

NUEVA DEFINICION Y CLASIFICACION DE LAS MIOCARDIOPATIAS - BASES GENETICAS Y MOLECULARES

Dra. María del Carmen Padilla Chumacero
Cardióloga

Las Miocardiopatías son un importante y heterogéneo grupo de enfermedades, los esquemas para su clasificación son muchos, sin embargo, muchas clasificaciones ofrecidas en la literatura tienen contradicciones en algún grado. La última clasificación de las Miocardiopatías data de 13 años atrás (1995) auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que reconoce que la disfunción ventricular puede resultar de una falla para corregir la sobrecarga de volumen o la sobrecarga de presión como en la enfermedad valvular o para el control de la HTA, la pérdida del miocardio causada por enfermedad coronaria también lleva a disfunción ventricular severa. Todas estas condiciones son categorizadas como **Miocardiopatías Específicas o secundarias a un proceso externo**

La segunda forma de cardiomiopatías está causada por un **desorden intrínseco del miocardio** y se subdivide en base a su fisiopatología. (tabla 1)

DEFINICION DE MIOCARDIOPATIAS (OMS)

Específicas (secundarias a un proceso externo):

- Cardiomiopatía hipertensiva
- Cardiomiopatía valvular
- Cardiomiopatía isquémica
- Cardiomiopatía secundaria a enfermedad sistémica
- Cardiomiopatía inflamatoria

Intrínsecas al miocardio

- Miocardiopatía dilatada
- Miocardiopatía hipertrófica
- Displasia arritmogénica del ventrículo derecho
- Miocardiopatía obliterativa

Con la identificación de muchas nuevas entidades en la última década, importantes avances en el diagnóstico y un conocimiento más preciso de sus causas, muchas definiciones han quedado desactualizadas dejando la clasificación de la OMS obsoleta en muchos aspectos.

Estas consideraciones dieron la oportunidad de desarrollar una nueva clasificación de la Miocardiopatías, avalada por la Asociación Americana del Corazón (AHA).

Previa a su consideración es preciso recordar algunos aspectos de la estructura molecular del tejido muscular y del sarcómero.

El tejido muscular tiene a su cargo el movimiento del cuerpo y el cambio de tamaño y forma de los órganos internos, se caracteriza por poseer células especializadas dispuestas en haces paralelos, cuya principal función es la contracción.

Dos tipos de **miofilamentos** están asociados a la contracción muscular:

- **finos:** compuestos principalmente por actina, tropomiosina y el complejo troponina, compuesto a su vez, por tres subunidades globulares T, I y C.
- **gruesos:** compuestos por la proteína miosina que contiene dos cadenas pesadas y cuatro cadenas ligeras.

Estos dos tipos de miofilamentos ocupan la mayor parte del volumen del citoplasma.

El tejido muscular se clasifica según el aspecto de las células contráctiles, dada por la organización específica y ordenada de los miofilamentos finos y gruesos, y se reconocen dos tipos:

- Tejido muscular estriado
- Tejido muscular liso, que no tiene estriaciones

Tanto el músculo esquelético como el cardiaco son estriados.

Existen **proteínas accesorias** encargadas del espaciado, fijación y alineamiento preciso de los filamentos gruesos y delgados, constituyen el 25% del total de proteínas, entre algunas de ellas tenemos:

- alfa actinina
- titina
- nebulina
- tropomodulina
- distrofina

CLASIFICACION DE LAS MIOCARDIOPATIAS - AHA.-

La AHA propone una clasificación contemporánea que reconoce la rápida evolución de la genética molecular en cardiología así como la introducción de muchas patologías recientemente descritas, como algo novedoso, incluye las canalopatías como miocardiopatías primarias. (fig. 2)



Fig. 2

MIOCARDIOPATIAS GENETICAS.-

1.- MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA.-

Es una enfermedad cardiaca relativamente común de transmisión autosómica dominante, es causa de muerte súbita en jóvenes incluidos atletas entrenados, el diagnóstico se establece mediante ecocardiografía bidimensional en que se observa hipertrofia ventricular izquierda típicamente asimétrica o eventualmente un patrón difuso o segmentario de engrosamiento de la pared ventricular, sin dilatación en ausencia de una enfermedad sistémica o cardiaca capaz de producir engrosamiento de tal magnitud de la pared. (fig. 3)

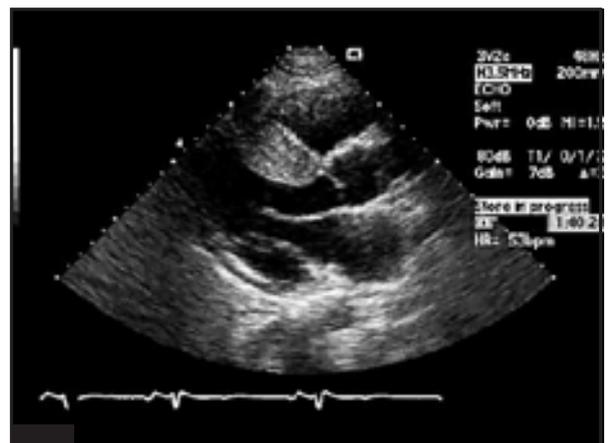


Fig.3

El engrosamiento tiende a obstruir el tracto de salida del ventrículo izquierdo y produce un movimiento sistólico anterior de la válvula mitral. También se describen cambios displásicos de las arterias intramiocárdicas pequeñas que explican la fibrosis observada en el miocardio.

La expresión morfológica vista en histología consiste en haces musculares que han perdido su alineación paralela

Se reconocen 11 mutaciones genéticas de las proteínas miofibrilares, entre los genes identificados con mayor frecuencia se tienen:

- Cadena beta pesada de la miosina (primera identificada)
- Troponina T
- Troponina I

En ciertas familias con mutaciones de la troponina T, la masa ventricular izquierda puede no estar aumentada y el grosor de la pared puede ser normal, sin embargo hay un desarreglo miocítico y riesgo de muerte súbita.

1.- DISPLASIA ARRITMOGENICA DEL VENTRICULO DERECHO (DAVD).- Es una forma de enfermedad muscular cardiaca hereditaria estimada en 1:5000, compromete predominantemente el ventrículo derecho con una pérdida progresiva de miocitos y reemplazo por grasa y tejido fibroso, resultando en alteraciones regionales o segmentarias y globales.

La DAVD tiene un gran espectro clínico, la presentación clínica usual son las taquiarritmias ventriculares, síncope y paro cardiaco, es una causa reconocida de muerte súbita en jóvenes. El diagnóstico no invasivo clínico puede ser confuso y generalmente requiere una evaluación integral de las alteraciones eléctricas, funcionales y anatómicas.

En la mayoría de los casos se ha demostrado una herencia autosómica dominante y se han identificado mutaciones de 4 genes:

- receptor RyR2 de ryanodina, también responsable de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica familiar

- desmoplakina
- plakaphillina 2
- factor de crecimiento de gen beta, que también tiene un rol en la inflamación.

3.- MIOCARDIOPATIA NO COMPACTADA.- La no compactación del miocardio ventricular es una cardiomiopatía congénita recientemente reconocida, caracterizada por una apariencia de una esponja del miocardio ventricular izquierdo.

La no compactación compromete predominantemente la porción apical de la cámara ventricular izquierda con recesos intertrabeculares profundos (sinusoides) en comunicación con la cavidad ventricular, resultante de una detención de la embriogénesis normal. Puede ser un hallazgo aislado o estar asociado con otras anomalías cardiacas congénitas. (fig. 4)

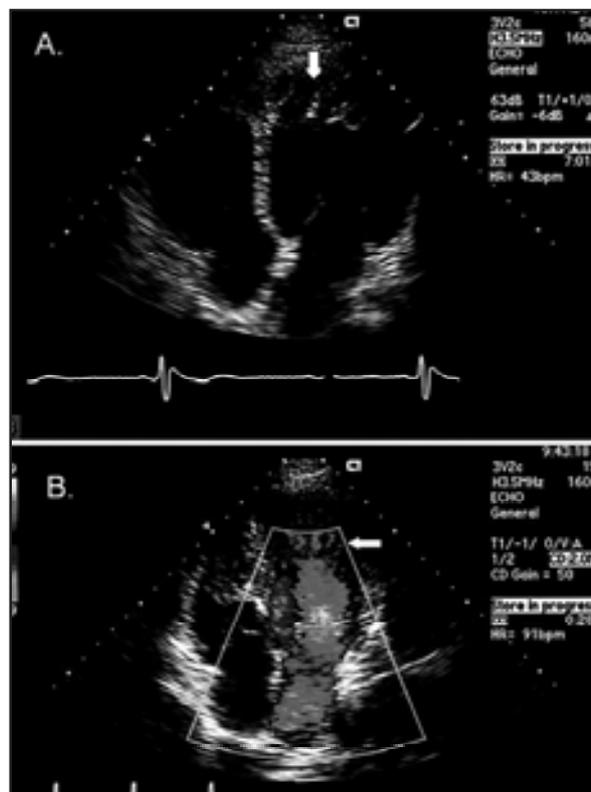


Fig. 4

La historia natural puede incluir disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y falla cardiaca, tromboembolias, arritmias, muerte súbita y diversas formas de remodelamiento.

Se han descrito mutaciones mitocondriales relacionadas con el cromosoma X, que incluyen la tafazzina, si se asocia a enfermedades cardiacas congénitas, se han demostrado ser resultantes de mutaciones del gen de la alfa-dystrobrevina y transcripción del factor NKX2.5

CANALOPATIAS IONICAS.- Existe una creciente lista de arritmias genéticas o adquiridas, no comunes, causadas por mutaciones de los genes que codifican proteínas defectuosas de los canales iónicos.

Estas alteraciones de los canales iónicos incluyen el síndrome de QT largo, síndrome de QT corto, síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica.

El diagnóstico clínico puede realizarse por identificación del fenotipo de la enfermedad en un ECG standard de doce derivaciones, muchos de estos casos fueron previamente clasificados como FV idiopática.

MIOCARDIOPATIAS MIXTAS

1.- MIOCARDIOPATIA DILATADA.- Las formas dilatadas de miocardiopatías son una forma irreversible de enfermedad del músculo cardiaco, están caracterizadas por un agrandamiento de la cámara ventricular y disfunción sistólica con un grosor parietal ventricular normal, el diagnóstico se realiza usualmente mediante ecocardiografía 2D. (fig. 5)

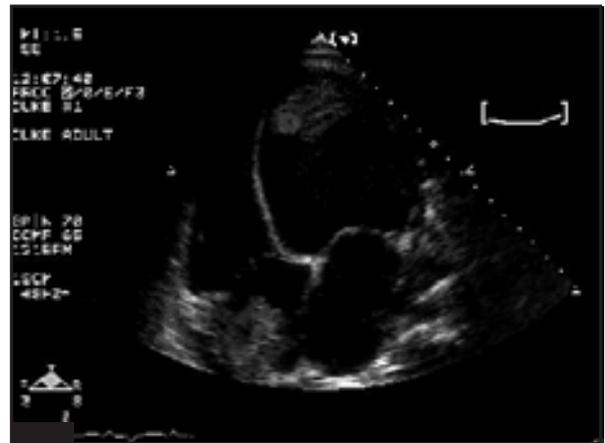


Fig.5

Las **causas primarias** de miocardiopatía dilatada pueden ser: agentes infecciosos, particularmente virus (coxsackie virus, adenovirus, parvovirus, HIV); bacterias; hongos; micobacterias y parásitos (enfermedad de Chagas resultante de una infección por *Tripanosoma cruzi*); otras causas incluyen toxinas, consumo excesivo de alcohol, agentes quimioterápicos (antraciclinas), metales, enfermedades sistémicas y autoinmunes, feocromocitoma, enfermedades neuromusculares (distrofias musculares como la de Duchenne/Becker y Emery Dreifuss), y alteraciones mitocondriales, metabólicas, endócrinas y nutricionales.

Cerca del 20-35% de las miocardiopatías dilatadas han sido reportadas como **familiares o genéticas**, aunque con penetrancia incompleta y edad-dependiente de la mutación genética.

Aunque genéticamente heterogénea, la modalidad predominante de herencia es autosómica dominante, entre los genes mutados tenemos: alfa actina cardiaca, alta tropomiosina, troponina cardiaca T, I y C, cadena pesada alfa y beta de la miosina, proteína C unida a miosina.

2.- MIOCARDIOPATIA NO HIPERTRÓFICA, RESTRICTIVA PRIMARIA.- Se define como una forma rara de enfermedad del músculo cardiaco causa de falla cardiaca que se caracteriza por un volumen normal o disminuido de ambos ventrículos asociado a agrandamiento biauricular, espesor parietal normal y válvulas normales, el llenado ventricular está disminuido con fisiología restrictiva y la función sistólica es normal o casi normal. Se han descrito formas esporádicas familiares, en una familia, la mutación de la troponina I era responsable de miocardiopatía restrictiva asociada a hipertrofia.

MIOCARDIOPATIAS ADQUIRIDAS

1.- MIOCARDITIS O MIOCARDIOPATIA INFLAMATORIA.- La miocarditis es un proceso inflamatorio agudo o crónico producido por una gran variedad de toxinas y drogas (cocaína); agentes infecciosos más frecuentemente virus, bacterias, hongos y parásitos, reacciones de hipersensibilidad a drogas tales como antibióticos, sulfonamidas, anticonvulsivantes y antiinflamatorios. La fibrosis endomiocárdica es una cardiomiopatía dilatada en niños e infantes y es consecuencia a una miocarditis viral in utero.

La miocarditis típicamente se caracteriza por un infiltrado celular inflamatorio que produce edema intersticial y necrosis miocítica focal que finalmente es reemplazada por fibrosis, este proceso patológico crea un sustrato eléctrico inestable que predispone al desarrollo de arritmias ventriculares y culmina con dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo.

2.- MIOCARDIOPATIA DE STRESS.- La miocardiopatía de stress fue primeramente reportada en Japón como "Tako Tsubo", es una entidad clínica recientemente descrita caracterizada por

una disfunción ventricular izquierda aguda y rápidamente reversible en ausencia de enfermedad aterosclerótica conocida, desencadenada por un stress profundo, afecta con preferencia a mujeres y compromete la porción distal de la cámara ventricular izquierda (apical ballooning) con los segmentos basales hipercontráctiles.

Aunque en su presentación simula un infarto con elevación del segmento ST-T, la evolución es favorable con la terapia médica apropiada.

3.- OTRAS MIOCARDIOPATIAS ADQUIRIDAS.

Una forma de miocardiopatía dilatada con disfunción contráctil ventricular izquierda reversible, no bien reconocida, ocurre secundariamente a periodos prolongados de taquicardia supraventricular o ventricular, la disfunción sistólica se normaliza sin deterioro residual cuando cesa la taquicardia.

La miocardiopatía periparto es una forma de disfunción sistólica ventricular izquierda rara y la falla cardiaca es de causa desconocida, y puede afectar adversamente el estrés del embarazo. La miocardiopatía dilatada asociada a consumo excesivo de alcohol es también potencialmente reversible cuando cesa el consumo de alcohol.

CONCLUSIONES

Las investigaciones recientes han comenzado a identificar anomalías moleculares que son la base de diferentes enfermedades, el estudio de las mutaciones genéticas ha brindado un nuevo modelo en la fisiopatología de las enfermedades cardiacas, emergen nuevas evidencias de complejas interacciones entre genes y genes y factores ambientales que se constituyen en la causa de muchas enfermedades cardiacas.

BIBLIOGRAFIA

Davies M.J. The Cardiomyopathies: an overview. *Heart* 2000; 83: 469-474
Maron B.J., Towbin J.A., Thiene C., et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *AHA Scientific Statements. Circulation* 2006; 113: 1807-1816

Nimura H. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1248-57

Kamisago M. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 343: 1688-96
Chen J. and Chien K. Complexity in simplicity: Monogenic disorders and complex cardiomyopathies. *The Journal of Clinical Investigation*. 1999; Volume 103 Number 11 1483-1485

Weiford B., Barao V., Mulhern K. Noncompaction of the Ventricular Myocardium. *Circulation* 2004; 109: 2965-2971

Consensus Document. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document of Hypertrophic cardiomyopathy