

Avances en miocardiopatía dilatada idiopática: del genotipo al fenotipo clínico

Lorenzo Monserrat, Manuel Hermida-Prieto y Alfonso Castro-Beiras

Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.
Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad de A Coruña. España.

La miocardiopatía dilatada idiopática es una enfermedad familiar en un 30-50% de los casos. Hasta el momento se han identificado mutaciones asociadas con esta enfermedad en más de 25 genes diferentes, relacionados con proteínas del citoesqueleto, el sarcómero, las uniones intercelulares, la membrana nuclear, los canales iónicos y las proteínas mitocondriales. Los estudios de correlación entre genotipo y fenotipo muestran que ciertas características clínicas, como la presencia de trastornos de la conducción, miopatía esquelética o hipertrabeculación, pueden orientar hacia la causa genética de la enfermedad. Por otra parte, mutaciones en los mismos genes pueden tener una expresión clínica muy variable y asociarse con diferentes fenotipos, como miocardiopatía hipertrófica, restrictiva, falta de compactación, displasia arritmogénica del ventrículo derecho o miopatía esquelética. Aunque los estudios genéticos no son una práctica habitual en la miocardiopatía dilatada, disponemos ya de conocimientos y tecnología suficiente para comenzar a utilizarlos. Para ello es esencial la colaboración entre investigación básica y clínica. Los médicos responsables del tratamiento de los pacientes con miocardiopatía dilatada deben aproximarse a la genética y participar en la investigación clínica con su propio conocimiento sobre la enfermedad. En esta revisión intentamos proporcionar a los clínicos los conceptos fundamentales para conocer la situación actual de la genética de la miocardiopatía dilatada y comprender su utilidad, sus ventajas y sus limitaciones. La utilidad práctica de la genética es ya una realidad en las miocardiopatías y debemos hacer un esfuerzo para que los pacientes se beneficien del avance en el conocimiento.

Palabras clave: *Miocardiopatía dilatada. Genética. Mutación.*

Progress in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: From Genotype to Clinical Phenotype

In 30–50% of cases, idiopathic dilated cardiomyopathy is a familial disease. To date, mutations associated with the disease have been identified in more than 25 different genes, which are associated with proteins belonging to the cytoskeleton, sarcomeres, intercellular junctions, the nuclear membrane, and ion channels, and with mitochondrial proteins. Studies on correlations between genotype and phenotype have shown that certain clinical characteristics, such as the presence of conduction disturbances, skeletal myopathy, or hypertrabeculation, indicate that the disease may have a genetic origin. On the other hand, mutations in the same genes can have a very variable clinical expression and may be associated with different phenotypes, such as hypertrophic, restrictive, and noncompaction cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular dysplasia, and skeletal myopathy. Although genetic investigations are not carried out routinely for dilated cardiomyopathy, both the knowledge and techniques needed to make use of them are already available. To do so requires a combination of preclinical and clinical research. The physicians responsible for treating patients with dilated cardiomyopathy should familiarize themselves with genetics and participate in clinical research by using their knowledge of the disease. The aim of this review was to provide clinicians with the fundamental concepts needed to gain an insight into current understanding of the genetics of dilated cardiomyopathy and to appreciate its usefulness, value and limitations. The practical application of genetics to cardiomyopathy is already a reality. We should make an effort to ensure that patients benefit from advances in understanding.

Key words: *Dilated Cardiomyopathy. Genetics. Mutation.*

EL CONCEPTO DE MIOCARDIOPATÍA DILATADA IDIOPÁTICA

Las miocardiopatías son enfermedades del músculo cardiaco en las que se producen alteraciones en la estructura y la función del miocardio en ausencia de enfermedad coronaria, hipertensión, valvulopatías o cardiopatías congénitas que expliquen dichas anomalías. Entre las miocardiopatías, la miocardiopatía dilatada (MCD) se define por la presencia de dilatación y disfunción sistólica que afecta al ventrículo izquierdo o a

Lorenzo Monserrat recibe financiación de una ayuda a la investigación de la Fundación Sanofi-Aventis.

Correspondencia: Dr. L. Monserrat Iglesias.
Servicio de Cardiología. CHU Juan Canalejo.
As Xubias, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: lorenzo_monserrat@canalejo.org

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico.
 ARN: ácido ribonucleico.
 CK: creatinincinasa.
 DAVD: displasia arritmogénica de ventrículo derecho.
 ECG: electrocardiograma.
 MCD: miocardiopatía dilatada.
 MCH: miocardiopatía hipertrófica.

ambos ventrículos^{1,2}. Según estas definiciones, la dilatación y la disfunción sistólica secundaria, por ejemplo, a cardiopatía isquémica no se consideraría estrictamente como una miocardiopatía, pero en la práctica, el término *miocardiopatía dilatada* se usa también en estos casos, y se suele utilizar el término *miocardiopatía dilatada idiopática* para definir la MCD primaria. Es importante recordar que el adjetivo *idiopática* es, en realidad, un reflejo de nuestra incapacidad para llegar a un diagnóstico etiológico. En la actualidad, el progreso en el conocimiento de las causas de esta enfermedad y los métodos de diagnóstico, incluidas las técnicas de imagen, el diagnóstico genético y la biología molecular, hace que cada día sea posible identificar en más pacientes las causas específicas de la MCD, por lo que la denominación *idiopática* debería tener, progresivamente, un uso más restringido. Es importante que los médicos que tratan a pacientes con MCD se impliquen en la búsqueda de las causas específicas de la enfermedad, ya que la identificación de la etiología (el diagnóstico preciso) es imprescindible para una buena estratificación pronóstica y un correcto abordaje terapéutico, además de tener implicaciones que van más allá del propio paciente, como veremos más adelante.

LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA ES CON FRECUENCIA UNA ENFERMEDAD FAMILIAR DE CAUSA GENÉTICA

La asociación familiar de la MCD primaria ha sido demostrada en múltiples estudios, y aunque en teoría podría deberse tanto a la presencia de factores genéticos como ambientales comunes a una misma familia, todos los indicios indican que la MCD familiar implica casi siempre la presencia de una causa genética²⁻¹¹. Según los trabajos más recientes, en los que se ha realizado un estudio sistemático de los familiares de pacientes con diagnóstico de MCD idiopática, entre un 25 y un 50% de los casos tienen una presentación familiar²⁻¹¹. En todo caso, estas cifras casi con seguridad infraestiman la prevalencia real de la enfermedad familiar. En los casos con mutaciones de novo, la naturaleza familiar de la enfermedad no se pondrá de manifiesto hasta al menos la siguiente generación. En casos

con herencia recesiva es difícil identificar la naturaleza familiar y genética de la enfermedad, salvo cuando se determina la causa genética específica o cuando hay antecedentes de consanguinidad que hacen sospecharla. Incluso en casos con herencia dominante, el estudio familiar suele centrarse en los descendientes de los sujetos afectados, niños o adultos jóvenes, que pueden ser portadores sanos de la mutación y desarrollar la enfermedad más adelante. En estos casos es importante tener un alto índice de sospecha ante alteraciones aparentemente inocentes, como una ligera dilatación del ventrículo izquierdo, una disminución leve de la función sistólica, alteraciones electrocardiográficas o concentraciones elevadas de creatinincinasa (CK)^{2,9}. Concretamente, cuando se realiza el estudio ecocardiográfico de familiares de pacientes con MCD se deben tener en cuenta la edad, el sexo, la talla y el peso del paciente, y calcular la diferencia entre el diámetro obtenido y el previsto en función de las características del individuo. El diámetro diastólico previsto se puede estimar mediante la fórmula de Henry (diámetro previsto = 45,3 [superficie corporal]^{1/3} - 0,03 [edad] - 7,2)^{2,12}. Mahon et al¹³ mostraron que un 10% de los familiares de pacientes con MCD que presentaban un diámetro telediastólico superior al 112% del previsto con función sistólica normal, o que tenían disfunción sistólica ligera con un diámetro normal, evolucionó a MCD en un seguimiento de 5 años¹³. Es importante recordar que el reconocimiento de la naturaleza familiar de la enfermedad a veces se obtiene cuando se estudia de forma sistemática no sólo a los hermanos y descendientes de los casos índice, sino también a sus padres y abuelos, que pueden presentar manifestaciones más leves o más tardías de la enfermedad. Por último, la MCD familiar también puede estar presente en casos que aparentemente tienen otra causa. Como ejemplo, nosotros hemos identificado MCD familiar en pacientes con diagnóstico previo de MCD etílica, hipertensiva, por miocarditis o periparto⁹. Estos casos pueden ser coincidencias de dos enfermedades concurrentes, pero muy probablemente lo que ocurre es que el alcohol, la hipertensión u otros factores actúan como desencadenantes de la dilatación y la disfunción sistólica en sujetos genéticamente predisuestos^{2,14}.

ESTRATEGIAS HABITUALES EN LA IDENTIFICACIÓN DE LAS CAUSAS GENÉTICAS DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA FAMILIAR, UNA ENFERMEDAD GENÉTICAMENTE HETEROGÉNEA

Las causas genéticas de la MCD familiar son múltiples (tabla 1). La primera prueba de esta heterogeneidad genética es la existencia de diferentes patrones de herencia asociados con la MCD familiar. El patrón observado con más frecuencia es el autosómico domi-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3019641>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3019641>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)