

¿La distrofinopatía de Becker es una contraindicación para el trasplante cardiaco? Experiencia de un centro



Is Becker Dystrophinopathy a Contraindication to Heart Transplant? Experience in a Single Institution

Sr. Editor:

La enfermedad de Becker es una entidad comprendida entre los trastornos musculares ligados al cromosoma X. Se produce por una mutación en el gen *Xp21*, que codifica la distrofina¹. Esta es una proteína presente tanto en el músculo esquelético como en el músculo cardiaco, por lo que esta enfermedad puede cursar con daño miopático y síntomas cardiovasculares.

El inicio clínico de los pacientes con enfermedad de Becker suele ocurrir a partir de la segunda década de la vida y se manifiesta habitualmente por debilidad de la musculatura de la cintura pelviana². El daño cardiaco es poco frecuente como forma de presentación, aunque puede ocurrir en algunos casos^{3,4}. La miocardiopatía dilatada es la cardiopatía más frecuente en estos individuos².

Para los pacientes con distrofia de Becker e insuficiencia cardiaca refractaria, el trasplante cardiaco (TxC) es una opción terapéutica que considerar; no obstante, hay cierto grado de controversia^{1,3,4}. Las dudas que se plantean a la hora de decidir si un paciente con enfermedad de Becker puede ser o no candidato a trasplante cardiaco derivan fundamentalmente de su potencial riesgo perioperatorio, la posibilidad de realizar fisioterapia respiratoria y rehabilitación locomotriz tras la intervención y la posible progresión de la miopatía como consecuencia del tratamiento esteroideo inherente al estado tras el TxC. En este artículo se presenta una breve serie de pacientes con miocardiopatía dilatada relacionada con la enfermedad de Becker que recibieron TxC en un único centro.

Desde 1991 hasta 2017, 781 pacientes recibieron TxC en la institución objeto de estudio. De ellos, 6(0,8%) presentaban un diagnóstico de miocardiopatía dilatada relacionada con la enfermedad de Becker. Las características clínicas basales de estos individuos se resumen en la [tabla](#).

La mediana de edad en el momento del diagnóstico de la distrofinopatía era 13,5 años. El inicio clínico de insuficiencia cardiaca aconteció a una mediana de edad de 32,5 años y el TxC se realizó a una mediana de edad de 43,5 años. El TxC se realizó de urgencia en 4 casos (67%). En el momento de la inclusión en lista de espera, todos los pacientes presentaban daño muscular de grado leve y completa autonomía funcional, sin daño ventilatorio significativo.

Todos los pacientes recibieron inmunosupresión con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y mofetilato, excepto 1 paciente que recibió azatioprina. Todos los pacientes recibieron esteroides indefinidamente, si bien la dosis se minimizó en la medida de lo posible (objetivo de mantenimiento,

prednisona ≤ 5 mg/día) a partir del sexto mes tras el TxC. Todos los pacientes recibieron tratamiento con estatinas, pero en 2 casos (33,3%) se suspendió por toxicidad muscular con elevación marcada de las cifras de creatinina sérica.

En el periodo posoperatorio inmediato, 3 pacientes (50%) presentaron insuficiencia renal aguda que precisó diálisis; 2(33%), encefalopatía reversible posterior asociada con inhibidores de la calcineurina, y 1(17%), hipertensión arterial grave de difícil control. Se extubó durante las primeras 24h tras la cirugía a 2 pacientes (33%), mientras que la extubación de los 4 restantes fue retardada (entre 5 y 13 días tras la intervención). No se observaron episodios de disfunción precoz del injerto que precisase asistencia circulatoria mecánica ni mortalidad posoperatoria inmediata.

Todos los pacientes sobrevivieron a largo plazo tras el TxC, con un periodo de seguimiento medio de 96(intervalo, 10-230) meses. Hasta el momento actual, solo 1 de los pacientes ha fallecido 19 años después de la intervención, como consecuencia de una neoplasia pulmonar. Los 5 pacientes restantes están vivos y presentan una función del injerto conservada. No se detectaron, hasta el momento, episodios de rechazo del injerto con deterioro hemodinámico en estos individuos. En 3 pacientes, tras el trasplante se observó progresión lenta del daño muscular hasta que ha requerido silla de ruedas para la movilización.

La evidencia disponible en la literatura médica, aunque escasa por la poca cantidad de casos comunicados, indica que los resultados a largo plazo del TxC en pacientes afectados de distrofinopatía de Becker son comparables a los de la población general de receptores de TxC por otras cardiopatías⁴.

Los resultados observados en esta cohorte de receptores de TxC con enfermedad de Becker resultan satisfactorios, con una larga supervivencia y buen pronóstico funcional, lo que refleja una adecuada tolerancia al tratamiento inmunosupresor. Se concluye, por lo tanto, que el TxC puede ser una buena alternativa para pacientes seleccionados, con distrofia muscular de Becker e insuficiencia cardiaca refractaria que presentan una relativa preservación de la función muscular extracardiaca antes de la intervención.

Marisol Guadalupe Ascencio-Lemus^{a,*}, Eduardo Barge-Caballero^{b,c}, María J. Paniagua-Martín^{b,c}, Gonzalo Barge-Caballero^{b,c}, David Couto-Mallón^{b,c} y María G. Crespo-Leiro^{b,c}

^aServicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^bUnidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardiaco, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

Tabla 1

Características basales

Caso	Sexo	Edad inicio NRL (años)	Edad IC (años)	Edad TxC (años)	CPK antes del TxC (UI/l)	Seguimiento (meses)
1	Varón	9	41	44	37	230
2	Varón	4	20	24	775	159
3	Varón	12	35	43	416	91
4	Varón	15	30	36	257	77
5	Varón	28	35	44	445	12
6	Varón	46	30	48	342	10

CPK: creatinina; IC: insuficiencia cardiaca; NRL: neurológico; TxC: trasplante cardiaco.

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: dramarisolascencio@gmail.com

(M.G. Ascencio-Lemus).

On-line el 6 de junio de 2018

BIBLIOGRAFÍA

1. Papa AA, Ambrosio PD, Petillo R, Palladino A, Politano L. Heart transplantation in patients with dystrophinopathic cardiomyopathy: Review of the literature and personal series. *Intractable Rare Dis Res.* 2017;6:95–101.

- Finsterer J, Stöllberger C. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *Can J Cardiol.* 2008;24:786–792.
- Ruiz-Cano MJ, Delgado JF, Jimenez C, et al. Successful heart transplantation in patients with inherited myopathies associated with end-stage cardiomyopathy. *Transplant Proc.* 2003;35:1513–1515.
- Wu RS, Gupta S, Brown RN, et al. Clinical outcomes after cardiac transplantation in muscular dystrophy patients. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:432–438.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.05.025>
0300-8932/

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Primer caso descrito de enfermedad de Fabry causada por un mosaicismosomático en el gen GLA



First Reported Case of Fabry Disease Caused by a Somatic Mosaicism in the GLA Gene

Sr. Editor:

La enfermedad de Fabry es un trastorno infrecuente y progresivo ligado al cromosoma X, a causa de una deficiencia de la enzima alfa-galactosidasa A (α -galA) originada por mutaciones en el gen *GLA*. La enfermedad motiva una acumulación intracelular de globotriaosilceramida en varios tejidos que afecta a múltiples órganos. En los pacientes varones que padecen la forma clásica de la enfermedad, se observan signos y síntomas precoces en la infancia o la adolescencia¹. Esta forma clásica suele aparecer en varones portadores de variantes genéticas que causan una disminución extrema (o ausencia completa) de la actividad enzimática de la α -galA, tal como ocurre con las variantes sin sentido o las que desplazan el marco de lectura². Las mujeres son heterocigóticas para las mutaciones en el gen *GLA* y muestran un espectro clínico heterogéneo que oscila entre la ausencia de síntomas y una gravedad clínica igual a la de los varones³.

Se presenta el caso de un paciente con enfermedad de Fabry con un fenotipo relativamente leve pese a ser portador de una mutación sin sentido en *GLA* relacionada con la variante clásica de la enfermedad.

Un varón de 58 años con hipertensión y proteinuria ingresó en el hospital por dolor abdominal. En el electrocardiograma, se observó un intervalo PR corto con hipertrofia del ventrículo izquierdo e isquemia subepicárdica (figura 1A). Se llevó a cabo una angiografía, que mostró una oclusión distal de la segunda rama diagonal; los síntomas mejoraron con el tratamiento médico. El ecocardiograma y la resonancia magnética cardíaca demostraron una hipertrofia septal basal de 20 mm (figura 1B y 1C). Con el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica, se remitió al paciente a la unidad de cardiopatías familiares. Se sospechó enfermedad de Fabry por la miocardiopatía hipertrófica, la proteinuria con leve insuficiencia renal (creatinina, 1,3 mg/dl) y un intervalo PR corto en el electrocardiograma. La actividad de la α -galA en sangre estaba reducida a 0,7 μ mol/l/h (2,0–11,7), y la biopsia renal mostró los característicos «cuerpos cebra» en las imágenes de microscopio electrónico (figura 1D). Por último, se secuenciaron 17 genes relacionados con la miocardiopatía hipertrófica, incluido *GLA*, mediante ultrasecuenciación masiva (*next-generation sequencing*).

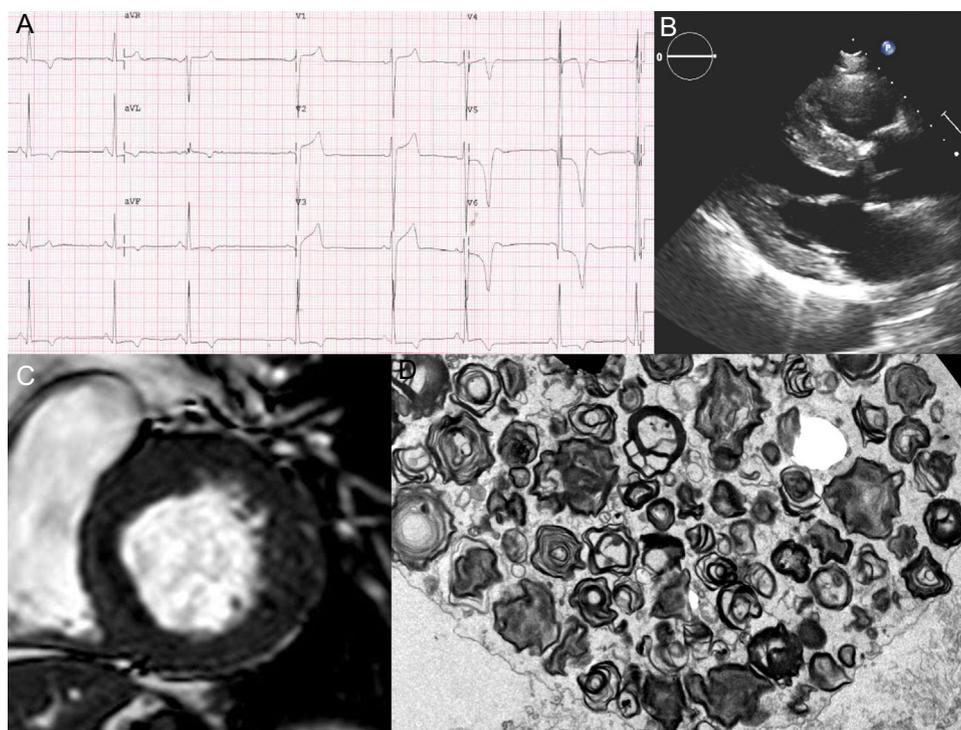


Figura 1. A: electrocardiograma del paciente que muestra un intervalo PR corto, hipertrofia del ventrículo izquierdo e isquemia subepicárdica. B y C: ecocardiograma y resonancia magnética cardíaca con hipertrofia del ventrículo izquierdo. D: imágenes de microscopio electrónico de la biopsia renal con «cuerpos cebra» (agrupación de cuerpos membranosos y concéntricos de glucolípidos secuestrados dentro de lisosomas).