilitación en Instituto Teletón.

En seguimiento en cardiología hace 5 años, asintomático desde el punto de vista car-

diovascular, se pesquisa deterioro leve de la función sistólica y dilatación del ventrículo izquierdo, por lo que se diagnostica insuficiencia cardíaca secundaria a miocardiopatía dilatada, con fracción de eyección (FE) reducida y se inicia tratamiento con carvedilol, enalapril y espironolactona.

En control reciente se realiza ecocardiograma transtorácico (ETT) de control que evidencia ventrículo severamente dilatado, con diámetros telediastólicos y telesistólicos de 66 y 51 mm, respectivamente. Además, deterioro severo de la función sistólica global con FE de 29%, sin insuficiencia mitral significativa ni compromiso del ventrículo derecho (Figuras 1-5).

Teniendo en cuenta el mal pronóstico de su patología, se optimiza manejo farmacológico con sacubitrilo/valsartán, empaglifozina y furosemida y se decide seguimiento en cardiología.

Discusión

Dentro de las distrofias musculares, la DMD es la más frecuente y se estima que afecta a 1 de cada 3500 recién nacidos vivos de sexo masculino, lo que significa que en Chile habrían cerca de 30 casos nuevos al año.⁴ En Chile no existen datos publicados de incidencia de CDMD ni de eventos cardiovasculares en pacientes con DMD, aunque se extrapola de datos internacionales que la DMD sería la patología neuromuscular que más se asocia con MCD en nuestro país.⁵

La historia natural de la CDMD está bien descrita. A partir de los 10 años de edad es posible detectar problemas cardíacos en pacientes con DMD y para los 18 años prácticamente todos los pacientes con DMD tienen algún grado de disfunción miocárdica y a los 25 años la mayoría presenta algún síntoma cardiovascular.⁶ Este tipo de compromiso representa el 20% de los fallecimientos de los pacientes portadores de DMD.

Fisiopatología

La DMD se caracteriza por la ausencia de la

proteína distrofina del citoesqueleto celular. A nivel cardíaco se plantean dos hipótesis de daño celular. En primer lugar se describe el rol de dicha proteína en la regulación de un canal activado por estiramiento (SAC), el cual responde al estrés mecánico. La carencia de la distrofina aumentaría la expresión y actividad del SAC, generando un aumento de la concentración de calcio intracelular en reposo, lo que conlleva a la activación de proteasas, contribuyendo al daño de los cardiomiocitos. Por otro lado, la alteración del citoesqueleto produce alteraciones conformacionales de los miocitos, que los hacen más susceptibles al estrés parietal. De forma crónica, se produce disfunción contráctil y fibrosis de miocardiocitos, inicialmente en la pared inferolateral, pero que se extiende a todo el miocardio. A medida que progresa el grado de fibrosis se reduce la FE y ocurre la dilatación ventricular.⁷⁻⁹

Clínica

En términos generales, la DMD se caracteriza por un compromiso progresivo del músculo esquelético, generando diversos grados de disfunción motora progresiva, lo cual puede alterar la percepción de deterioro funcional cardiovascular. La edad de inicio de la debilidad muscular es entre los 7 y 12 años, para los 13 años los pacientes ya suelen ser dependientes de la silla de ruedas.¹⁰

La CDMD es frecuentemente asintomática en etapas iniciales, lo cual además se ve favorecido por la limitación funcional motora que padecen estos pacientes. La aparición de síntomas se relaciona con insuficiencia cardíaca avanzada. Entre los síntomas más frecuentemente descritos se encuentran disnea progresiva, edema de extremidades inferiores, fatiga y dolor torácico. Dentro de las presentaciones más graves se van a encontrar arritmias, descompensaciones agudas de la insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico.¹ Cabe señalar que la gravedad de la MCD no se relaciona con la severidad del compromiso neuromuscular.

Diagnóstico

La electrocardiografía suele estar alterada en estos pacientes, evidenciando una amplia variedad de anomalías, que incluyen taquicardia sinusal, intervalos PR cortos y onda R alta en las derivaciones precordiales derechas, ondas Q profundas y estrechas en las derivaciones inferolaterales, bloqueo de rama derecha y ondas T planas e invertidas.¹¹

El estudio imagenológico es fundamental para la confirmación diagnóstica del compromiso cardíaco en la DMD. Dentro de los estudios se encuentran la ecocardiografía y la resonancia magnética cardíaca (RMC).

El ETT es el estudio imagenológico de primera línea, debido a su bajo costo y amplia disponibilidad. Permite evaluar la anatomía y la función cardíaca, así como también descartar diagnósticos diferenciales, como valvulopatías y otras miocardiopatías.¹⁰ Es importante destacar que clásicamente se describe indemnidad de la función y el diámetro del ventrículo derecho, tal como ocurre en nuestro paciente. También, el ETT nos permite obtener algunos marcadores precoces de disfunción miocárdica, como la presencia de disfunción diastólica, la alteración del strain longitudinal del ventrículo izquierdo y del índice de performance miocárdico.¹⁰

La RMC ha ido adquiriendo un rol relevante dentro del estudio y diagnóstico, ya que permite la detección precoz de defectos de la tensión del ventrículo izquierdo y de fibrosis miocárdica. La RMC ofrece la posibilidad de realizar un análisis anatómico tridimensional completo y una evaluación más precisa de la función global y segmentaria del ventrículo izquierdo en comparación con la ecocardiografía.¹⁰ A pesar del valor diagnóstico que tiene la RMC, su uso se encuentra limitado por factores como la disponibilidad y alto costo. Uno de los hallazgos más frecuentes es la presencia de un patrón de realce tardío de gadolinio transmural, a menudo localizado inicialmente en la pared inferolateral y que suele ser un predictor de eventos

cardíacos adversos en pacientes con DMD, incluso en aquellos con FE preservada.

Diagnóstico diferencial

La mayoría de las veces el diagnóstico de DMD precede a las manifestaciones cardiovasculares, por lo que el diagnóstico no suele ofrecer un mayor reto, sin embargo en algunos casos la CDMD puede aparecer precozmente y ser rápidamente progresiva, incluso antes de que se manifiesten otros síntomas de la DMD. En estos casos el diagnóstico diferencial se debe establecer con otras causas de miocardiopatía dilatada. En general, habiendo excluido causas adquiridas, como exposición a drogas y toxinas y algunas miocardiopatías inflamatorias por agentes infecciosos virales o bacterianos o de origen autoinmune, se hace necesario evaluar causas genéticas de miocardiopatía. En dicho caso, es importante conocer los patrones de herencia de los más de 50 genes relacionados a MCD. Es posible clasificar las diferentes causas genéticas de MCD según si corresponde a afectación sarcomérica (MCD sarcomérica), defectos de envoltura nuclear (laminopatías), déficit de transmisión de fuerza (miocardiopatía de citoesqueleto) y defectos de adhesión intercelular (miocardiopatía desmosomal).⁵

Clasificación

Con el objetivo de identificar pacientes con compromiso cardíaco más avanzado y ofrecer un tratamiento más agresivo se han creado clasificaciones clínicas, basadas en la sintomatología y hallazgos ecocardiográficos y en RMC [11], donde los pacientes en etapa I son asintomáticos, con FE > 55% y sin alteraciones en RMC, mientras que los pacientes en etapa IV son aquellos con signos de congestión pulmonar y sistémica, con FE < 35% y alteraciones severas en RMC.¹¹

Tratamiento

El tratamiento debe estar enfocado en enlen-

tecer la aparición de disfunción miocárdica y evitar un mayor deterioro en la calidad de vida. En etapas tempranas de la enfermedad, pacientes <10 años y sin signos de compromiso cardíaco en estudios imagenológicos, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o de antagonistas del receptor de angiotensina II es controversial y en algunos estudios ha demostrado mejorar resultados cardiovasculares a largo plazo.¹² A medida que la insuficiencia va progresando, el tratamiento farmacológico debe ajustarse a las recomendaciones de las principales guías de insuficiencia cardíaca, es decir, instaurando la terapia médica óptima.^{10,12} En insuficiencia cardíaca avanzada el uso de dispositivos de asistencia ventricular debiera discutirse caso a caso en relación al pronóstico global del paciente.¹² Actualmente hay datos limitados disponibles en relación al trasplante cardíaco en CDMD. La mayoría de los reportes incluyen pacientes que padecían enfermedades neuromusculares más leves, como la distrofia muscular de Becker. En Estados Unidos se reportan tres pacientes que padecían CDMD y se sometieron a trasplante cardíaco, de los cuales uno falleció de causa no cardíaca a los dos años postrasplante. Los otros pacientes llevaban un seguimiento de 10 y 2 años hasta el año 2020.¹³

Conclusión

La DMCD es una causa poco frecuente de MCD y junto con el compromiso respiratorio, suelen determinar el pronóstico de la DMD. El screening y estudio diagnóstico debe realizarse en todo paciente con DMD, debido a que las limitaciones motoras limitan las manifestaciones clínicas cardiológicas. El ETT y la RMC ofrecen hallazgos característicos que permiten realizar el diagnóstico precoz. Al no existir guías clínicas específicas para CDMD, el tratamiento farmacológico debe estar basado en las guías clínicas de insuficiencia cardíaca

Bibliografía

- Schultheiss H-P, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hershberger RE, Lipshultz SE, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019 [citado el 9 de octubre de 2022];5(1):32. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0084-1>.
- McNally EM, Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: Genetic determinants and mechanisms. *Circ Res* [Internet]. 2017;121(7):731–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309396>.
- Yamamoto T, Awano H, Zhang Z, Sakuma M, Kitaaki S, Matsumoto M, et al. Cardiac dysfunction in duchenne muscular dystrophy is less frequent in patients with mutations in the dystrophin Dp116 coding region than in other regions. *Circ Genom Precis Med* [Internet]. 2018;11(1):e001782. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGEN.117.001782>.
- Castiglioni C., Rodillo E. Avances en el diagnóstico y manejo de las enfermedades neuromusculares. *Rev.Med. Clin. Condes* - 2008; 19(5) 536 - 545.
- Orphanou N, Papatheodorou E, Anastakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2022;27(4):1173–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-021-10139-0>.
- Camacho A. Distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatr Contin*. 2014;12(2):47-54.
- Williams IA, Allen DG. Intracellular calcium handling in ventricular myocytes from mdx mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292: H846–855.
- Spurney CF. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy: current understanding and future directions. *Muscle Nerve* [Internet]. 2011 [citado el 9 de octubre de 2022];44(1):8–19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21674516/>.
- Faysoil A, Abasse S, Silverston K. Cardiac involvement classification and therapeutic

management in patients with duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* [Internet]. 2017;4(1):17–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/JND-160194>.

10. Adorisio R, Mencarelli E, Cantarutti N, Calvieri C, Amato L, Cicienia M, et al. Duchenne dilated cardiomyopathy: Cardiac management from prevention to advanced cardiovascular therapies. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(10):3186. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9103186>.

11. Fayssoil A, Abasse S, Silverston K. Cardiac involvement classification and therapeutic management in patients with duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* [Internet]. 2017;4(1):17–23. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.3233/JND-160194>.

12. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 [citado el 9 de octubre de 2022];17(4):347–61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395990/>.

13. Wells D, Rizwan R, Jefferies JL, Bryant R 3rd, Ryan TD, Lorts A, et al. Heart transplantation in muscular dystrophy patients: Is it a viable option? *Circ Heart Fail* [Internet]. 2020;13(4):e005447. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005447>.

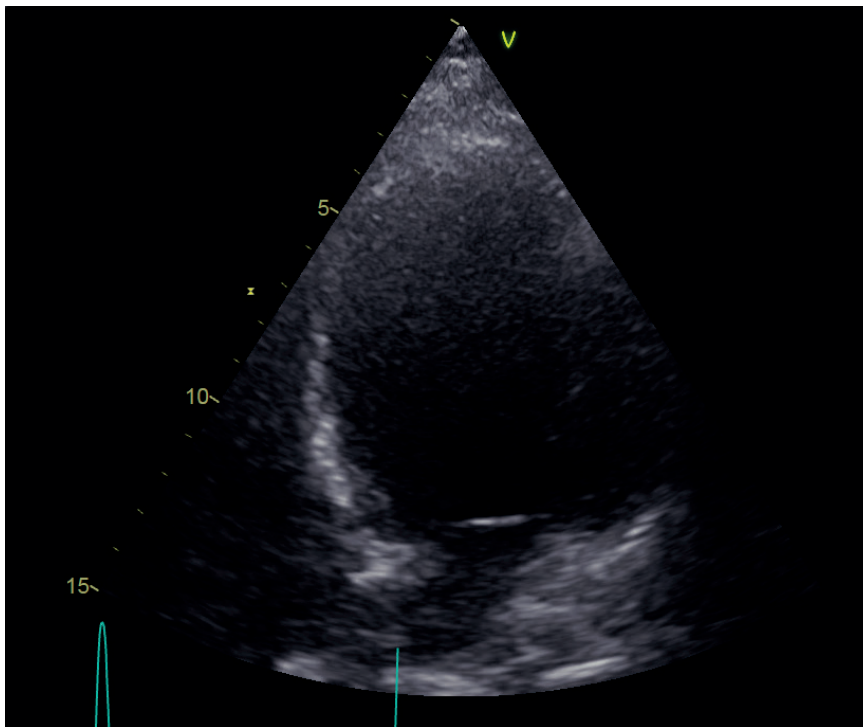


Figura 1. Ecocardiografía transtorácica vista apical de cuatro cámaras que evidencia ventrículo dilatado en sístole

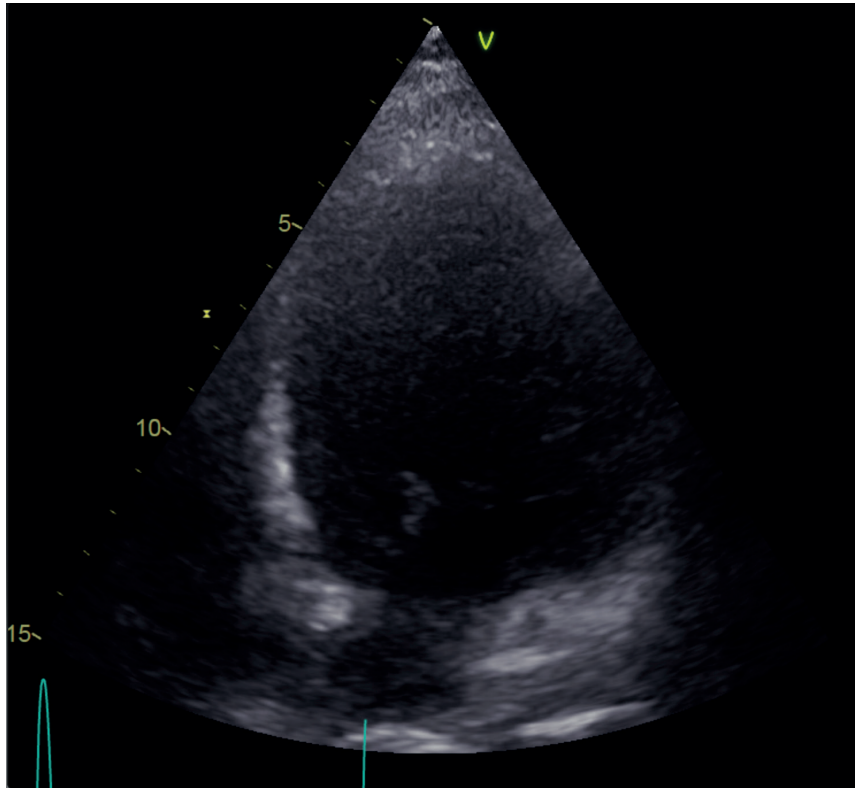


Figura 2. Ecocardiografía transtorácica vista apical de cuatro cámaras que evidencia ventrículo dilatado en diástole

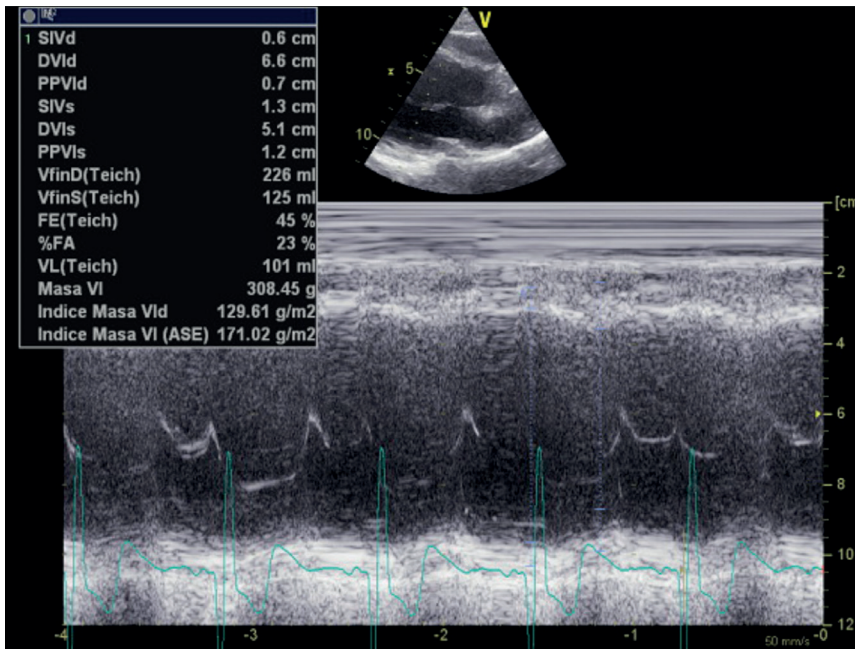


Figura 3. Ecocardiografía transtorácica Modo M con dilatación de ventrículo izquierdo severa

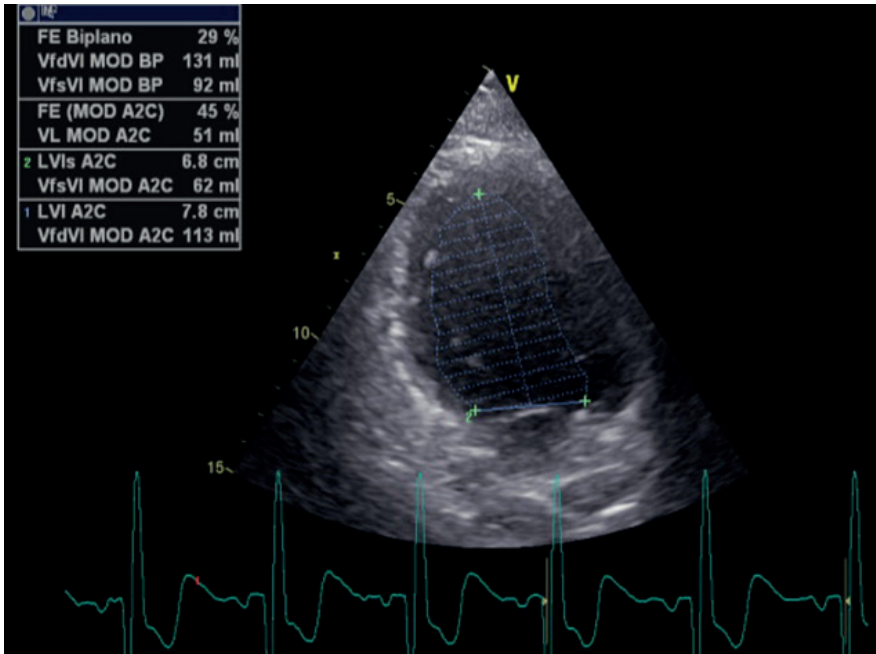


Figura 4 Ecocardiografía transtorácica que evidencia fracción de eyección reducida

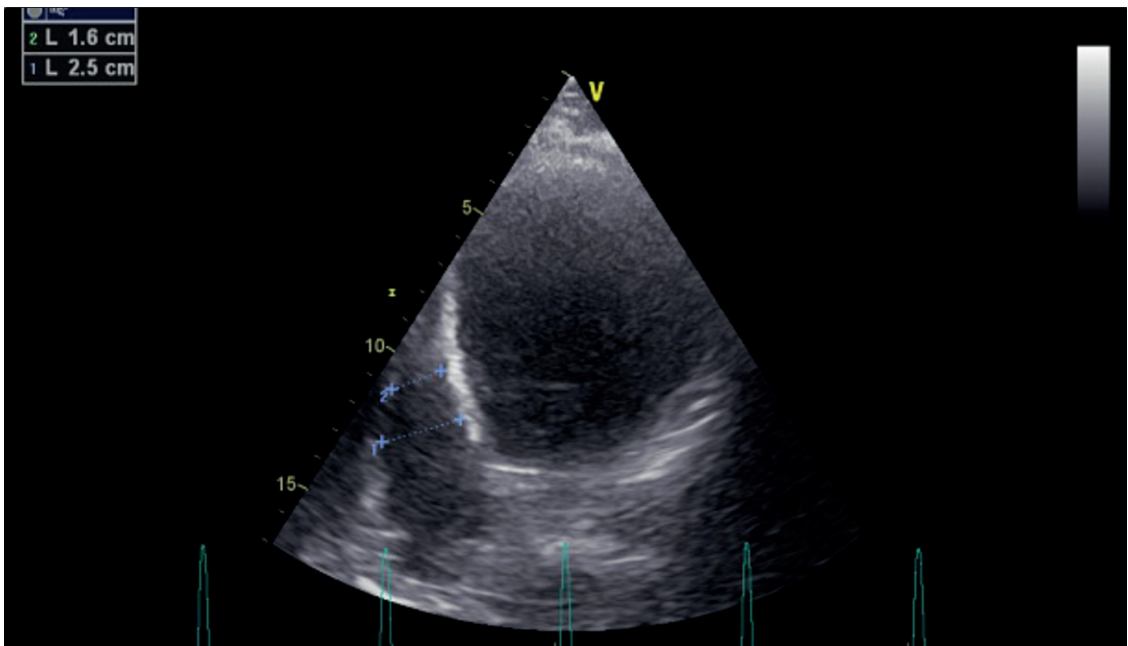


Figura 5. Ecocardiografía transtorácica vista apical de cuatro cámaras con indemnidad de ventrículo derecho