Caracterización no invasiva de un caso de enfermedad de Danon

Sra. Editora:

Estudios genéticos recientes han identificado una nueva enfermedad causada por mutaciones en el gen de la proteína de membrana asociada a lisosomas 2 *(LAMP2),* ligado al cromosoma X: la enfermedad de Danon. Presentamos aquí la caracterización no invasiva de un paciente con esta afección.

Varón de 19 años que fue ingresado para el estudio de una insuficiencia cardiaca de nueva aparición. Tenía antecedentes de 4 semanas de intolerancia al ejercicio, gradualmente creciente. Al ingreso, el paciente se encontraba en la clase II de la New York Heart Association. Su madre había fallecido a la edad de 44 años, con sospecha de miocardiopatía dilatada. A la exploración física, el paciente tenía un aspecto caquéctico. La auscultación reveló estertores bilaterales desde los campos medios hacia arriba, y se apreció hepatomegalia. En los análisis de sangre habituales se identificaron unas concentraciones elevadas de troponinas, creatincinasa y enzimas hepáticas. El electrocardiograma fue compatible con un bloqueo de rama izquierda del haz de His y un QRS de voltaje alto. La radiografía de tórax mostró una cardiomegalia con congestión pulmonar masiva.

La ecografía transtorácica mostró una hipertrofia concéntrica, simétrica y biventricular, sin gradiente de infundíbulos de salida izquierdo y derecho. Los grosores del tabique interventricular y de la pared posterior eran de 25 y 24 mm respectivamente. La ecogenicidad de todo el miocardio estaba aumentada de manera uniforme (fig. 1A y B). El ventrículo izquierdo (VI) estaba dilatado, con un diámetro telediastólico de 69 mm, y había un agrandamiento de ambas aurículas. La función sis-

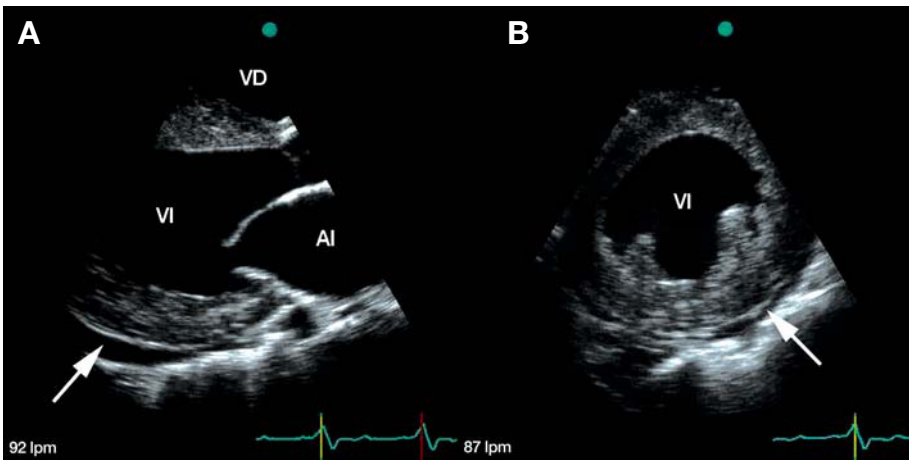

Fig 1. A: vista de eje largo, paraesternal, de la ecografía transtorácica, en la que se observa una hipertrofia moderada, aumento de la ecogenicidad del miocardio, aumento de la cavidad ventricular izquierda, dilatación de la aurícula izquierda y derrame pericárdico (flecha). B: vista de eje corto, paraesternal, en la que se observa un engrosamiento ventricular izquierdo concéntrico, con derrame pericárdico (flecha). La ecogenicidad del miocardio está aumentada. AI: aurícula izquierda; lpm: latidos por minuto; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

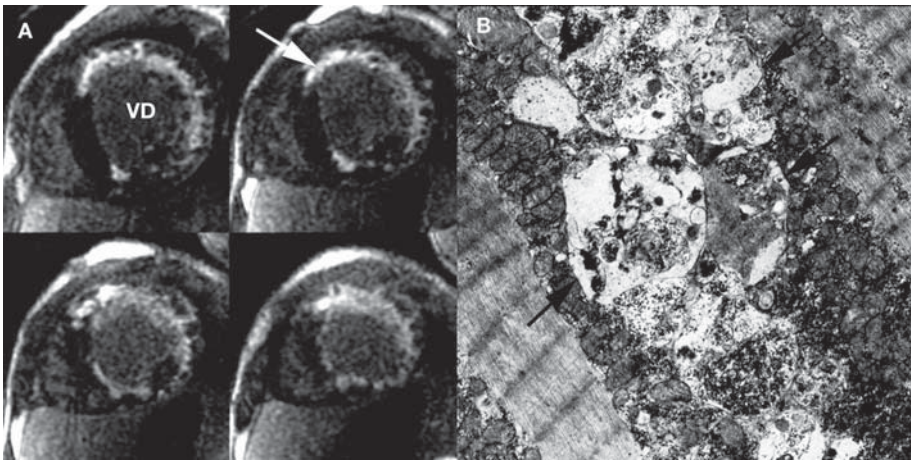

Fig. 2. A: secuencias de intensificación con realce tardío en la exploración por resonancia magnética, con una orientación de eje corto, en las que se aprecia una captación tardía de gadolinio (flecha) en el subendocardio y las paredes anterior y lateral. B: análisis al microscopio electrónico, en el que se observan vacuolas autofágicas (flechas) situadas en el interior del espacio intramiofibrilar (×1.000). VD: ventrículo derecho.

tólica estaba reducida a causa de la hipocinesia general, con segmento apical acinético. La fracción de eyección, evaluada con el método de Simpson, era del 27%. La función del ventrículo derecho mostraba deterioro, con hipocinesia de la pared libre (desplazamiento sistólico del plano anular tricuspídeo, 11 mm). Había signos de hipertensión pulmonar (gradiente de regurgitación mitral, 50 mmHg) y de derrame pericárdico moderado (circular, con un máximo de 8,5 mm lateralmente). La ecocardiografía Doppler mostró un patrón de flujo transmitral restrictivo.

En la resonancia magnética cardiovascular se observaron defectos de perfusión, principalmente subendocárdicos, en casi todos los segmentos, en las imágenes de primer paso obtenidas en reposo. Se apreció una captación tardía del contraste de gadolinio en el subendocardio y en localizaciones transmurales de las paredes anterior y lateral, con una distribución que no sería habitual en las afecciones más frecuentes, como la amiloidosis y la enfermedad de Anderson-Fabry (fig. 2A). Se obtuvo una biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho y una biopsia de músculo esquelético. El examen al microscopio electrónico mostró una miopatía vacuolar característica, con vacuolas que contenían glucógeno y productos de degradación del citoplasma (fig. 2B). El déficit de *LAMP2* en la inmunofluorescencia permite confirmar el diagnóstico de enfermedad de Danon. El paciente falleció a los 2 meses por insuficiencia cardiaca, mientras estaba en lista de espera para un trasplante cardiaco.

La enfermedad de Danon, un trastorno dominante muy poco frecuente y ligado al cromosoma X, es una enfermedad de almacenamiento de glucógeno lisosómico que se debe a mutaciones del gen que codifica la *LAMP2* que dan lugar a un déficit intenso o ausencia completa de esa proteína. Las mutaciones de *LAMP2* causan habitualmente una enfermedad multisistémica de almacenamiento de colágeno, pero pueden manifestarse también como una miocardiopatía primaria, como en el caso de nuestro paciente. Las características histopatológicas distintivas son las vacuolas intracitoplásmicas que contienen material autofágico y glucógeno en las células de músculo esquelético y de músculo cardiaco[1]. Este caso es una de las pocas descripciones existentes de los signos ecocardiográficos de los pa-

cientes con enfermedad de Danon. Las características ecocardiográficas descritas anteriormente en relación con la enfermedad de Danon remedan las de la miocardiopatía hipertrófica debida a mutaciones de proteínas sarcoméricas[2,3]. Solamente la media del grosor máximo de la pared ventricular izquierda fue superior a lo habitualmente observado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica (35 ± 15 mm)[2]. En nuestro paciente, la hipertrofia fue menor (grosor máximo de la pared ventricular izquierda, 25 mm).

Dado el mal pronóstico asociado a la miocardiopatía debida a la mutación de *LAMP2,* el diagnóstico precoz es crucial para determinar la estrategia apropiada de tratamiento y la aplicación oportuna del trasplante cardiaco, que es la única opción de tratamiento efectiva.

Wojciech Braksator, Barbara Chybowska, Marek Kuch y Miroslaw Dluzniewski
Departmento de Cardiología. Universidad de Medicina de Varsovia. Varsovia. Polonia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sugie K, Yamamoto A, Murarayama K, Oh S, Takahashi M, Mora M, et al. Clinopathological features of genetically confirmed Danon disease. Neurology. 2002;58:1773-8.
2. Charron P, Villard E, Sébillon P, Laforêt P, Maisonobe T, Duboscq-Bidot L, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. Heart. 2004;90:842-6.
3. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, Perez-Atayde AR, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopatyhy. N Engl J Med. 2005;352:362-72.