

Hipertrofia ventricular izquierda. ¿Existe solo la miocardiopatía hipertrófica?

Left ventricular hypertrophy. Is there only hypertrophic cardiomyopathy?

Carmen Lluch-Requerey*, Miguel A. Montilla-Garrido, José I. Morgado-García-Polavieja, Álvaro Gragera-Martínez y Antonio Gómez-Menchero

Departamento de Cardiología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Introducción

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se define como la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) no explicada por condiciones de carga. Aproximadamente el 60% de los casos se debe a una alteración genética de proteínas sarcoméricas¹, pero existen fenocopias que simulan MCH y pueden deberse a enfermedades metabólicas, neuromusculares, mitocondriales, amiloidosis, enfermedad de Fabry y enfermedad de Danon².

Las enfermedades mitocondriales pueden manifestarse únicamente como cardiopatía, dado que el funcionamiento del corazón depende en gran parte de la energía generada por la mitocondria; pudiendo generar enfermedades del miocardio o trastornos de la conducción³. Pueden presentarse fenotípicamente simulando una MCH, especialmente en el síndrome de MELAS (*Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes*)⁴.

Ante un paciente joven, con HVI no explicada y otros síntomas, como afectación neurológica, debemos tener en cuenta los antecedentes familiares por si se sospechara una enfermedad mitocondrial como causa subyacente. Se describe el caso de un adulto joven hipertenso con HVI con algunas peculiaridades.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 41 años, hipertenso bien controlado, fumador, con síndrome ansioso-depresivo, con hipoacusia neurosensorial bilateral, estudiado por migraña sin focalidad neurológica. Se practica una resonancia magnética (RM) que muestra encefalopatía de pequeño vaso (Fig. 1A).

Respecto a sus antecedentes familiares, destaca diabetes mitocondrial y sordera neurosensorial, tanto en su hermana como en su madre. Además, la madre padece miocardiopatía dilatada con función ventricular izquierda deprimida.

El paciente es derivado a cardiología por palpitaciones autolimitadas sugestivas de extrasistolia benigna, asociado a disnea en clase funcional II NYHA (*New York Heart Association*).

Se realiza electrocardiograma y analítica, entre lo que se incluye valores de ácido láctico que resultan normales, se completa el estudio con un Holter dinámico anodino y un ecocardiograma en el que destaca un miocardio de aspecto punteado e hiperrefringente, y una HVI concéntrica severa no obstructiva con fracción de eyección biventricular preservada (Fig. 1B). También se realizó una ergoespirometría que puso de

*Correspondencia:

Carmen Lluch-Requerey
E-mail: carmenlr94@gmail.com

Fecha de recepción: 15-11-2022

Fecha de aceptación: 07-06-2023

DOI: 10.24875/ACM.22000266

Disponible en internet: 1-3-2024

Arch Cardiol Mex. 2024;94(1):123-126

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2023 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

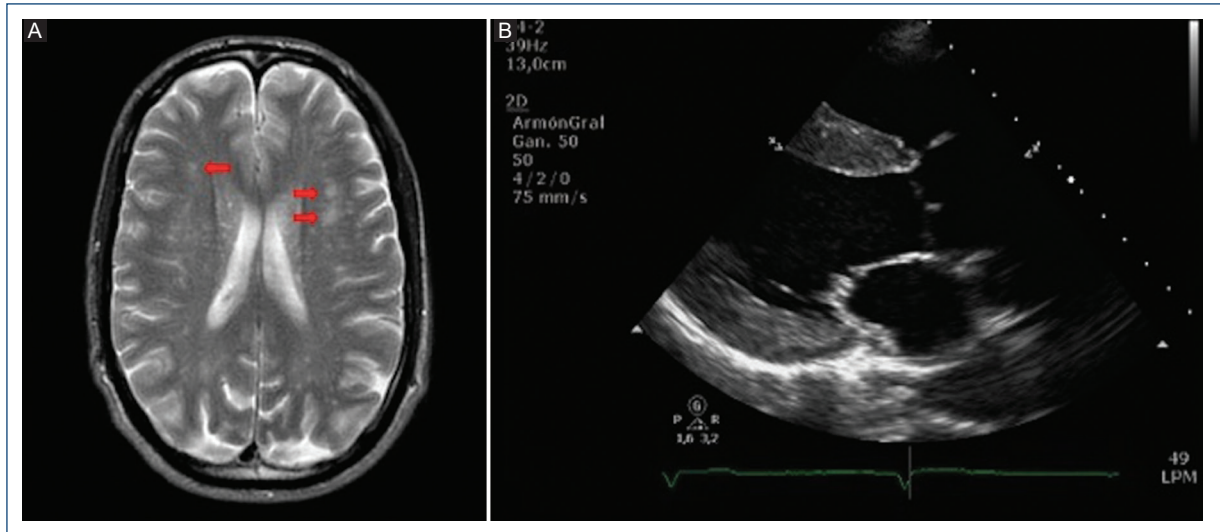


Figura 1. A: resonancia magnética de cráneo donde se objetivan lesiones (flechas rojas) entre sustancia gris y blanca perivascular compatibles con lesiones isquémicas de pequeño vaso. **B:** ecocardiograma transtorácico eje paraesternal largo que muestra hipertrofia ventricular izquierda.

manifiesto una ligera reducción de su capacidad funcional de probable origen muscular; sin determinarse el lactato en dicha prueba.

Dados los hallazgos descritos, se realiza un diagnóstico diferencial con miocardiopatías infiltrativas, errores innatos del metabolismo, MCH... Sin embargo, dados los antecedentes familiares y personales tras realización de una adecuada anamnesis dirigida y recoger el árbol genealógico familiar (Fig. 2), se decidió comenzar el estudio genético para hacer el cribado de las principales causas de miocardiopatía mitocondrial. Para ello, se secuenció el gen *MT-TL1* a partir de ADN extraído de leucocitos de sangre periférica empleando *primers* específicos que permitieron amplificar el ADN mitocondrial. Este material se secuenció mediante el secuenciador ABI 3130 de Applied Biosystems®. La secuencia obtenida se analizó empleando el *software* SeqScape®. Se observó la presencia de la variante m.3243A>G en heteroplasmia en el gen *MT-TL1*. Esta variante es la más frecuente asociada tanto al síndrome de MELAS como a MIDD, que junto con la clínica que presentaba el paciente nos permitió confirmar el diagnóstico de síndrome de MELAS con alta probabilidad.

Discusión

Las miopatías mitocondriales son un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas neuromusculares que afectan tanto a adultos como a niños, con una

prevalencia de 1 de cada 5,000 personas. Se caracterizan por una disfunción de la cadena respiratoria que lleva a un déficit energético celular⁵.

El síndrome de MELAS habitualmente presenta la manifestación simultánea de encefalopatía, miopatía, diabetes *mellitus* e hipoacusia en pacientes jóvenes⁶. Respecto a la afectación neurológica, se caracteriza distintivamente por el desarrollo repentino, transitorio y recurrente de síntomas similares a los de un accidente cerebrovascular (dolor de cabeza, náuseas/vómitos, alteración visual/alteraciones del campo visual, etc.), con la distribución de lesiones cerebrales que son incongruentes a los territorios vasculares habituales⁷, como es el caso del paciente presentado.

Los síndromes mitocondriales son un grupo muy heterogéneo de patologías, entre los que destaca el síndrome de MELAS o MIDD (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness*), patología que presenta su madre y su hermana. La mutación más frecuente se localiza en el gen *MT-TL1*, en concreto la variante m.3243A>G del ADNmt^{5,6}. Las principales características de estas patologías son, por un lado la herencia materna, pues el ADNmt lo aporta casi exclusivamente el ovocito, y por otro el concepto de heteroplasmia, el cual se traduce en el porcentaje de molécula de ADNmt que presentan la alteración genética, esto explica el fenotipo tan heterogéneo de esta patología; se considera que existe un umbral de heteroplasmia a partir del cual los síntomas clínicos son evidentes, relacionándose un

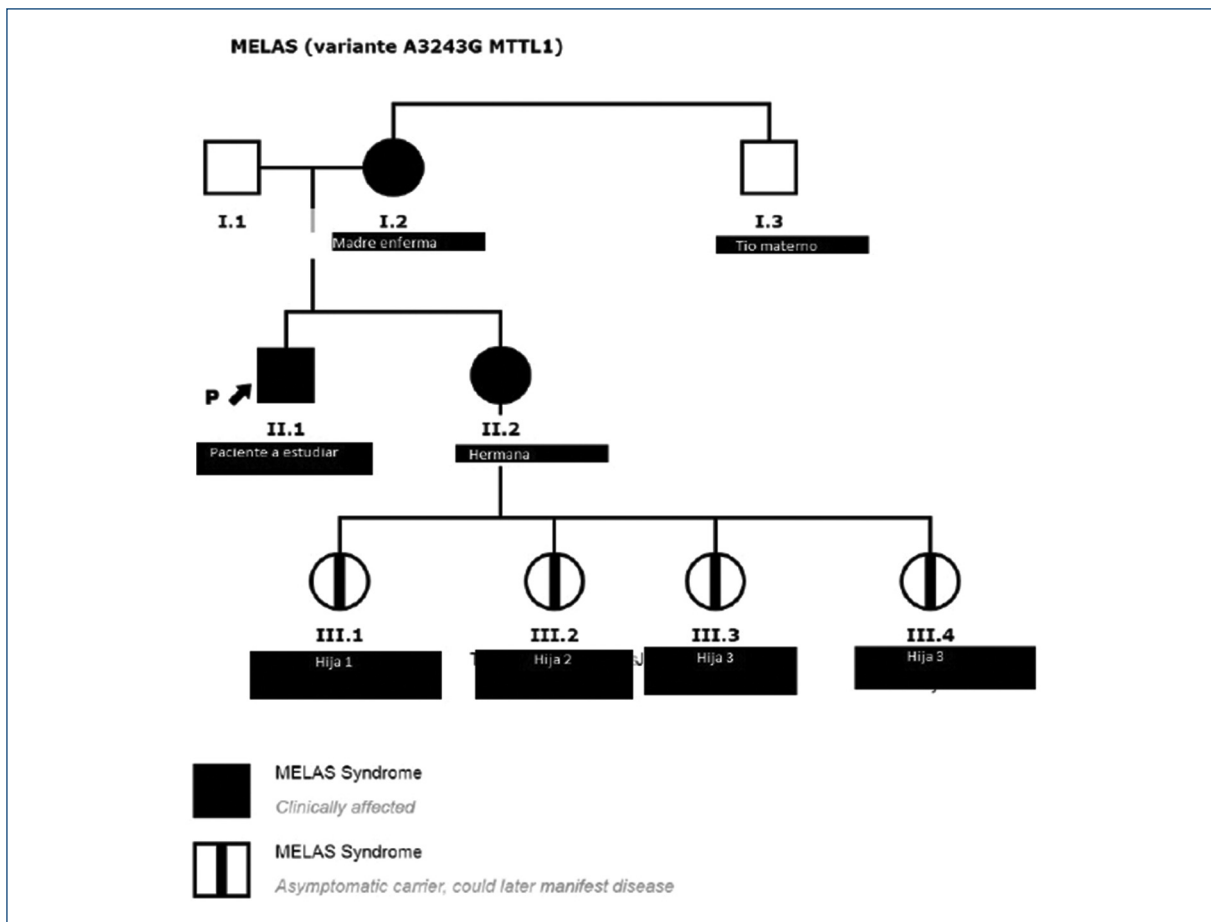


Figura 2. Árbol genealógico que demuestra la herencia mitocondrial del caso a estudio.

alto grado de heteroplasmia con una mayor severidad de los síntomas clínicos⁸. Además, hay que sumar que el ADNmt tiene una tasa de mutación 10 veces mayor que el ADN nuclear. En los pacientes con dicha mutación suele predominar la afectación neurológica y cardíaca⁵, siendo la MCH el fenotipo más frecuente. Ocasionalmente la enfermedad puede progresar a miocardiopatía dilatada^{5,6}. También puede asociar alteración del sistema de conducción en forma de pre-excitación o taquiarritmias, siendo menos frecuente la muerte súbita⁵. La afectación cardíaca suele aparecer en la edad adulta, el inicio de la cardiopatía a edades tempranas (< 18 años) se asocia con peor pronóstico y mayor agresividad de la enfermedad⁹.

Para el diagnóstico del síndrome de MELAS es fundamental una alta sospecha clínica y familiar, en la que haya una clara transmisión de la enfermedad por vía materna, que junto con apoyo de pruebas complementarias, como son pruebas de laboratorio (elevación de ácido láctico), pruebas de imagen (RM cerebral) o

biopsia muscular que muestre fibras musculares rojo rasgadas, siendo la prueba confirmatoria la identificación de variantes patogénicas en el ADNmt mediante estudios de secuenciación^{5,6}.

El tratamiento se basa en la prevención de situaciones de acidosis para evitar la progresión de la enfermedad, restringiendo el ejercicio y administrando suplementos alimentarios antioxidantes con dudosa evidencia científica¹⁰. Sin embargo existen nuevos avances respecto a las terapias dirigidas en el síndrome de MELAS, está descrito el papel de la larginina en la afectación neurológica, tanto oral para prevención de eventos isquémicos como intravenosa durante el evento isquémico para el control de síntomas^{7,10}. Respecto a la afectación cardíaca, el tratamiento consiste en el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca y terapia con dispositivos. Está descrito en casos con mínima afectación extracardiaca el trasplante cardíaco como tratamiento⁵.

Conclusión

En el síndrome de MELAS, la alteración de la función mitocondrial provoca alteraciones en múltiples órganos, la afectación cardíaca ocasiona un aumento en la mortalidad de la enfermedad. El tratamiento es limitado, basado principalmente en la prevención de la progresión de la enfermedad, si bien nuevos tratamientos están en desarrollo. En este tipo de patologías es fundamental un abordaje multidisciplinario, en el que la genética clínica sea uno de los pilares, ofreciendo apoyo diagnóstico y asesoramiento genético, tanto en los pacientes en seguimiento como a posibles familiares en riesgo de haber heredado la alteración. Es de sumo valor un adecuado diagnóstico diferencial y valoración integral del paciente para poder realizar un diagnóstico óptimo y con ello una actuación precoz, así como mayor investigación para encontrar terapias dirigidas.

Agradecimientos

Los autores agradecen al doctor José I. Morgado García Polavieja por su participación e implicación en la realización de este trabajo.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, Hubank M, Giambartolomei C, Dalageorgou C, et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet.* 2013;50(4):228-39.
2. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med.* 2011;364(17):1643-56.
3. Bindoff L. Mitochondria and the heart. *Eur Heart J.* 2003;24(3):221-4.
4. Limongelli G, Tome-Esteban M, Dejthevaporn C, Rahman S, Hanna MG, Elliott PM. Prevalence and natural history of heart disease in adults with primary mitochondrial respiratory chain disease [published correction appears in *Eur J Heart Fail.* 2010;12(9):1017]. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(2):114-21.
5. Bates MG, Bourke JP, Giordano C, d'Amati G, Turnbull DM, Taylor RW. Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management. *Eur Heart J.* 2012;33(24):3023-33.
6. Gallego-Delgado M, Cobo-Marcos M, Bornstein B, Hernández-Lain A, Alonso-Pulpón L, García-Pavía P. Mitochondrial cardiomyopathies associated with the m.3243A>G mutation in the MT-TL1 gene: two sides of the same coin. *Rev Esp Cardiol (English Ed).* 2015;68(2):153-5.
7. Koga Y, Padalka N, Inoue E, Nakamura H, Ishii A, Suzuki Y, et al. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol.* 2018;265(12):2861-74.
8. Gragera-Martínez A, Fernández-González G, León-Justel A. Maternally inherited diabetes and deafness in 4 family members with DNA mutation and at least 4 generations with suggestive disease phenotype. *J Appl Lab Med.* 2017;2(2):278-83.
9. Brambilla A, Favilli S, Olivetto I, Calabri GB, Porcedda G, De Simone L, et al. Clinical profile and outcome of cardiac involvement in MELAS syndrome. *Int J Cardiol.* 2019;276:14-9.
10. Hirano M, Emmanuele V, Quinzii CM. Emerging therapies for mitochondrial diseases. *Essays Biochem.* 2018;62(3):467-81.