

La edad al inicio de la mexiletina fue de 39 ± 10 (20-53) años. Ningún paciente tenía antecedentes de síncope o parada cardiaca ni era portador de marcapasos. La función sistólica era normal en todos salvo 1 paciente con disfunción leve.

El ECG previo al tratamiento mostró ritmo sinusal en todos los casos, 4 (25%) bloqueo auriculoventricular de primer grado, uno de los cuales asociaba trastorno inespecífico de conducción intraventricular, y otro hemibloqueo anterior de la rama izquierda del haz de His; 2 (12,5%) mostraban trastorno inespecífico de conducción intraventricular aislado. El intervalo QT corregido fue normal en todos los casos.

La dosis de mexiletina empleada fue de 325 (200-600) mg/día, y la duración media del tratamiento fue de 46 [2-181] meses. Mediante evaluación subjetiva según práctica habitual, la mexiletina resultó ineficaz para controlar la miotonía en el 31%, parcialmente eficaz de forma temporal (motivo de la suspensión) en el 50% y se consideró muy eficaz en el 19%, y se mantiene actualmente. En ningún caso se suspendió como consecuencia de complicaciones cardiacas; el 25% sufrió molestias digestivas que no obligaron a suspender el fármaco.

Durante el tratamiento no hubo eventos cardiológicos significativos como síncope, necesidad de marcapasos, bloqueo auriculoventricular, taquicardias ventriculares por mecanismo de reentrada rama-rama o muerte súbita. Se documentó en los ECG seriados la aparición de hemibloqueo anterior de la rama izquierda del haz de His en 1 paciente, así como bloqueo de rama derecha primero dependiente de la frecuencia y luego establecido en otro durante el tratamiento.

Tras haberse suspendido, en el seguimiento de la cohorte se implantaron 2 marcapasos, 1 por disfunción sinusal sintomática y otro en un paciente asintomático por aparición de bloqueo auriculoventricular de primer grado y bloqueo completo de rama con prolongación patológica del intervalo HV en el estudio electrofisiológico realizado según protocolo. Se produjeron 4 fallecimientos (25%), 2 por accidente cerebrovascular, 1 por neumonía y 1 por insuficiencia respiratoria grave.

Como conclusión, el empleo a largo plazo de la mexiletina para mejorar la miotonía en pacientes con DM1 sin trastorno grave de la conducción en el ECG basal incluso a dosis altas no parece asociado con un incremento de riesgo cardiológico y muestra datos de discreta eficacia. Las limitaciones inherentes al carácter retrospectivo de la cohorte deben considerarse al evaluar los resultados, que deben ser refrendados en un estudio prospectivo.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

R. Salguero-Bodes: concepción del estudio, recogida de datos, análisis y redacción del manuscrito. A. Ruiz-Curiel: recogida de

datos, análisis, revisión del manuscrito. Resto de autores: participación en la concepción del estudio y revisión crítica del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe un potencial conflicto de intereses.

Rafael Salguero-Bodes^{a,b,c,*}, Aníbal Ruiz-Curiel^a, Julián Palomino-Doza^{a,b}, María Valverde-Gómez^{a,b,c}, Cristina Domínguez-González^{d,e} y Fernando Arribas-Ynsaurriaga^{a,b,c}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^cDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^dUnidad de Neuromuscular, Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: rsbodes@gmail.com (R. Salguero-Bodes).

On-line el 8 de mayo de 2021

BIBLIOGRAFÍA

1. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, 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;68:799-808.
2. Berg J, Jiang H, Thornton CA, et al. Truncated CIC-1 mRNA in myotonic dystrophy exerts a dominant-negative effect on the Cl current. *Neurology*. 2004;63:2371-2375.
3. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic-dystrophy type-1. *Neurology*. 2010;74:1441-1448.
4. Groh WJ. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2011;76:409-409.
5. Heatwole C, Luebke E, Rosero S, et al. Mexiletine in myotonic dystrophy type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2021;96:e228-e240.
6. Vio R, Zorzi A, Bello L, et al. Evaluation of mexiletine effect on conduction delay and bradyarrhythmic complications in patients with myotonic-dystrophy type-1 over long-term follow-up. *Heart Rhythm*. 2020;17:1944-1950.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.04.002>

0300-8932/ © 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Miocardopatía dilatada y distrofia muscular de cinturas leve causada por la variante genética p.Gly424Ser en fukutina



Dilated cardiomyopathy and mild limb girdle muscular dystrophy caused by the p.Gly424Ser genetic variant in the fukutin gene

Sr. Editor:

Las distroglicanopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades de herencia autosómica recesiva (AR) con un amplio espectro clínico, que incluye la distrofia muscular congénita, la distrofia muscular de cinturas (DMC) y la miocardopatía dilatada (MCD)¹. Se caracterizan por una glicosilación reducida del α -distroglicano, esencial para la integridad muscular. La fukutina

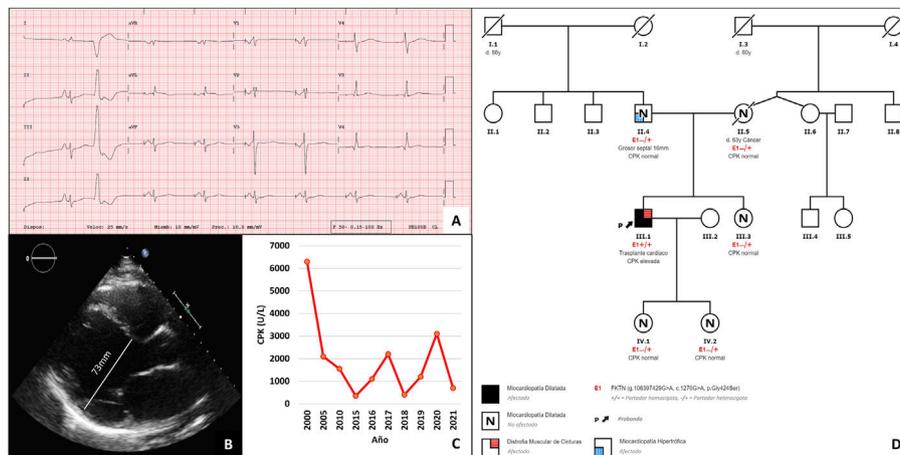


Figura 1. A: electrocardiograma. B: ecocardiograma. C: evolución de la creatinina (CK). D: árbol familiar. *FKTN*: gen de la fukutina.

es una de las proteínas implicadas en su glucosilación y la fisiopatología de las distroglicanopatías². Se presenta el primer caso descrito en Europa de un paciente con MCD y DMC por la variante genética p.Gly424Ser en homocigosis en el gen de la fukutina (*FKTN*), con demostración histopatológica de la alteración producida.

Un varón de 28 años consultó por debilidad y mialgias en las piernas, sin síntomas cardiacos. Presentaba pérdida de fuerza 4/5 en las extremidades inferiores, pseudohipertrofia de tríceps y gemelos, atrofia de cuádriceps, signo de Gowers positivo (uso de las extremidades superiores para levantarse) y creatinina (CK) elevada (6.220 U/l). El electromiograma mostró afectación miopática moderada en las 4 extremidades. El electrocardiograma presentaba ritmo sinusal, PR corto y ondas Q y T negativas laterales y el ecocardiograma, una MCD con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 30%. Tras descartar enfermedad coronaria, se inició tratamiento con carvedilol y enalapril. El estudio se completó realizando un análisis genético del gen de la distrofina, que fue normal. Se obtuvo el consentimiento por escrito del paciente para la presentación y publicación de este artículo, incluidas las imágenes. También se recibió la autorización del comité de ética.

El paciente se mantuvo estable cardiológica y neurológicamente durante 15 años. A los 43 años, comenzó con disnea de moderados esfuerzos progresiva, e ingresó por insuficiencia cardiaca en situación de *shock* cardiogénico. El electrocardiograma (figura 1A) presentaba crecimiento biauricular, hemibloqueo anterior izquierdo y ondas Q laterales. El ecocardiograma (figura 1B) mostró MCD con disfunción grave (fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 20%) y acinesia en segmentos inferolaterales. Recibió tratamiento neurohormonal optimizado e implante de desfibrilador automático. Tras una tórpida evolución, precisó trasplante cardiaco 6 meses después. En el estudio histológico, el corazón explantado presentaba extensa fibrosis biventricular.

Cinco años tras el trasplante, se mantenía estable de su miopatía y la CK continuaba elevada (figura 1C). Se le remitió a la unidad de cardiopatías familiares, donde se le realizó un estudio familiar. Los familiares de primer grado estaban sanos y sin miopatía, excepto su padre, a quien se le detectó una miocardiopatía hipertrófica (MCH) no obstructiva (grosor máximo septal, 16 mm). En un estudio genético realizado mediante secuenciación de nueva generación con un panel de 18 genes (figura 1D), no se encontró ninguna variante patogénica relacionada con MCH.

Se hizo un estudio genético con secuenciación de nueva generación al probando (panel de MCD, 96 genes) y se identificó la variante genética c.1270G >A, p.Gly424Ser en *FKTN* en

homocigosis. Sus padres eran portadores heterocigotos. Una biopsia del músculo tríceps mostró leve afectación muscular, y en inmunohistoquímica se confirmó un déficit grave de α -distroglicano y leve de laminina α 2; el resto del estudio fue normal (figura 2).

La fukutina es una ribitol 5-fosfato (Rbo5P) transferasa localizada en el aparato de Golgi, que trabaja con la proteína relacionada con la fukutina para incorporar parejas de Rbo5P al α -distroglicano, que se expresa principalmente en el músculo esquelético, el corazón y el cerebro². Los portadores homocigotos o heterocigotos compuestos de variantes en *FKTN* presentan un amplio espectro fenotípico, consecuencia de la pérdida de función de la proteína. La *FKTN* se describió inicialmente en Japón a raíz de la distrofia muscular congénita de Fukuyama; se identificó como causa de una variante fundadora en ese país y también se relacionó con el síndrome de Walker-Warburg; ambos cuadros producen un fenotipo grave con afectación cerebral y corta esperanza de vida. Posteriormente, se describieron casos en el resto del mundo, así como fenotipos más leves sin afectación cerebral como DMC (tipo R13). Generalmente, las variantes *missense* producen uno más leve, mientras que las no *missense* producen uno más grave, aunque hay excepciones³. La MCD forma parte del cuadro clínico a partir de la segunda década, y se ha descrito una forma infrecuente de MCD con afectación muscular escasa o ausente^{1,4,5}. Parece que hay una disociación entre la afectación muscular y cardiaca; se ha descrito que la fukutina presenta otras funciones y que en el corazón es esencial para el mantenimiento de la contractilidad, la homeostasis cálcica, la integridad del aparato de Golgi y la resistencia de los miocardiocitos al estrés⁶.

La variante p.Gly424Ser se localiza en una región relevante para el proceso de fosforilación en el extremo C-terminal de *FKTN*. Aparece con baja frecuencia en la población de control (< 0,01%) en gnomAD, sin portadores homocigotos; el residuo afectado se encuentra muy conservado y la sustitución de glicina por serina se clasifica como patogénica por los predictores bioinformáticos. Se ha descrito recientemente, también en homocigosis, en 2 hermanos mexicanos con MCD, que fallecieron a los 20 y 21 años, sin aparente afectación neuromuscular, pero no se aporta información sobre la CK ni estudio histopatológico⁴.

Nuestro caso, primera descripción en Europa, confirma la probable patogenicidad de la variante p.Gly424Ser en *FKTN*, relacionada con una DMC leve en la que predomina la afectación cardiaca en forma de MCD. Este caso recalca la importancia de realizar un estudio genético de los pacientes con MCD y afección muscular e incluso en casos aislados, dada la posibilidad de que haya herencia AR.

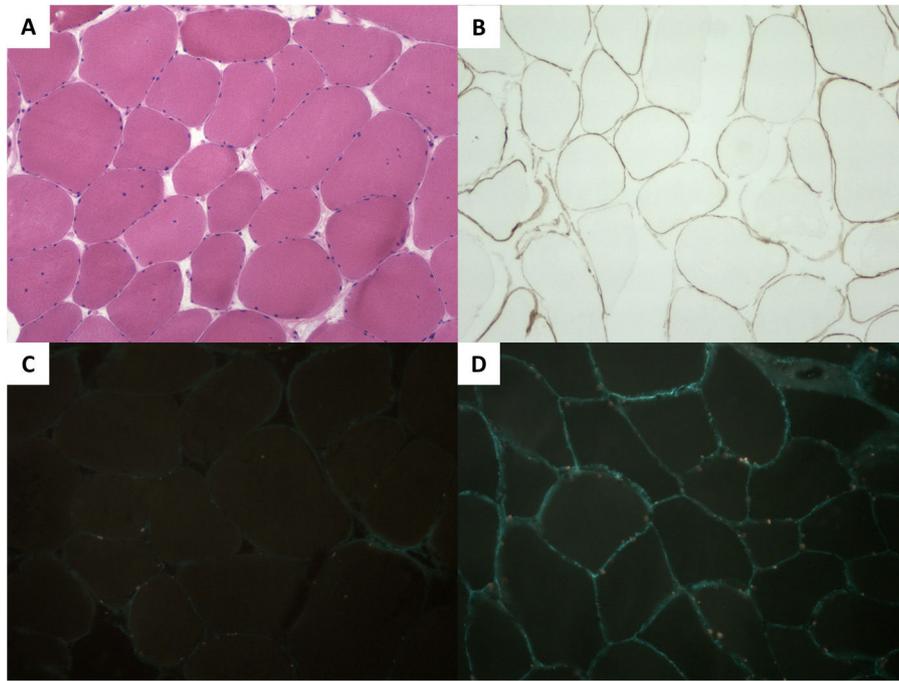


Figura 2. Histopatología del músculo tríceps. A: (hematoxilina-eosina) fibras musculares con discreta variabilidad de diámetro y ocasionales núcleos internalizados. B: (inmunohistoquímica) leve reducción de la laminina $\alpha 2$. C: grave reducción del α -dístroglicano en comparación con un control sano (D).

FINANCIACIÓN

No se ha recibido financiación para la realización de este estudio.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

J.M. Larrañaga-Moreira y R. Barriales-Villa se han encargado del diseño, las figuras y la redacción del manuscrito. P. Blanco-Arias ha colaborado en la realización del estudio genético y el análisis crítico. B. San Millán-Tejado ha colaborado en la realización del estudio histológico, la figura 2, la redacción y el análisis crítico. G. Barge-Caballero y M.G. Crespo-Leiro han colaborado en la redacción y el análisis crítico.

CONFLICTO DE INTERESES

P. Blanco-Arias es empleada de Health in Code S.L. Los demás autores no declaran ningún conflicto.

Rafael Salguero-Bodes^{a,b,c,*}, Aníbal Ruiz-Curiel^a, Julián Palomino-Doza^{a,b}, María Valverde-Gómez^{a,b,c}, Cristina Domínguez-González^{d,e} y Fernando Arribas-Ynsaurriaga^{a,b,c}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^cDepartamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad

Complutense, Madrid, España

^dUnidad de Neuromuscular, Servicio de Neurología, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: rsbodes@gmail.com (R. Salguero-Bodes).

On-line el 7 de mayo de 2021

BIBLIOGRAFÍA

1. Murakami T, Hayashi YK, Noguchi S, et al. Fukutin gene mutations cause dilated cardiomyopathy with minimal muscle weakness. *Ann Neurol*. 2006;60:597-602.
2. Kanagawa M, Kobayashi K, Tajiri M, et al. Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy. *Cell Rep*. 2016;14:2209-2223.
3. Yis U, Uyanik G, Heck PB, et al. Fukutin mutations in non-Japanese patients with congenital muscular dystrophy: Less severe mutations predominate in patients with a non-Walker-Warburg phenotype. *Neuromuscul Disord*. 2011;21:20-30.
4. Villarreal-Molina MT, Rosas-Madrigal S, López-Mora E, et al. Homozygous fukutin missense mutation in two Mexican siblings with dilated cardiomyopathy. *Rev Invest Clin*. 2020. <http://dx.doi.org/10.24875/RIC.20000277>.
5. Arimura T, Hayashi YK, Murakami T, et al. Mutational analysis of fukutin gene in dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2009;73:158-161.
6. Ujihara Y, Kanagawa M, Mohri S, et al. Elimination of fukutin reveals cellular and molecular pathomechanisms in muscular dystrophy-associated heart failure. *Nat Commun*. 2019;10:5754.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.04.001>

0300-8932/ © 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.