

## MIOCARDIO/ENDOCARDIO/PERICARDIO

# Miocardopatía dilatada familiar en pacientes trasplantados por miocardopatía dilatada idiopática

Lorenzo Monserrat, Manuel Hermida, Beatriz Bouzas, Ignacio Mosquera, Niall Mahon<sup>a</sup>, Jesús Peteiro, Nemesio Álvarez, Manuel Penas-Lado, Marisa Crespo y Alfonso Castro-Beiras

Servicio de Cardiología del Hospital Juan Canalejo. A Coruña. <sup>a</sup>St. George's Hospital Medical School. Londres.

**Objetivo.** Estudiar la prevalencia de miocardopatía dilatada (MCD) familiar en pacientes trasplantados, los patrones de herencia y características de la enfermedad en las familias identificadas.

**Pacientes y método.** Los pacientes trasplantados por MCD idiopática fueron invitados a participar en el estudio: evaluación clínica, electrocardiograma, ecocardiograma y análisis de sangre en pacientes y familiares. Se define como MCD familiar la presencia de al menos un familiar con MCD idiopática y posible MCD familiar cuando algún familiar tiene dilatación ventricular izquierda (diámetro telediastólico > 112% del previsto) con función sistólica normal.

**Resultados.** Participaron 199 familiares de 43 familias. Se diagnosticó MCD familiar en 11 familias (25,6%) y posible MCD familiar en 11 (25,6%). Quince familiares tenían MCD (7,5%), 26 (13,1%) dilatación ventricular izquierda, y cinco (2,5%) miocardopatía hipertrófica. El patrón de herencia fue autosómico dominante en la mayor parte de las familias. En cinco existía consanguinidad y posible herencia autosómica recesiva. Seis casos tenían familiares con trastornos de conducción. Se registraron cifras de creatinina elevadas en 9 familiares (4,5%), tres con dilatación ventricular izquierda. Quince pacientes referían consumo de alcohol al menos moderado. Tres de ellos tenían MCD familiar y seis posible MCD familiar.

**Conclusiones.** a) La prevalencia de MCD familiar es alta en pacientes sometidos a trasplante; b) la dilatación ventricular izquierda, anomalías del sistema de conducción y elevaciones de la creatinina pueden ser marcadores precoces de enfermedad familiar; c) algunos pacientes con MCD idiopática tienen familiares con miocardopatía hipertrófica, y d) puede haber MCD familiar en pacientes con MCD asociada a consumo de alcohol.

**Palabras clave:** Miocardopatía. Genética. Trasplante.

Este trabajo ha sido financiado por una Beca de la Fundación Española del Corazón y de la Sociedad Española de Cardiología para Investigación Básica y Clínica en Cardiología en la convocatoria de 1998.

Correspondencia: Dr. L. Monserrat Iglesias.  
Servicio de Cardiología. Hospital Juan Canalejo.  
As Xubias, 84. 15006 A Coruña.  
Correo electrónico: Lorenzo\_Monserrat@canalejo.org

Recibido el 12 de noviembre de 2001.  
Aceptado para su publicación el 5 de marzo de 2002.

## Familial Dilated Cardiomyopathy in Patients Transplanted for Idiopathic Dilated Cardiomyopathy

**Objective.** To evaluate the prevalence, clinical features, and pattern of inheritance of familial dilated cardiomyopathy (DCM) in heart transplant patients.

**Patients and method.** Patients with idiopathic DCM who had undergone heart transplantation were invited to participate. Patients with alcohol abuse were excluded. A clinical evaluation, 12-lead ECG, echocardiogram, blood tests, and DNA extraction were performed in patients and relatives. Familial DCM was defined as the presence of at least one relative with idiopathic DCM. Possible familial DCM was considered when at least one relative had left ventricular enlargement (LVE) (> 112% predicted LVEDD).

**Results.** One hundred and ninety-nine relatives of 43 families were studied. DCM was familial in 11 probands (25.6%) and possibly familial in 11 (25.6%). Fifteen relatives had DCM (7.5%), 26 (13.1%) LVE, and 5 (2.5%) hypertrophic cardiomyopathy. The pattern of inheritance was autosomal dominant in most families. Five probands (3 with familial DCM) had antecedents of consanguinity and possible recessive inheritance. Six probands (14%, 1 with familial DCM) had relatives with conduction system defects. Creatinine kinase was moderately increased in 9 relatives (4.5%), 3 of them with LVE. Fifteen patients had at least moderate alcohol intake. Three of them had familial DCM (relatives without alcohol abuse) and 6 had possible familial DCM.

**Conclusions.** The prevalence of familial DCM is high in patients who undergo heart transplant. Left ventricular enlargement, conduction system abnormalities, and elevated creatine kinase may be early markers of familial disease. Hypertrophic cardiomyopathy is present in some relatives of patients with idiopathic DCM. Familial DCM is present in patients with a previous diagnosis of alcoholic DCM.

**Key words:** Cardiomyopathy. Genetics. Transplantation.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La miocardopatía dilatada (MCD) idiopática es una enfermedad del músculo cardíaco que se caracteriza por la presencia de dilatación ventricular, disfunción sistólica y diastólica, síntomas de insuficiencia cardíaca

## ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico.  
CVI: crecimiento ventricular izquierdo.  
MCD: miocardiopatía dilatada.  
MCH: miocardiopatía hipertrófica.  
OMS: Organización Mundial de la Salud.  
TXC: trasplante cardíaco.

ca congestiva y muerte prematura por fallo cardíaco o arritmias<sup>1</sup>. Tiene una elevada mortalidad y en nuestro país constituye la segunda causa más frecuente de trasplante cardíaco tras la cardiopatía isquémica<sup>2,3</sup>. En los últimos 5 años, varios estudios han demostrado asociación familiar en la MCD. Según estos trabajos, hasta un 30% de los pacientes tiene algún familiar con MCD o dilatación ventricular izquierda, que podría representar un estadio precoz de la enfermedad<sup>4-10</sup>.

La asociación familiar de la enfermedad puede deberse tanto a la influencia de factores genéticos como ambientales. El patrón de herencia que se observa con mayor frecuencia es de tipo autosómico dominante, aunque existen familias con patrones de transmisión autosómica recesiva o ligada a X<sup>6-12</sup>. Se han identificado diez *loci* diferentes asociados a MCD de presentación familiar: 1p1-q21; 1q32; 2q14-22; 2q31; 2q35; 3p22-25; 6q23-24; 9q13-22; 10q21-23; 15q14<sup>11-15</sup>. La mayoría de estos *loci* (siete de los diez) se han descrito como asociados a MCD en una sola familia.

En los últimos dos años, diversos genes han sido implicados en el desarrollo de MCD de presentación familiar<sup>12-20</sup>:

- MCD aislada: alfa actina cardíaca, cadena pesada de la betamiosina, troponina T, algunas mutaciones de la distrofina.
- MCD con enfermedad del sistema de conducción: laminina A/C, desmina.
- MCD asociada a miopatía esquelética: distrofina y complejo asociado a la distrofina, emerina, laminina A/C.
- MCD por mutaciones en el ADN mitocondrial (frecuentemente asociada a trastornos multiorgánicos).

Es interesante destacar que se han descrito mutaciones en los genes de la cadena pesada de la betamiosina, en la troponina T y en la actina cardíaca tanto en la MCD familiar como en la miocardiopatía hipertrófica (MCH)<sup>20,21</sup>.

Los pacientes con MCD idiopática pueden presentar un curso clínico muy variable. Algunos pacientes tienen una evolución desfavorable que les lleva a precisar un trasplante cardíaco en un plazo breve de tiempo. Otros pacientes presentan una evolución más favorable, con estabilización o incluso mejoría clínica a lo largo del tiempo. La prevalencia de MCD familiar se ha estudia-

do hasta la fecha en grupos heterogéneos de pacientes. No existen datos sobre la prevalencia de MCD familiar en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco ni sobre la prevalencia de MCD familiar en nuestro país.

Los objetivos principales de este estudio fueron estudiar la prevalencia de MCD familiar en pacientes sometidos a trasplante cardíaco en nuestro centro, el estudio de los patrones de herencia y las características de la MCD en las familias identificadas y la creación de un banco de ADN para el estudio de las anomalías genéticas responsables de la enfermedad.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Pacientes y familiares

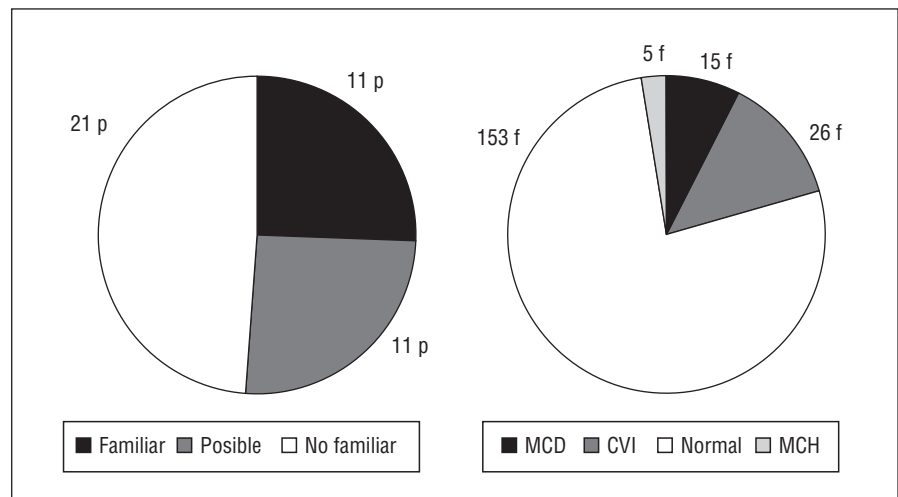
Todos los pacientes sometidos a trasplante cardíaco en el Hospital Juan Canalejo de A Coruña, con diagnóstico de MCD idiopática confirmado por el estudio del corazón explantado fueron invitados a participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron la presencia pretrasplante de enfermedad coronaria significativa de las arterias epicárdicas (estenosis mayor del 50%), enfermedad cardíaca valvular grave o cardiopatía congénita, enfermedad sistémica grave, hipertensión severa, miocardiopatía específica o miocarditis. Los pacientes que referían antecedentes de consumo excesivo de alcohol no fueron excluidos.

### Estudio clínico

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 100 pacientes trasplantados que cumplían los criterios de inclusión. Se confeccionó un árbol genealógico de cada paciente y a sus familiares de primer grado se les ofreció la posibilidad de acudir a nuestra consulta. Se revisaron las historias clínicas de los familiares fallecidos en los casos en los que fue posible. En los casos índice y familiares vivos, previo consentimiento informado, se realizó un estudio prospectivo que incluyó una historia clínica completa, exploración física, electrocardiograma de 12 derivaciones, ecocardiograma y analítica completa, y se recogieron muestras de sangre para extracción y conservación de ADN.

### Definición de MCD familiar

De acuerdo con las recomendaciones del grupo de trabajo en enfermedad miocárdica y pericárdica de la Sociedad Europea de Cardiología, se definió *a priori* que existe «miocardiopatía dilatada familiar» cuando uno o más de los familiares de un paciente presentan miocardiopatía dilatada diagnosticada en nuestro estudio o registrada en su historia clínica<sup>22</sup>. Se considera que existe «posible miocardiopatía dilatada familiar» cuando ningún familiar cumple criterios de MCD pero existe alguno con crecimiento ventricular izquierdo



**Fig. 1.** Prevalencia de miocardiopatía dilatada familiar. El gráfico de la izquierda muestra el número de casos índice con MCD familiar, posible MCD familiar y sin enfermedad familiar. El gráfico de la derecha muestra el número de familiares normales (n = 153), con CVI (n = 26), con MCD (n = 15) y con MCH (n = 5).

**TABLA 1. Familias con MCD familiar definitiva o posible**

Familia	N.º de familiares estudiado	N.º de familiares con MCD	N.º de familiares con CVI
1	22	2	2
10	4	1	1
16	5	2	1
21	14	4	1
25	6	1	0
38	3	1	0
43	7	2	1
45	9	1	2
52	3	1	0
59	3	1	0
60	13	2	0
4	4	0	2
12	6	0	3
13	3	0	2
23	11	0	2
27	5	0	1
35	4	0	3
37	1	0	1
41	4	0	2
42	4	0	1
47	2	0	1
55	2	0	1

(CVI) en el ecocardiograma<sup>22</sup>. El diagnóstico de MCD se realiza de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1</sup>. Se considera que existe CVI cuando el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo supera en más de un 12% al previsto para la edad y superficie corporal del individuo, con fracción de eyección (FE) normal. El diámetro ventricular izquierdo previsto se calcula mediante la fórmula de Henry (diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo previsto = 45,3 [superficie corporal]<sup>1/3</sup> - 0,03 [edad] - 7,2)<sup>23</sup>.

### Análisis de los resultados

Todos los datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS para PC. La comparación entre pacientes con MCD familiar y no familiar y entre familiares de estos dos grupos se realiza mediante la prueba de la t de Student, para muestras independientes en variables continuas, y la prueba de  $\chi^2$  en el caso de variables categóricas. Se considera significativo un valor de p < 0,05 (bilateral).

### RESULTADOS

Participaron en el estudio 43 familias de pacientes trasplantados por miocardiopatía dilatada idiopática y un total de 199 familiares.

#### Prevalencia de miocardiopatía dilatada familiar

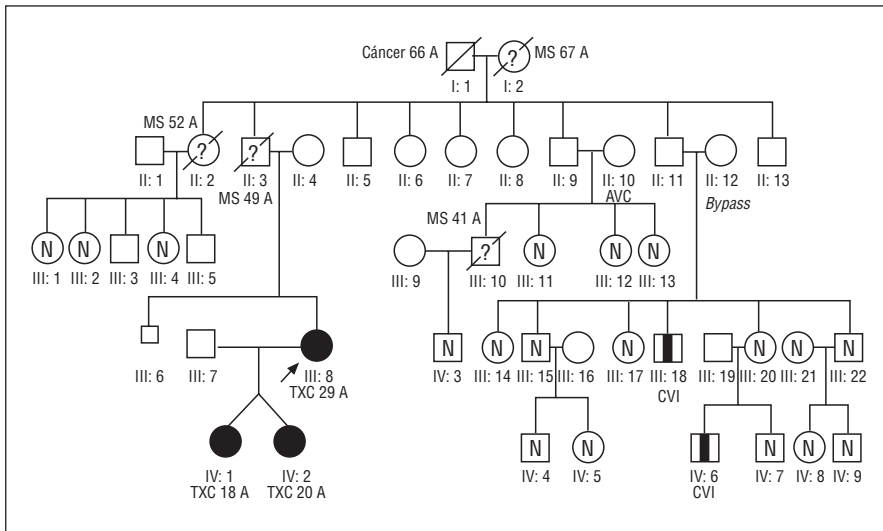
Once casos índice (25,6%) tenían algún familiar con MCD (MCD familiar). Otros 11 casos índice (25,6%) tenían algún familiar con CVI y FE superior al 50% (posible MCD familiar). Por tanto, el 51,2% de los sujetos de estudio tenía algún familiar con MCD o CVI (fig. 1).

La tabla 1 resume el número de familiares estudiados, el número de familiares con MCD y con CVI en cada una de las familias con MCD familiar y con posible MCD familiar.

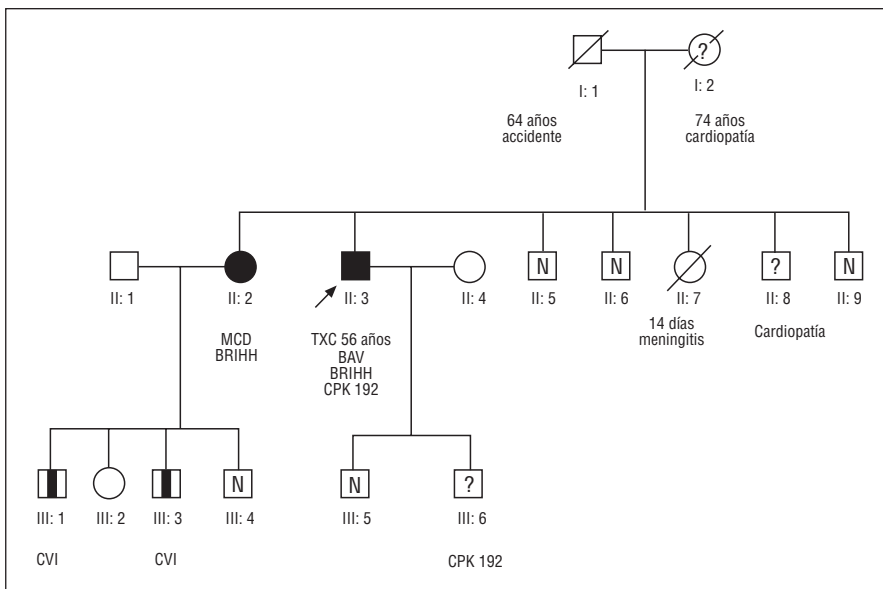
Las figuras 2-5 muestran los árboles genealógicos de algunos de los casos más representativos con enfermedad familiar.

#### Prevalencia de MCD y de CVI en los familiares de pacientes trasplantados por MCD

De los 199 familiares estudiados, 15 (7,5%) presentaban MCD, 26 (13,1%) CVI con FE > 50%, y 5 (2,5%) presentaban MCH. Por tanto, un 23,1% de los familiares



**Fig. 2.** Familia 1. Tres miembros de la familia (madre: III: 8 y sus dos hijas gemelas: IV: 1 y IV: 2) precisaron trasplante cardíaco (TXC) por MCD con 37, 18 y 20 años, respectivamente. En las 3 pacientes el electrocardiograma presentaba bajos voltajes. La madre tenía fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta. Ninguna de las tres presentaba datos de miopatía esquelética ni elevación de la CPK. El padre de la madre (II-III) había muerto súbitamente a los 52 años. Los cuadrados representan varones y los círculos mujeres. Los símbolos negros representan a pacientes con MCD. Los símbolos con barras negras verticales a familiares con CVI. Las líneas diagonales indican fallecimiento. ACV: accidente cerebrovascular; CVI: crecimiento ventricular izquierdo; MS: muerte súbita; N: no afectado.



**Fig. 3.** Familia 45. El caso índice es un varón que fue trasplantado con 56 años por MCD idiopática (II: 3). Al diagnóstico presentaba BAV de grado 1 y bloqueo de rama izquierda con una CPK de 192 U/l (normal hasta 195 U/l). Una hermana (II: 2) presentó MCD y BRIHH. Dos de sus hijos (III: 1 y III: 3) tenían CVI en el ecocardiograma. Un hijo del probando (III: 6) tenía una CPK de 349 con ecocardiograma normal. El árbol sugiere un patrón de herencia autosómico dominante, la presencia de trastornos de conducción y elevación de la CPK sugiere una posible implicación del gen de la laminina A/C. BAV: bloqueo auriculoventricular; CPK: creatinfosfocinasa CVI: crecimiento ventricular izquierdo; N: no afectado; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His. TXC: trasplante cardíaco.

estudiados presentó anomalías sugestivas de miocardiopatía familiar (fig. 1). En las 11 familias con diagnóstico de MCD familiar se estudió un total de 100 familiares (media de  $8,1 \pm 6$  por familia, mediana 6, rango de 3 a 22) de los que 15 (15%) presentaron MCD, ocho (8%) CVI, y cuatro (4%) MCH, lo que representa la presencia de anomalías en el 27% de estos familiares. De los 15 familiares con MCD, siete habían fallecido y el diagnóstico de MCD se obtuvo de sus registros clínicos.

### Patrones de herencia detectados en las familias con MCD familiar

En las 11 familias con MCD familiar, el patrón de herencia fue de tipo autosómico dominante en siete (64%) (p. ej., figs. 2 y 3). En tres de las 11 familias (p. ej., fig. 4) la existencia de consanguinidad sugiere

la posibilidad de una herencia autosómica dominante o autosómica recesiva. En la otra familia con MCD familiar, los afectados eran dos hermanos (*sib pair*).

Los antecedentes de consanguinidad fueron frecuentes en nuestros pacientes ya que se registraron en 3 familias con MCD familiar (p. ej., fig. 4) y tres sin MCD familiar (p. ej., fig. 5), lo que representa un 14% de las familias estudiadas.

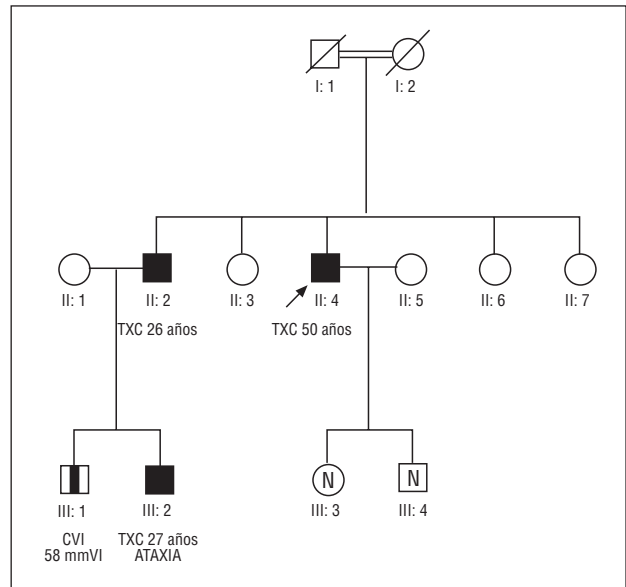
### Características clínicas de los pacientes trasplantados

La edad media al diagnóstico de MCD en los sujetos de estudio fue de  $43,2 \pm 11$  años (mediana, 40; rango, 19-61) y la edad media a la que fueron trasplantados fue de  $49,6 \pm 13$  años (mediana, 46; rango, 19-67). Entre el diagnóstico y la realización del trasplante

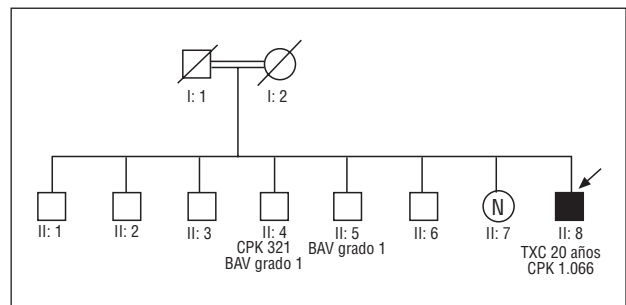
transcurrió una media de  $5,6 \pm 4,5$  años (mediana, 5; rango, 0-16). No hubo diferencia significativa en la edad al diagnóstico o edad de trasplante en función de la presencia o ausencia de enfermedad familiar.

Ninguno de los pacientes evaluados refería antecedentes familiares de miopatía o distrofia muscular. Tres de los sujetos tenían antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2. En 9 casos índice existió una sospecha clínica de viriasis (sin elevación enzimática) y/o posible miocarditis (con elevación de la creatinina en 3 de los pacientes) como posible causa de la enfermedad que no pudo ser confirmada en la biopsia endomiocárdica durante el episodio agudo ni en el estudio posterior del corazón explantado. En un paciente con cuadro previo sugestivo de viriasis se detectó MCD familiar, y en otros tres posible MCD familiar. Seis probandos (14%) tenían antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) de grado ligero o moderado. Dos de estos seis tienen familiares con CVI. En el primer electrocardiograma disponible de los probandos, 15 de los 43 pacientes (35%) presentaban fibrilación auricular, 35 (83%), trastornos de la conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda del haz de His [BRIHH] en 30) y 12 pacientes (28%), bloqueo auriculoventricular de primer grado. Cinco probandos (12%) tenían antecedentes familiares de trastornos de la conducción que habían requerido implante de marcapasos. En un paciente adicional (fig. 5) se detectaron trastornos de la conducción auriculoventricular en el estudio de sus familiares (bloqueo auriculoventricular aislado en 2 hermanos de 29 y 31 años, uno de ellos con cifras ligeramente elevadas de creatinina  $-321$  UI- con valores normales en nuestro laboratorio de 10 a 195 UI). Este último paciente fue remitido a nuestro hospital con 19 años por un cuadro agudo de insuficiencia cardíaca grave refractaria con elevación de la CPK (1.066 UI/l) sugestivo de miocarditis que precisó trasplante cardíaco urgente. Ni en la biopsia endomiocárdica pretrasplante ni en el estudio del corazón explantado se detectaron infiltrados inflamatorios.

La creatinina se midió en 79 de los 199 familiares estudiados. Se registró un valor superior a 195 UI (por encima de los valores de referencia de nuestro laboratorio) en 9 de estos familiares (11%) (superior a 250 en seis de ellos). Tres de estos familiares, de 19, 21 y 22 años de edad, tenían crecimiento ventricular izquierdo en el ecocardiograma. Otro paciente de 23 años con CVI en el ecocardiograma tenía una CPK de 191 UI. Una hermana de uno de los familiares con CVI y CPK alta citados tenía una CPK de 188 UI asociada a bloqueo auriculoventricular de primer grado. Los otros 6 familiares con CPK elevada en ausencia de CVI pertenecían a 6 familias diferentes: dos con MCD familiar (figs. 4 y 5), dos con probable enfermedad familiar y dos sin otros datos de MCD familiar (uno de ellos tenía bloqueo auricular de primer grado) (fig. 5).



**Fig. 4.** Familia 43. Dos hermanos (II: 2 y II: 4) desarrollaron MCD idiopática y precisaron trasplante cardíaco (TXC) con 67 y 60 años, respectivamente. Sus padres eran primos hermanos (I: 1 y I: 2). Un hijo del paciente II: 1 (III: 2) había sido diagnosticado clínicamente de ataxia de Friedrich en la infancia. Este paciente no desarrolló hipertrofia, sino MCD que precisó TXC con 27 años. El diagnóstico de ataxia de Friedrich no ha podido ser confirmado genéticamente. Ningún otro familiar presenta ataxia. Su hermano (III: 1) presenta CVI (diámetro diastólico ventrículo izquierdo, 58 mm; previsto, 51 mm). La herencia puede ser autosómica dominante o autosómica recesiva (sería necesario que II: 1 fuese también portadora del supuesto defecto genético).



**Fig. 5.** Familia 11. Según los criterios utilizados en este estudio, esta familia no presentaría enfermedad familiar. El caso índice es un varón que con 19 años presentó un cuadro agudo de insuficiencia cardíaca grave refractaria con elevación de la CPK (CPK 1.066 UI/l, normal hasta 195) sugestivo de miocarditis que precisó trasplante cardíaco (TXC) urgente. Ni en la biopsia endomiocárdica ni en el corazón explantado presentaba evidencia de miocarditis según los criterios de Dallas. Sus padres, ambos vivos y sin datos de cardiopatía, son primos hermanos. De los 3 hermanos que hemos revisado, dos (II: 4 y II: 5) presentan bloqueo auriculoventricular de primer grado. Sus niveles de CPK son de 321 y 143 UI/l, respectivamente (normales hasta 195). La herencia podría ser autosómica recesiva o ligada a X.

### Consumo de alcohol y MCD familiar

En 15 casos índice (35%) de los 43 pacientes con MCD incluidos en el estudio se registraron antecedentes de consumo de alcohol de grado al menos moderado

(mayor de 50 g de etanol al día). En nueve de ellos, el consumo de alcohol había sido superior a 80 g de etanol al día durante períodos de tiempo prolongados. En 3 pacientes con diagnóstico previo de MCD posiblemente secundaria a consumo de alcohol se pudo comprobar la existencia de MCD familiar, con familiares con MCD no relacionada al consumo de alcohol. En dos de ellos existían antecedentes de consanguinidad en la familia. En otros 6 pacientes con antecedentes de consumo de alcohol se descubrió la presencia de familiares con CVI (posible MCD familiar). En los otros 6 pacientes con antecedentes de consumo de alcohol (moderado en 3 y severo en otros 3) no se descubrió enfermedad familiar.

## DISCUSIÓN

### Prevalencia de la MCD familiar

Los primeros estudios sobre prevalencia de MCD familiar, realizados mediante interrogatorio del paciente acerca de los antecedentes familiares de la enfermedad, registraban frecuencias muy bajas de MCD familiar<sup>24-26</sup>. Posteriormente, Michels et al, mientras realizaban un estudio sistemático de los familiares de 59 casos índice, refirieron una prevalencia de MCD familiar de un 20%<sup>4</sup>. Otros autores han comunicado resultados similares y en la actualidad se considera que la prevalencia de enfermedad familiar podría ser de entre un 20 y un 30%<sup>5-11</sup>. De todos modos, todos los estudios realizados se ven afectados por varias limitaciones: incluyen números limitados de pacientes, no estudian a todos los familiares y utilizan datos retrospectivos (incluso en los estudios supuestamente prospectivos). Por ejemplo, en el estudio de Mestroni et al<sup>8</sup>, de 350 pacientes con MCD consecutivos sólo se realizó estudio familiar en 60 (17%), y se encontró enfermedad familiar en 39 de ellos. En el trabajo de Grünig et al<sup>9</sup>, que es la serie más amplia de la bibliografía, se recogió el árbol familiar de 445 pacientes con MCD idiopática, pero sólo se realizó estudio familiar en 156 de ellos, en los que se sospechó que la enfermedad podría ser familiar por la información aportada por los pacientes. En este subgrupo identificaron enfermedad familiar en 48 pacientes y posible enfermedad familiar (por la presencia de alteraciones menores en algún familiar) en 110 pacientes. Con estos datos se da una prevalencia de enfermedad familiar confirmada (en la muestra de 445 pacientes) de un 10,8% y de sospecha de enfermedad familiar en un 24% adicional<sup>9</sup>. Los mismos autores llaman la atención sobre el diagnóstico de 36 casos de MCD nuevos en su estudio de los familiares. La realización de estudio familiar en los 289 pacientes en los que no se hizo podría haber detectado otros casos de MCD familiar. Gavazzi et al<sup>10</sup>, tras excluir los casos con MCD ligada a X, estudiaron a 104 familias, donde resultó una prevalencia de enfermedad familiar del 24%. Baig et al<sup>7</sup> estudiaron a 225 familiares de 110 pacientes (una media de sólo 2 familiares

por paciente) y refieren una prevalencia de posible enfermedad familiar (por la presencia de CVI o MCD en los familiares) del 48%. Como se ve, las cifras de prevalencia obtenidas son variables y el número total de familias incluidas en los estudios realizados en los últimos 10 años es de unas 500. Nuestro trabajo representa cerca de un 10% de los datos hasta ahora publicados. Estos estudios, además, están realizados en poblaciones no seleccionadas de pacientes con MCD, de severidad variable (en general, el principal criterio de inclusión es una FE menor del 40-50%). En cambio, nuestro trabajo se centra en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco, que constituyen un grupo especialmente interesante por la gravedad de su enfermedad y la posibilidad de confirmar el diagnóstico de MCD idiopática con el estudio del corazón explantado. La prevalencia de MCD familiar en los pacientes que han participado en el estudio es de al menos un 26% (sin tener en cuenta los casos de «posible MCD familiar»), pero podría ser muy superior. En general, los familiares estudiados son jóvenes y un estudio negativo no descarta la posibilidad de que sean portadores de alteraciones genéticas que les lleven a padecer la enfermedad.

Baig et al comprobaron que en un seguimiento medio de 39 meses, un 27% de los familiares que presentaban CVI con FE normal evolucionó a MCD<sup>7</sup>. En nuestro estudio se encontraron familiares con CVI en un 25% de los casos índice. Por tanto, la prevalencia de enfermedad familiar podría llegar a ser cercana al 50% de la muestra estudiada.

A la hora de estimar la prevalencia real en pacientes trasplantados, es necesario tener en cuenta que los pacientes con sospecha de enfermedad familiar son posiblemente los más predispuestos a realizar el estudio, lo que nos llevaría a sobreestimar la prevalencia de enfermedad familiar. Pero aun en el caso de que todos los pacientes que no participaron no tuvieran enfermedad familiar, la prevalencia de MCD familiar sería como mínimo de un 11% y, teniendo en cuenta la presencia de CVI como criterio de posible enfermedad familiar, llegaría a un 22%. Estas limitaciones en el cálculo de la prevalencia son comunes a la mayor parte de los estudios publicados.

Por otra parte, la prevalencia de enfermedad familiar o de causa genética podría estar infraestimada. En muchas ocasiones existen antecedentes de cardiopatía en la familia que no hemos podido considerar positivos por no existir registros fiables. No es posible tampoco estudiar a todos los familiares de primer grado de cada paciente. En los casos de miocardiopatía ligada a X, por ejemplo, el estudio de los familiares de primer grado puede ser negativo, a pesar de que se trate de una enfermedad familiar. Es especialmente difícil detectar los casos de enfermedad familiar con herencia autosómica recesiva. En nuestro estudio se han detectado antecedentes de consanguinidad en un 14% de los casos índice. Este elevado grado de consanguinidad

está en relación con las especiales características demográficas de nuestra comunidad, con un alto porcentaje de población muy dispersa en pequeños núcleos rurales.

### Enfermedad del sistema de conducción y MCD familiar

La mayor parte de nuestros pacientes presentaba alteraciones de la conducción intraventricular en el estudio pretrasplante, lo que se explica en parte por presentar un estadio avanzado de la enfermedad. Un 28% de los casos índice presentaba bloqueo auriculoventricular de primer grado y un 12% tenía antecedentes familiares de trastornos del sistema de conducción que habían precisado implante de marcapasos. Se ha descrito la asociación de trastornos del sistema de conducción y posterior desarrollo de MCD de presentación familiar en relación con mutaciones en los genes de la laminina A/C y de la desmina (en este caso, la miocardiopatía frecuentemente tiene un componente restrictivo)<sup>15,18,19</sup>. De los 6 probandos con familiares con trastornos de conducción, sólo en un caso se diagnosticó MCD familiar según los criterios definidos *a priori*. Es posible que en alguna de las otras 5 familias el trastorno de conducción fuera una manifestación de enfermedad familiar.

### Infecciones víricas, miocarditis y MCD familiar

En 9 casos índice existió una sospecha clínica de viremia y/o posible miocarditis como causa de la enfermedad que posteriormente no pudo ser confirmada. En cinco de ellos se encontraron datos sugestivos de MCD familiar. Son conocidas las limitaciones de los criterios de Dallas en el diagnóstico de las miocarditis<sup>27,28</sup>. Existen datos contradictorios sobre la importancia de las infecciones víricas como causa de MCD. En un estudio realizado en nuestros pacientes trasplantados, no pudimos detectar indicios de infección por enterovirus en ninguno de los 22 pacientes sometidos a trasplante por MCD idiopática<sup>29</sup>. De todos modos, es posible que infecciones por virus hayan sido la causa no identificada de MCD en algún caso. Los virus (sobre todo enterovirus y adenovirus) pueden producir MCD por varios mecanismos<sup>28,30</sup>. Una miocarditis aguda puede producir un daño miocárdico grave con disfunción ventricular irreversible. La respuesta del organismo a la infección puede llevar a la eliminación del virus con posterior disminución de la respuesta inflamatoria (curación). Si la respuesta inmune es insuficiente, el virus puede persistir en el miocardio produciendo una miocarditis crónica que lleva a la MCD. Otra posibilidad es que la respuesta inmune elimine el virus pero falle la regulación posterior que hace disminuir la actividad de los linfocitos citotóxicos, con lo que se produce una inflamación crónica que también lleva a la MCD. Todos estos fenómenos (susceptibilidad, capacidad de respuesta y capacidad de

regulación de la respuesta a la infección) dependen de factores genéticos. Por ello, puede haber una asociación familiar de la MCD secundaria a infecciones víricas, que no se puede excluir en nuestros pacientes.

### Miocardiopatía hipertrófica en familiares de pacientes con MCD

Es posible identificar a pacientes con MCH al realizar el estudio familiar de pacientes con MCD. En estos casos, la MCD podría ser la fase terminal de una MCH, pero existen datos de que ambas enfermedades pueden tener un sustrato genético común. Mutaciones en los genes de la actina cardíaca, cadena pesada de la betamiosina y troponina T, se asocian tanto con MCH como con MCD familiar<sup>20,21</sup>. La manifestación como hipertrofia con o sin posterior dilatación o como MCD primaria (sin desarrollo previo de hipertrofia) podría depender no sólo de la región del gen afectada por la mutación y de la mutación en concreto, sino también de la influencia de múltiples factores genéticos y ambientales.

### Consumo de alcohol y MCD familiar

El consumo excesivo de alcohol es una causa bien conocida de MCD potencialmente reversible<sup>31</sup>. En nuestro conocimiento, éste es el primer trabajo en el que se demuestra la presencia de MCD en familiares de pacientes previamente diagnosticados de MCD secundaria al consumo de alcohol. Lo que sugiere que en estos casos, el consumo de alcohol, más que la causa de la enfermedad, es un factor desencadenante o coadyuvante de su desarrollo. En general, en los estudios sobre prevalencia de MCD familiar, el antecedente de un consumo importante de alcohol se suele considerar un criterio de exclusión; pero la MCD debe ser considerada como una enfermedad multifactorial, en la que factores ambientales y genéticos actúan de forma conjunta. Esta consideración es especialmente importante en poblaciones como la nuestra en las que el consumo moderado o elevado de alcohol es frecuente.

### Limitaciones del estudio

La principal limitación de este trabajo es la baja participación de pacientes y familiares en el estudio familiar a pesar de que hemos ofrecido las máximas facilidades para su realización. Esta baja participación limita la generalización de los resultados al total de pacientes trasplantados. Muchos de los pacientes que no participaron en el estudio probablemente consideraron que no era necesario al no tener constancia de antecedentes de enfermedad familiar. Pero también hay algunos pacientes en los que la historia clínica recogía antecedentes sugestivos de enfermedad familiar que tampoco quisieron participar en el estudio.

De todos modos, el hallazgo de MCD definitiva en

un 25% y probable en otro 25% de los pacientes trasplantados que aceptaron participar en el estudio es de gran interés, teniendo en cuenta que en los dos últimos informes del Registro Nacional de Trasplante Cardíaco, mientras que la MCD idiopática es la causa de un 34% de los trasplantes, sólo se recoge la MCD familiar como enfermedad causal en un caso<sup>2,3</sup>.

## CONCLUSIONES

La MCD familiar es frecuente en pacientes trasplantados con el diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática. Se debe realizar una anamnesis familiar completa en todos los pacientes y ofrecer la posibilidad de realizar una revisión completa de los familiares de primer grado, ya que hasta un 25% de los familiares estudiados en esta serie presentó anomalías sugestivas de miocardiopatía familiar. Frecuentemente se encuentran en el estudio familiar pacientes con dilatación del ventrículo izquierdo y FE normal, pacientes con alteraciones del sistema de conducción y casos con elevación de la CPK. Estas anomalías podrían ser datos iniciales de una miocardiopatía, cuyo valor diagnóstico debe ser estudiado mediante un seguimiento clínico prolongado y la identificación de las causas genéticas de la enfermedad.

Es posible identificar a pacientes con MCH al realizar el estudio familiar de pacientes con MCD. Esto no es extraño si se tiene en cuenta que mutaciones en un mismo gen pueden producir ambas enfermedades.

El consumo de alcohol no excluye la presencia de MCD familiar. El alcohol podría ser un desencadenante de la miocardiopatía en sujetos genéticamente predispuestos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Report of the 1995 World Health Organization: «International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and Classification of Cardiomyopathies». *Circulation* 1996;93:841-2.
- Almenar L, en representación de los grupos españoles de trasplante cardíaco. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XII Informe oficial. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1305-10.
- Almenar L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XI Informe oficial. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1639-45.
- Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:77-82.
- Goerss JB, Michels VV, Burnett J, Driscoll DJ, Miller FA, Rodeheffer R, et al. Frequency of familial dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995;16:2-4.
- Keeling PJ, Gang Y, Smith G, Seo H, Bent SE, Murday V, et al. Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. *Br Heart J* 1995;73:417-21.
- Baig MK, Goldman JH, Caforio AL, Coonar AS, Keeling PJ, McKenna WJ. Familial dilated cardiomyopathy: cardiac abnormalities are common in asymptomatic relatives and may represent early disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:195-201.
- Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miovic S, et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:181-90.
- Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kübler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:186-94.
- Gavazzi A, Repetto A, Scelsi L, Inserra C, Laudisa ML, Campana C, et al. Evidence-based diagnosis of familial non-X-linked dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001;22:73-81.
- Mestroni L, Milasin J, Vatta M, Pinamonti B, Sinagra B, Rocco C, et al. Genetic factors in dilated cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89:15-20.
- Arbustini E, Morbini P, Pilotto A, Gavazzi A, Tavazzi L. Familial dilated cardiomyopathy: from clinical presentation to molecular genetics. *Eur Heart J* 2000;21:1825-32.
- Arbustini E, Diegoli M, Morbini P, Dal Bello B, Banchieri N, Pilotto A, et al. Prevalence and characteristics of dystrophin defects in adult male patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1760-8.
- Olson TM, Michels VV, Thibodeau SN, Tai YS, Keating MT. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science* 1998;280:750-2.
- Li D, Tapscott T, Gonzalez O, Burch PE, Quinones MA, Zoghbi WA, et al. Desmin mutations responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999;100:461-4.
- Pathak SK, Kukreja PRC, Hess M. Molecular pathology of dilated cardiomyopathies. *Curr Probl Cardiol* 1996;21:99-144.
- Tesson F, Sylvius N, Pilotto A, Dubosq-Bidot L, Peuchmaurd M, Bouchier C, et al. Epidemiology of desmin and cardiac actin gene mutations in a European population of dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000;21:1872-6.
- Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. Missense mutations in the rod domain of lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction system disease. *N Engl J Med* 1999;341:1715-24.
- Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Bacane H, Hammouda E, Merlini L, et al. Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1999;21:285-8.
- Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, Solomon S, Sharma P, McDonough B, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2000;343:1688-96.
- Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, Egeblad H, Bross P, Kruse TA, et al. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999;103:R39-R43.
- Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Roc Tesson F, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative research group of the European human and capital mobility project on familial dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999;20:93-102.
- Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980;62:1054-61.
- Michels VV, Driscoll DJ, Miller FA. Familial aggregation of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1985;55:1232-3.
- Valantine HA, Hunt SA, Fowler MB, Billingham ME, Schroeder JS. Frequency of familial nature of dilated cardiomyopathy and usefulness of cardiac transplantation in this subset. *Am J Cardiol* 1989;63:959-63.
- Mestroni L, Miani D, Di Lenarda A, Silvestri F, Bussani R, Filippi G, et al. Clinical and pathologic study of familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;65:1449-53.
- Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;333: 269-75.
- Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, Schwimmbeck PL, Pöller W, Kandolf R, et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation* 1999;99:889-95.
- Crespo-Leiro MG, Hermida-Prieto M, Pena F, Portela F, Muniz J, Hermida LF, et al. Absence of enteroviral RNA in hearts explanted from patients with dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:134-8.
- Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death. Learning from the past for the future. *Circulation* 1999;99:1091-100.
- Urbano-Márquez A, Estruch R, Navarro-López F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 1989;320:409-15.