

Cardiomiopatía dilatada, enfoque en nuevas mutaciones del gen LAMP2 y sus manifestaciones clínicas, un reporte de caso

Palabras clave: Cardiopatía dilatada, variante genética, LAMP2, enfermedad de Danon

Introducción

Las cardiomiopatías dilatadas son un grupo de desórdenes heterogéneos del miocardio, que se caracterizan por dilatación ventricular y depresión en la contractilidad, en ausencia de condiciones de carga anormales; siendo una de sus complicaciones más frecuentes la falla cardíaca y muerte cardíaca súbita(1), su prevalencia se estima entre 1 y 2500 individuos, mientras que su incidencia se encuentra en 7 por cada 100000 personas, siendo los hombres más frecuentemente afectados que las mujeres, en una relación 3:1(2)

Pacientes en quienes se ha descartado causas frecuentes de la enfermedad, se estima que el origen genético se encuentra entre el 25% y 50% de los casos, siendo la mutación dominante asociada al locus Xq24 del gen que codifica la proteína de transporte Lysosome-associated membrane protein 2 (LAMP2) y sus tres isoformas, una de las formas de cardiomiopatía más severa y progresiva; habiéndose reportado más de 60 mutaciones en los últimos años.(3)

El déficit de esta proteína, miembro de la familia de las glucoproteínas de membrana, componente importante en la función, mantenimiento y adhesión lisosomal, condiciona la presencia de vacuolas que contienen material autofágico dentro del cardiomiocito(2), incluyendo la alteración de las vías de degradación de glucógeno, convirtiéndose en una enfermedad de depósito sistémico del mismo.

Una consecuencia demostrada de cardiomiopatía asociada a esta mutación es conocida como enfermedad de Danon, patología descrita por primera vez en 1981 y cuya prevalencia aun es desconocida, pero cada día mas diagnosticada gracias a la sospecha clínica y confirmación genética; su diagnóstico clínico requiere la presencia de una triada clásica consistentes en miocardiopatía hipertrófica o dilatada, miopatía esquelética y grados variables de discapacidad intelectual.(4)

Sin embargo, dado la heterogeneidad de la mutación en LAMP2, nuevos fenotipos se vienen presentado y la confirmación diagnóstica en base a los estudios genéticos nos permite empezar a conocer el comportamiento epidemiológico y clínico de la enfermedad, motivo de la presentación del caso de nuestro paciente cuya única manifestación es la presencia de miocardiopatía dilatada severa.

Reporte de caso

Se trata de un paciente masculino de 53 años de edad, con historia de miocardiopatía dilatada y disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo, diagnosticado en el año 2019, de etiología en su momento no específica; sin otros antecedentes de importancia.

Paciente quien ingresa por contexto diferente a enfermedad cardíaca, en plan de manejo quirúrgico por fractura bimalleolar de pierna izquierda de origen traumático a quien en valoración pre quirúrgica se documenta antecedente de dos meses de evolución consistente en disnea clase II-III/IV de la New York Heart Association (NYHA), asociado a edema bilateral de miembros inferiores, estudios previos electrocardiograma con patrón de bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH), ecocardiograma que

evidenciaba severa dilatación de cavidades izquierdas, disfunción sistólica severa, insuficiencia mitral moderada a severa, fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) en 18%, patología para la cual venía recibiendo manejo farmacológico con IECA, betabloqueador y diurético de asa.

Inicialmente se considera descartar etiologías isquémica e infecciosa a considerar enfermedad de Chagas, como causas más probables; dado presencia de BRIHH se realiza holter 24 horas en búsqueda de arritmias asociadas, este se reporta en ritmo sinusal, BRIHH, extrasístoles ventriculares monomorfas aisladas, no pausas anormales; se procede a realizar ecocardiograma estrés con dobutamina que reporta hipocinesia moderada del septum anterior, pared anterior y casquete apical, ventrículo izquierdo severamente dilatado. FEVI 22%, submaximo al 85%, positivo para la inducción de isquemia; motivo por el cual se realiza arteriografía de arterias coronarias sin identificar lesiones angiográficas significativas.

Resonancia nuclear magnética cardiaca que evidencia cardiopatía dilatada con signos cicatrizales y realce tardío subendocárdico en gran parte de las paredes ventriculares no típicos de distribución coronaria con severa disfunción sistólica del ventrículo izquierdo severamente dilatado y disfunción sistólica leve del ventrículo derecho, en las secuencias de T2W no demuestran signos definidos de edema localizado.

Con estos hallazgos se sugieren como causas probables enfermedades infiltrativas e infecciosas, dada la estabilidad clínica del paciente se considera continuar tratamiento y estudios ambulatorios, se solicitaron anticuerpos IgM e IgG, antígeno para Chagas con reporte posterior negativo y panel genético para miocardiopatías hipertróficas.

Paciente quien a pesar de manejo optimo, refiere mayor compromiso de clase funcional NYHA III/IV y dadas las características de la enfermedad, es llevado a terapia con cardiodesfibrilador implantable más resincronizador, se optimiza terapia farmacológica, con mejoría de los síntomas, continuando actualmente en seguimiento clínico.

Llama la atención estudio genético, el cual descarta enfermedad de Fabry, sin embargo, presenta variante en hemizigosis en el gen LAMP2, descrita como NM_002294.2(LAMP2):c.1091C>T;P(Thr364I1e) de significado incierto, asociado a enfermedad de Danon (OMIM:300257), de herencia ligada al X dominante.

Motivo por el cual se considera en el paciente la presencia de una mutación en el gen LAMP2, y su cardiomiopatía severa como expresión fenotípica de la misma, estudio genético materno confirma la filiación

Discusión

la cardiomiopatía dilatada es definida por la presencia de dilatación, adelgazamiento de la pared y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o biventricular, en la ausencia de condiciones de carga anormal o enfermedad cardiaca subyacente(5), estudios recientes determinan que cerca del 60% podrían ser de origen hereditario, con patrones autosómico dominante, recesivo o asociado al cromosoma X, otro gran porcentaje aún se mantienen sin una etiología establecida o son denominadas idiopáticas, sin embargo, el avance en el diagnostico genético ha permitido identificar cerca de 400 variantes patógenas en aproximadamente 60 genes, relacionados con esta enfermedad.(1)

La prevalencia de la enfermedad aun no es clara, estudios previos sugieren 1 en 2500 personas, con una incidencia de 7 por cada

100000 personas, con afección mucho más frecuente en hombres que mujeres, con relación 3:1(2); manifestándose clínicamente entre la segunda y tercera década de la vida, lo cual la ha convertido en una causa importante de falla cardíaca y muerte súbita, siendo la indicación de trasplante cardíaco en más de la mitad de los casos en niños y adultos en el mundo; alcanzando una mortalidad anual de hasta 10000 casos en estados unidos.

La reducción de la proteína LAMP2 interrumpe el tráfico intracitoplasmático y conduce a la acumulación de material autofágico y, a menudo, de glucógeno en las células del músculo esquelético y cardíaco por un mecanismo que aún no se comprende; sin embargo también es importante considerar la existencia de influencias genéticas aun no probadas, como la presencia de genes modificadores, que impactan sobre la expresión fenotípica de las mutaciones LAMP2 y que contribuyen a la variación fenotípica de la enfermedad de Danon.(6)

El pronóstico de esta cardiomiopatía mediada por mutaciones de LAMP2 es malo y más aún cuando el inicio de la enfermedad se presenta durante la adolescencia, ya que la progresión rápida hacia la insuficiencia cardíaca en la edad adulta a menudo resulta en la muerte.(5)

Conclusión.

La identificación de la variante genética de la proteína LAMP2 de significado incierto en nuestro paciente con evolución hacia falla cardíaca severa, deja en claro la importancia de ampliar el diagnostico desde el punto de vista genético e instaurar las mejores opciones terapéuticas posible, así como identificar la relación filial que se puede encontrar en una gran cantidad de casos.

Bibliografía

1. Muhammad E, Levitas A, Singh SR, Braiman A, Ofir R, Etzion S, et al. PLEKHM2 mutation leads to abnormal localization of lysosomes, impaired autophagy flux and associates with recessive dilated cardiomyopathy and left ventricular noncompaction. Vol. 24, Human Molecular Genetics. 2015. 7227–7240 p.
2. Pérez-Serra A, Toro R, Sarquella-Brugada G, de Gonzalo-Calvo D, Cesar S, Carro E, et al. Genetic basis of dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2016;224:461–72.
3. Cheng Z, Fang Q. Danon disease: Focusing on heart. J Hum Genet. 2012;57(7):407–10.
4. D'souza RS, Levandowski C, Slavov D, Graw SL, Allen LA, Adler E, et al. Danon disease clinical features, evaluation, and management. Circ Hear Fail. 2014;7(5):843–9.
5. Peña-Peña ML, Monserrat L. Risk Stratification in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. The Role of Genetic Testing. Rev Esp Cardiol. 2019;72(4):333–40.
6. Gourzi P, Pantou MP, Gkouziouta A, Kaklamanis L, Tsiapras D, Zygouri C, et al. A new phenotype of severe dilated cardiomyopathy associated with a mutation in the LAMP2 gene previously known to cause hypertrophic cardiomyopathy in the context of Danon disease. Eur J Med Genet. 2019;62(1):77–80.