

Miocardopatía secundaria a distrofia de Steinert

Bruno Afonso Lagoeiro Jorge¹, Pedro Gemal Lanzieri¹, Fábio Braida do Carmo¹,
Paula Maíra Alves Haffner², Antônio José Lagoeiro Jorge³, Wolney de Andrade Martins⁴

Resumen

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1 o enfermedad de Steinert) es un síndrome genético con efectos multisistémicos, siendo común que los pacientes consulten con varios especialistas antes de la sospecha clínica. El compromiso cardíaco es una de las características principales de la evolución de la DM1 y explica, en parte, una menor expectativa de vida de los pacientes. Se presenta el caso de un paciente masculino de 28 años, que ingresó por insuficiencia cardíaca descompensada. Se le había diagnosticado DM1 ocho años antes, al presentar episodios sincopales secundarios a bloqueo aurículo-ventricular completo. A partir de entonces, se le realiza el implante de un marcapasos definitivo. Se discuten los aspectos etiológicos, fisiopatológicos y clínicos de la DM1 con énfasis en las manifestaciones cardiovasculares.

Insuf Card 2012;(Vol 7) 3:138-142

Palabras clave: Distrofia de Steinert - Distrofia miotónica - Insuficiencia cardíaca - Bloqueo aurículo-ventricular - Marcapasos artificial

Introducción

Reporte del caso

La distrofia miotónica (DM) progresiva es un síndrome genético, autosómico dominante, de herencia materna, siendo una enfermedad neuromuscular muy frecuente en adultos. Tiene una prevalencia de 1:8000 nacimientos¹ y se presenta de dos formas: tipo 1 (DM1 o distrofia de Steinert) o tipo 2 (DM2). La DM1 es la más común y se manifiesta en su forma clásica entre los 12 y 30 años de edad. Los pacientes presentan anomalías cardíacas como alteraciones de la conducción aurículo-ventricular (AV), arritmias auriculares y ventriculares e insuficiencia cardíaca (IC). Otras manifestaciones son el hipogonadismo y la infertilidad, cataratas oculares, trastornos del sueño, resistencia insulínica e hipotiroidismo. Debido a este cuadro multisistémico, es común que el paciente consulte con diversos especialistas antes de la sospecha clínica de la enfermedad.

Historia y examen físico

Se presenta el caso de un hombre de 28 años, nacido en Niterói (RJ, Brasil), soltero y de profesión: maestro. Fue diagnosticado con distrofia de Steinert en el año 2003, después de una investigación de episodios sincopales, que culminó luego del diagnóstico de bloqueo AV de 3° grado o completo, con el implante de un marcapasos (MP) bicameral. Su evolución fue asintomática durante los cinco años siguientes. En el año 2008, presentó un cuadro de disnea a grandes esfuerzos, diagnosticándose como IC. Se le inició tratamiento ambulatorio con carvedilol, espirolactona, furosemina y digoxina. En el año 2011, manifestó empeoramiento clínico, agravándose los síntomas neuromusculares y aparición de signos de congestión sistémica. Tres meses antes de la internación,

¹ Académico graduado en Medicina. Universidad Federal Fluminense (UFF). Niterói (RJ). Brasil.

² Médica Residente en Cardiología. Universidad Federal Fluminense (UFF). Niterói (RJ). Brasil.

³ Profesor en Ciencias Cardiovasculares. Universidad Federal Fluminense (UFF). Niterói (RJ). Brasil.

⁴ Doctor en Cardiología. Universidad de São Paulo. Brasil.

Profesor de la Facultad de Medicina de Universidad Federal Fluminense (UFF). Niterói (RJ). Brasil.

Institución: Departamento de Medicina Clínica. Universidad Federal Fluminense (UFF). Niterói (RJ). Brasil.

Correspondencia: Dr. Bruno Afonso Lagoeiro Jorge.

Avenida Marques do Paraná 303. Sexto andar. CEP: 24030-215. Centro de Cardiología. Niterói. (RJ). Brasil.

Teléfono: 552126299207

E-mail: brunolagoeiro@hotmail.com

El autor y sus colaboradores están de acuerdo con todo el contenido expresado en el manuscrito y asumen la responsabilidad de veracidad de su trabajo. Este trabajo es parte del Directorio de búsqueda: "Insuficiencia cardíaca, de la molécula a la población" del Curso de Postgrado en Ciencias Cardiovasculares de la Universidad Federal Fluminense (UFF). Niterói (RJ). Brasil.

Recibido: 02/02/2012

Aceptado: 20/06/2012

presentó disnea progresiva, evolucionando de grandes a mínimos esfuerzos (clase funcional II-III según *New York Heart Association* -NYHA-), ortopnea, disnea paroxística nocturna (DPN), edema en miembros inferiores y aumento del volumen abdominal. Como antecedentes familiares, su madre fue diagnosticada como portadora de una DM1 y una cardiopatía, con óbito a los 33 años de edad. Sin presentar otros casos de enfermedades cromosómicas ni de muerte súbita en la familia.

Al examen físico se presentó: lúcido y orientado con facies típica de enfermedad de Steinert, con atrofia de los músculos temporales y maseteros. Presentaba una frecuencia cardíaca de 60 lpm y una presión arterial de 90/60 mm Hg. Escualido (peso corporal de 50,7kg e índice de masa corporal de 17,1 Kg/m²). Taquipeico (22 rpm), sin esfuerzo respiratorio. Ausencia de ingurgitación yugular a 45 grados. Choque de punta (*ictus cordis*) visible en el 5º espacio intercostal línea hemiclavicular izquierda, sostenido de 2 traveses de dedo. A la auscultación cardíaca: ritmo regular con 4 ruidos cardíacos por tercer y cuarto ruido, sin soplos. Ginecomastia bilateral, simétrica, indolora. Circulación colateral venosa en cara anterior del tórax. Musculatura intercostal consumida, con arcos costales visibles. Examen pulmonar sin alteraciones. Abdomen con circunferencia de 76 cm y presencia de ascitis moderada. Miembros inferiores con edema (3+/4+). Pupilas anisocóricas (izquierda>derecha) y fotorreactivas. Ausencia de reflejo miotónico. Equilibrio estático y coordinación de movimientos conservados. Fuerza muscular grado 4,0 proximal en los miembros superiores, inferiores y cuello, y 4- en los pies. Reflejos profundos hiporreactivos y simétricos. Sensibilidad conservada (Figuras 1A y 1B).

Exámenes complementarios

Las telerradiografías de tórax de frente y de perfil evidenciaron una cardiomegalia (índice cardiorácico de 0,53), MP bicameral y pulmones sin alteraciones (Figuras 2A y 2B). El electrocardiograma mostró ritmo de MP (Figura 3). El ecocardiograma evidenció un agrandamiento biauricular, disfunción biventricular con hipocinesia difusa severa del ventrículo izquierdo, regurgitación mitral leve y tricuspídea moderada, presión sistólica de arteria pulmonar estimada en 48 mm Hg, vena cava inferior dilatada y disincronía AV. *Clearance* de creatinina estimado de 96 mL/min, natremia de 130 mEq/L, bilirrubina total de 2,89 mg/dL, con fracción directa de 1,69 mg/dL.

Evolución

Fue internado en cardiología y se le administró furosemida endovenosa, carvedilol, espirolactona y digoxina, que posteriormente fue suspendida debido a elevación de la digoxinemia (3,5 ng/mL). El paciente permaneció internado por ocho días, con mejoría clínica y de laboratorio. Retorno a clase funcional II (NYHA), con remisión de DPN. Presentó regresión de los edemas de miembros inferiores (1/4+), reducción discreta de la ascitis y del

volumen abdominal (74 cm) y disminución del peso corporal con pérdida de 1,7 Kg. Recibió el alta con mejoría de los síntomas y regresión de los signos.

Discusión

La presentación clínica de la DM1 varía de acuerdo con el número de repeticiones de la cadena *citósina-tirosina-guanina* (CTG) en el gen de la proteína-quinasa. El número de repeticiones determina la ocurrencia de las formas clínicas leves (50-150 repeticiones), clásica (100-1000) o grave (500-2700)¹. Los pacientes con perfil clásico de DM1 tienen inicio de los síntomas entre los 12 y 30 años de edad, presentando debilidad y atrofia muscular, miotonía, cataratas, alopecia y trastornos en la conducción cardíaca¹. Aunque al paciente de este caso no se le realizó investigación genética, presentó historia y manifestaciones clínicas sugestivas de fenotipo clásico; o sea, alteración de la marcha, conservación de la musculatura de las manos, facies típica, incluyendo ptosis palpebral y atrofia del músculo masetero, y disfagia para sólidos. En la DM1 predomina la debilidad muscular distal progresiva, con dificultad de realizar movimientos finos con manos y pies. La facies característica depende de la debilidad de los músculos faciales. Los músculos flexores de la nuca están frecuentemente involucrados. Se presenta lesión de las neuronas adrenérgicas de la formación reticular ascendente, pudiendo estar acompañada de neuropatías². El compromiso del tracto gastrointestinal provoca una reducción de la motilidad de la hipofaringe y del esófago proximal, con la consiguiente disfagia y neumonía por aspiración¹⁻⁵. Otras características clínicas descritas, pero ausentes en este paciente, son: catarata, alopecia, resistencia insulínica, síndrome del intestino irritable, colecistitis y miotonía¹.

Este paciente presentó clínicamente la enfermedad (DM1) a los 20 años de edad e informó que la misma enfermedad causara la muerte de su madre, a los 33 años de edad de ella. Varios estudios demostraron que la expectativa de vida de estos pacientes se encuentra por debajo del promedio de la población general. Las causas inmediatas de mortalidad, en orden decreciente, son: (1º) neumonía, (2º) debilidad neuromuscular, (3º) compromiso cardiovascular o muerte súbita atribuida a trastornos de la conducción, y (4º) cáncer⁶⁻⁸. La edad promedio de mortalidad según la literatura, es de 54 años, con relatos de supervivencia hasta los 80 años, con mayor longevidad atribuida a una forma leve de la enfermedad. La expectativa de vida de la DM1 difiere de las demás enfermedades neuromusculares, como la distrofia muscular de Duchenne (DMD), que posee una expectativa de vida significativamente menor. Infecciones a repetición y complicaciones tromboembólicas aumentan el porcentaje de mortalidad de estos pacientes⁹⁻¹¹.

El paciente dejó de realizar sus actividades laborales después de dos años de la presente internación. Las manifestaciones clínicas de la DM1 pueden afectar el estado de conducta, emocional y cognitivo, dificultando la

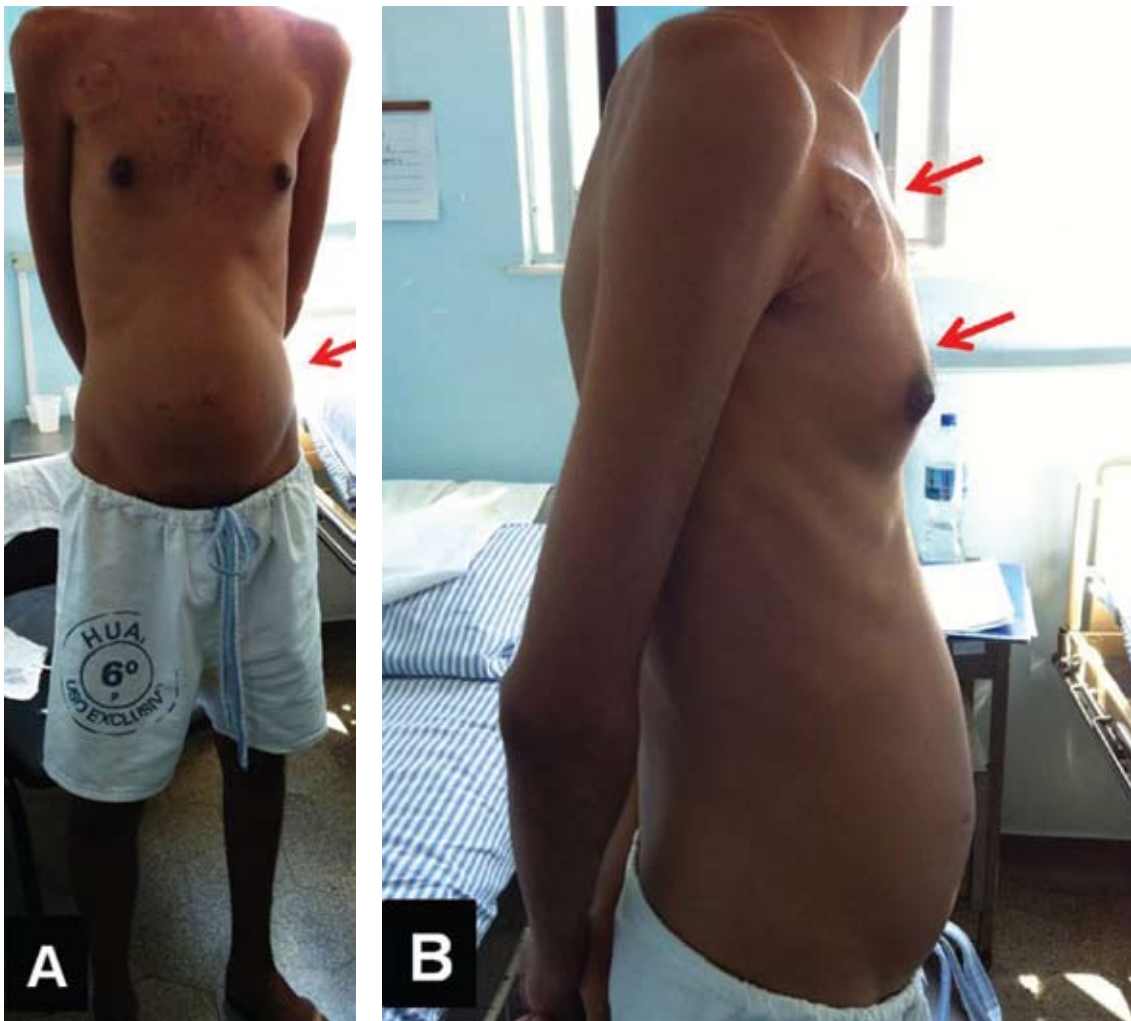


Figura 1. Paciente de frente (A) y de perfil (B) con enfermedad de Steinert. Evidencia atrofia muscular, ginecomastia secundaria a espironolactona, ascitis y generador de marcapasos.

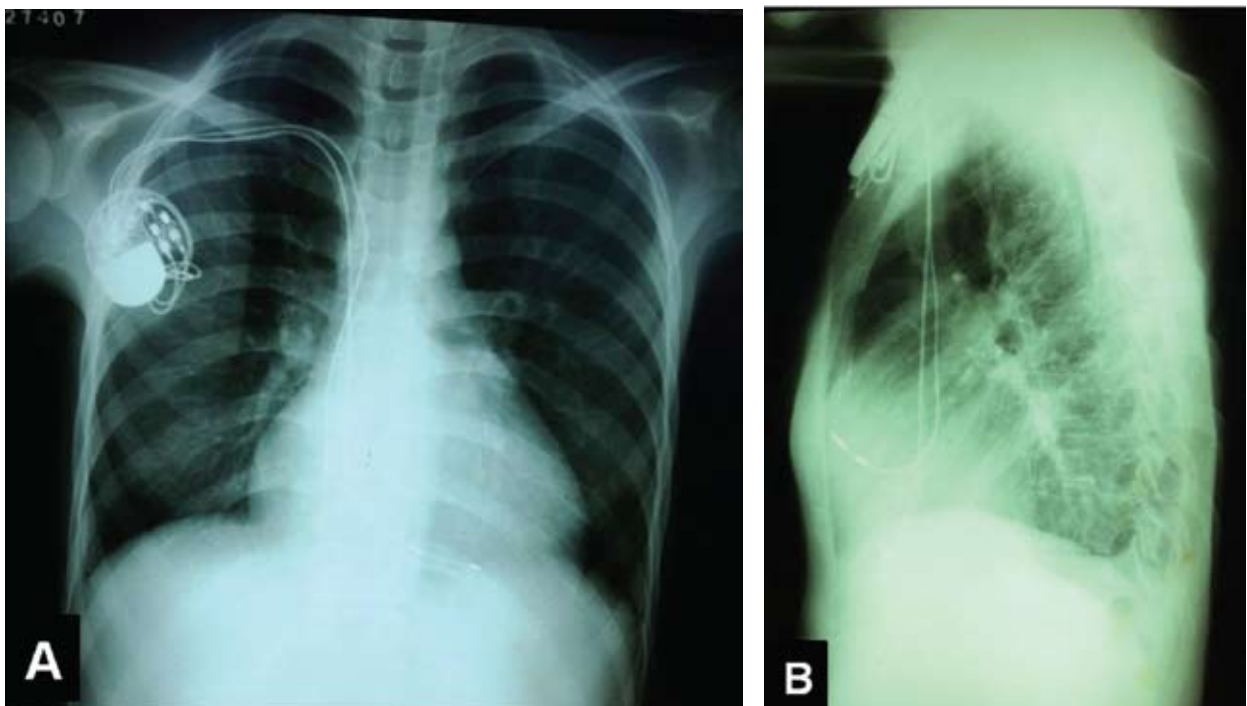


Figura 2. Telerradiografía de tórax de frente (A) y perfil (B). Índice cardiotorácico de 0,53 y marcapasos.

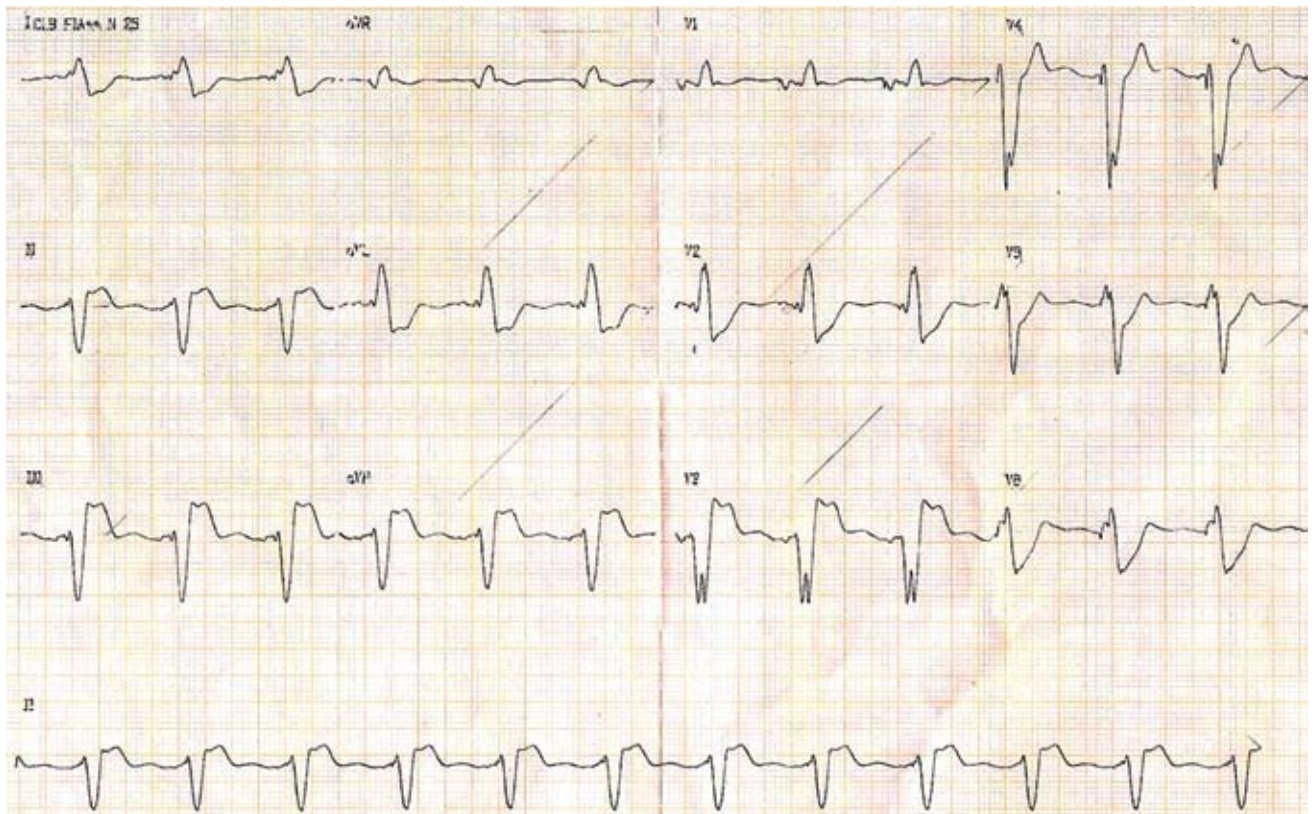


Figura 3. Electrocardiograma basal de internación con ritmo de marcapasos.

interacción social y el grado de aprendizaje, perjudicando las actividades diarias y reduciendo la calidad de vida. En pacientes con DM1, el compromiso del estado mental y la presencia de trastornos de conducta son factores que influyen en el manejo del tratamiento y consecuentemente en el pronóstico¹², pero no estuvieron presentes en este caso.

El compromiso cardíaco es una de las características principales de la evolución de la DM1. La histopatología cardíaca puede demostrar fibrosis del sistema de conducción y del nodo AV, hipertrofia de los cardiomiocitos e infiltración grasa. Existen bandas I prominentes y degeneración miofibrilar a la microscopia electrónica. Fibrosis miocárdica y degeneración del sistema de conducción pueden conducir al bloqueo AV, asistolia, taquiarritmia ventricular o muerte súbita¹¹. Son frecuentes los trastornos de conducción, principalmente, en el sistema de His-Purkinje, con importante aumento del intervalo PR y prolongación del QRS. A pesar de su elevada incidencia, estas alteraciones acostumbran a ser subclínicas¹³. Las arritmias auriculares o ventriculares pueden estar presentes, generalmente, benignas. Existe una marcada disociación entre la prevalencia de las alteraciones electrocardiográficas con una baja frecuencia de síntomas cardiovasculares¹⁴. No existe una correlación establecida entre el grado de síntomas cardiovasculares y el de síntomas musculoesqueléticos. Se cree que, en la forma clásica, cuanto más precozmente ocurren las manifestaciones neuromusculares -aun siendo sólo miotonía en la segunda década de vida- mayor será el compromiso del sistema His-Purkinje. Por otro lado, cuando el inicio

de los síntomas neuromusculares es más tardío (entre la tercera y cuarta década de vida), los trastornos de conducción cardíaca, probablemente, se correlacionan con el tiempo de evolución y el grado de variación fenotípica de la enfermedad. La presencia de trastornos de conducción cardíaca en el caso relatado es considerada un factor de peor pronóstico¹³.

Aún no fueron establecidos los criterios de elección para el implante de MP en estos pacientes, pero fue demostrado que su uso precoz puede evitar una muerte súbita. La cardiomiopatía dilatada puede ser precoz, pero asintomática, y la intolerancia a los esfuerzos es un parámetro tardío de presentación de IC, ya que la restricción, por disfunción musculoesquelética, impide la práctica de ejercicios vigorosos de estos pacientes. La proporción de portadores de DM1 e IC con fracción de eyección conservada aun no fue descrita en la literatura. La etiopatogenia de la disfunción miocárdica ocurre por debilidad muscular pura o es agravada por la disincronía presente en estos pacientes. Es probable que la colocación de un MP sin función de resincronización pueda agravar la disincronía ventricular y, consecuentemente, empeorar la disfunción cardíaca. La enfermedad de Steinert debe ser considerada como diagnóstico diferencial en pacientes jóvenes con cuadro de síncope asociado a bloqueo AV. Además, los pacientes diagnosticados deben ser acompañados con ECG seriados¹⁵.

La investigación en diagnóstico genético de la DM1 avanzó a partir de 1992, con la disponibilidad de un *test* de biología molecular. Diversos estudios fueron publica-

dos, presentando la expansión inestable de repetición en la cadena CTG en el gen de proteína-quinasa¹⁶⁻²⁰, ahora considerado el estándar de oro para el diagnóstico de la DM1. Es apropiado iniciar la confirmación diagnóstica con un análisis genético, en lugar de la realización de una electroneuromiografía (ENM). En general, las informaciones de una ENM son limitadas; sin embargo, puede ser útil para casos atípicos donde no hay clínica aparente de miotonía o cuando las pruebas moleculares para DM son normales. En este caso, el diagnóstico de DM1 fue basado en la impresión clínica, práctica con respaldo en la literatura. Usualmente, este diagnóstico puede ser establecido por debilidad muscular y miotonía, sumado a una historia familiar positiva. El paciente de este caso presentó, inicialmente, un trastorno de conducción cardíaca, aunque ya presentaba antecedentes de historia familiar positiva y sintomatología neuromuscular.

El tratamiento de la DM1 se realizó con medidas sintomáticas y apoyo multidisciplinario. Son empleados en estos pacientes prótesis ortopédicas, cirugías oculares, fisioterapia motora y medicamentos para controlar la mialgia, tales como antiinflamatorios, gabapentina, antidepressivo, metilxantinas y glucocorticoides en bajas dosis²¹. Como los síntomas neuromusculares fueron más leves en este paciente no se le aplicó tal terapia.

Conclusión

La DM1 es una enfermedad grave con comprometimiento cardiovascular frecuente. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar lesiones cardiovasculares, en especial la cardiomiopatía y los trastornos de la conducción, pues son frecuentes en estos pacientes y que habitualmente son subestimados frente a la magnitud de los síntomas neuromusculares. Aunque sean asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular, son recomendados exámenes de rastreo a fin de abordar precozmente al diagnóstico de estas condiciones; sin embargo, el pronóstico es reservado en la mayoría de los casos.

Recursos financieros

La línea de investigación en insuficiencia cardíaca y cardiomiopatías del Curso de Pos-Grado en Ciencias Cardiovasculares de Universidad Federal Fluminense (UFF) contó con el fomento de la Fundación Carlos Chagas Filho de Amparo apoyando a la investigación del Estado de Rio de Janeiro (FAPERJ).

Conflicto de intereses

Los autores no poseen conflictos de intereses que declarar.

Referencias bibliográficas

1. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:358-67.
2. Krishnan AV, Kiernan MC. Axonal function and activity-dependent excitability changes in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2006;33:627-36.
3. Ronnblom A, Forsberg H, Danielsson A. Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:654-7.
4. Ronnblom A, Andersson S, Hellstrom PM, Danielsson A. Gastric emptying in myotonic dystrophy. *Eur J Clin Invest* 2002;32:570-4.
5. Heatwole CR, Miller J, Martens B, Moxley RT. Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol* 2006;63:1149-53.
6. Reardon W, Newcombe R, Fenton I, Sibert J, Harper PS. The natural history of congenital myotonic dystrophy: mortality and long term clinical aspects. *Arch Dis Child* 1993;68:177-81.
7. Schoser BG, Ricker K, Schneider-Gold C, Hengsternberg C, Durre J, Bultmann B et al. Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2004;63:2402-4.
8. Nazarian S, Wagner KR, Caffo BS, Tomaselli GF. Clinical predictors of conduction disease progression in type I myotonic muscular dystrophy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:171-6.
9. De Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJM et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain* 1998;121(8):1557-63.
10. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prévost C, Bégin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;52:1658-62.
11. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008;358:2688-97.
12. Roig M, Balliu PR, Navarro C, Brugera R, Losada M. Presentation, clinical course, and outcome of the congenital form of myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol* 1994;11:208-13.
13. Nishioka SAD, Filho MM, Marie S, Zatz M, Costa R. Distrofia miotônica e cardiopatía. Comportamento dos eventos arrítmicos e dos distúrbios da condução. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(4):330-6.
14. Rodríguez IJP, Rivas EG, Cabello A. Repercusión cardíaca de las enfermedades neuromusculares. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:882-901.
15. Melacini P, Buja G, Fasoli G, Angelini C, Armani M, Scognamiglio R et al. The Natural History of Cardiac Involvement in Myotonic Dystrophy: An Eight-Year Follow-Up in 17 Patients. *Clin Cardiol* 1998;11:231-8.
16. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992;69:799-808.
17. Buxton J, Shelbourne P, Davies J, Jones C, Tongeren TV, Charalampous A et al. Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature* 1992;355:547-48.
18. Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG Jr, King J, Rajnarayan S, Dunne PW. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 1992;255:1256-58.
19. Harley HG, Brook JD, Rundle SA, Crow S, Reardon W, Buckler AJ et al. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature* 1992;355:545-6.
20. Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, Shutler G, Amemiya C, Janses G et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992;255:1253-55.
21. Kurihara T. New classification and treatment for myotonic disorders. *Intern Med* 2005;44:102.