



MIOCARDIOPATÍA DILATADA FAMILIAR

MIOCARDIOPATÍA DILATADA FAMILIAR

Autor: Dr. Anibal Cruz

E-mail: Anicrug.cg@gmail.com. Telf: 1138101269.

Post grado de cardiología clínica;

Tutor: Dr. Rubén Mayer

E-mail: Mayerr@intramed.net

Especialista en Cardiología

RESUMEN

Objetivo: Prevalencia de Miocardiopatía Dilatada Familiar. **Materiales y Métodos:** Casos clínicos de pacientes que acuden al centro hospitalario con miocardiopatía dilatada familiar, con antecedentes del mismo y fueron hallazgos casuales durante su hospitalización, se diseñó un instrumento utilizando diversos indicadores tales como: edad, sexo, antecedentes familiares, antecedentes personales, estudios de imagen, laboratorios de ingreso y durante su evolución clínica además de control posterior al egreso. **Resultados:** luego de la estadía hospitalaria del paciente con Miocardiopatía Dilatada Familiar, se realiza valoración a las tres semanas de su egreso, encontrando sin signos de congestión al examen físico (IY-, RHY-, no R3, no rales no edemas, valsalva(+), Peso 80 Kg // evaluación conjunta con Nutrición (paciente adherente a medicación y a planilla de alimentación). **Conclusiones:** Los resultados del trabajo permiten concluir que el espectro genético de la MCD familiar es heterogéneo e involucra múltiples genes. La tecnología, más la evaluación familiar detallada, permiten la identificación de la mutación causal en la mayoría de los casos de MCD familiar. Para determinar la patogenicidad de las variantes genéticas encontradas, es fundamental la interpretación cuidadosa de los resultados genéticos y la realización de un estudio familiar exhaustivo. La frecuencia exacta es desconocida debido a que resulta indistinguible de las formas no familiares. Además es posible que muchos de los casos considerados como esporádicos correspondan a formas familiares con una penetrancia escasa o mutaciones de novo. Se han descrito numerosos patrones de herencia y diferentes anomalías en los genes codificadores de proteínas estructurales del aparato contráctil de los miocitos.

Palabras Clave: Miocardiopatía Dilatada Familiar, Genes, Rales, Miocitos

INDICE

	Págs.
PORTADA	I
RESUMEN	II
ÍNDICE	III
INTRODUCCIÓN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	7
Definición de Miocardiopatía Dilatada Familiar	7
Prevalencia de la MCD familiar.....	7
Fisiopatología.....	11
Historia Clínica.....	11
Examen Físico.....	12
Electrocardiograma.....	13
Radiografía de Tórax.....	14
Cateterización Cardíaca.....	14
Resonancia Magnética.....	16
Causa Genética.....	16
Estrategias Habituales en la Identificación de las Causas Genéticas.....	18
Correlación Genotipo-Fenotipo.....	19
Miocardiopatía dilatada con trastornos de la conducción.....	21
Miocardiopatía asociada con miopatía esquelética o distrofia muscular.....	23
Miocardiopatía dilatada asociada con trastornos del sistema nervioso central o enfermedad multisistémica.....	24
Miocardiopatía dilatada con hipertrabeculación del ventrículo izquierdo o miocardiopatía no compactada.....	25
Miocardiopatía dilatada con elevada incidencia de muerte súbita familiar.....	26
Miocardiopatía Con Afectación Importante De Ventrículo Derecho.....	27
Miocardiopatía Dilatada Y Hemocromatosis Hereditaria.....	27
Mutaciones En Un Mismo Gen.....	29
Enfermedad Del Sistema De Conducción Y Mcd Familiar.....	30
Infecciones Víricas, Miocarditis Y Mcd Familiar.....	31
Diagnóstico y Prevalencia.....	33
Aplicación Clínica de la Investigación Básica.....	42

Presentación de Caso Clínico.....	44
Discusión.....	51
Conclusiones.....	54
Bibliografía.....	56

Índice de Tablas

Tabla N° 1.....	10
Tabla N° 2.....	38
Tabla N° 3.....	47

Índice de Figuras

Figura N° 1.....	44
Figura N° 2.....	45
Figura N° 3.....	46
Figura N° 4.....	47
Figura N° 5.....	48
Figura N° 6.....	49

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía 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 congestiva y muerte prematura por fallo cardíaco o arritmias. Tiene una elevada mortalidad y en este país constituye la segunda causa más frecuente de trasplante cardíaco tras la cardiopatía isquémica. 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 (4-10).

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 creatincinasa (CK).

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 = $45,3 [\text{superficie corporal}]^{1/3} 0,03 [\text{edad}] 7,2$).

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 estudiado 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 este país.

MARCO TEÓRICO:

Definición de Miocardiopatía Dilatada 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. Se considera que existe «posible miocardiopatía dilatada familiar» cuando ningún familiar cumple criterios de MCD pero existe alguno con crecimiento ventricular izquierdo (CVI) en el ecocardiograma.

El diagnóstico de MCD se realiza de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). 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 = $45,3 [superficie\ corporal]^{1/3} - 0,03[edad] - 7,2$) (23).

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. 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%. 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%.

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 al⁸, 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, 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. (14)

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. Los mismos autores llaman la atención sobre el diagnóstico de 36 casos de MCD nuevos en su estudio de los familiares. (51)

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 al¹⁰, tras excluir los casos con MCD ligada a X, estudiaron a 104 familias, donde resultó una prevalencia de enfermedad familiar del 24%. Baig et al⁷ 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 en la Figura 1, 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.

Dominant Inheritance

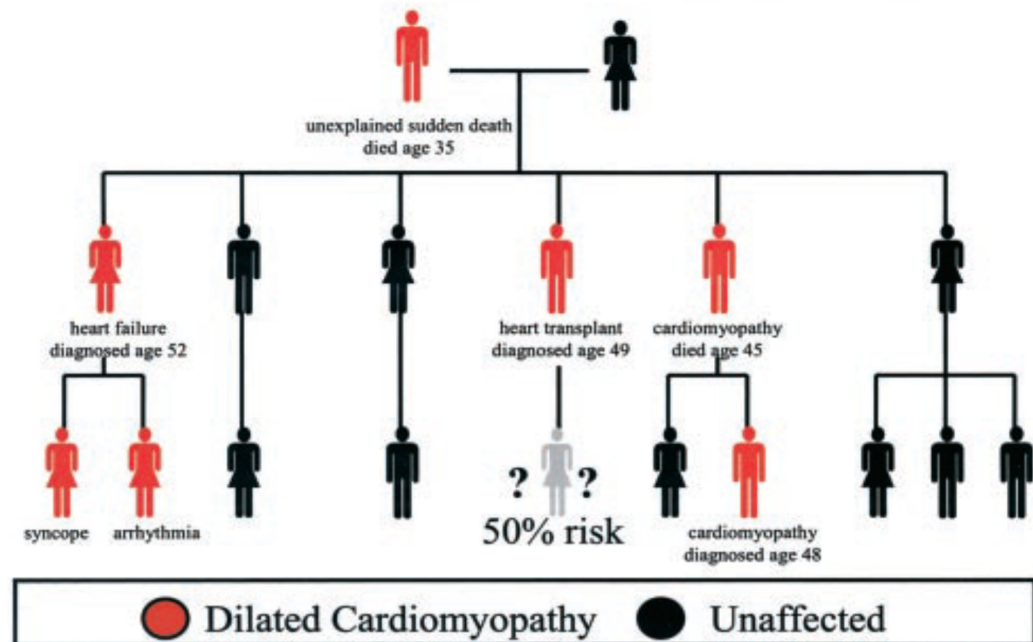


Tabla N° 1: Prevalencia de la Miocardiopatía Dilatada Familiar (42)

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. (2)

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 MCD7. 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. (4)

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 subestimada, ya que en muchas ocasiones existen antecedentes de cardiopatía en la familia que no se han 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 aX, 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. (24)

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.

FISIOPATOLOGÍA

El corazón adquiere forma globular, con dilatación de las cavidades, engrosamiento endocárdico difuso y posible formación de trombos en su interior. No hay una lesión específica, sino que el daño miocárdico es generalizado, con remodelado ventricular. Los cardiomiocitos o células contráctiles, que constituyen un tercio del total de las células miocárdicas, presentan muerte por apoptosis o necrosis e hipertrofia compensadora.

Las otras células miocárdicas, como fibroblastos, células de músculo liso vascular y células endoteliales, que, a diferencia de los cardiomiocitos, mantienen la capacidad de proliferar, se multiplican. Además, la matriz extracelular, constituida por proteínas del tejido conectivo y responsable de la arquitectura cardíaca y del alineamiento de los miocitos, también presenta una alteración del colágeno, con fibrosis intersticial.

Todos estos procesos, como decíamos, causan un remodelado patológico del corazón, caracterizado por aumento de la masa miocárdica, dilatación ventricular y grosor normal o reducido de las paredes ventriculares.

HISTORIA CLÍNICA

Los pacientes con MCD desarrollan síntomas de acuerdo con el grado de disfunción cardíaca. El inicio de los síntomas suele ser gradual, salvo en el caso de la miocarditis aguda. Los síntomas más comunes en los niños mayores son ahogo e intolerancia al ejercicio y están relacionados con el bajo gasto cardíaco y el edema

pulmonar. En casos severos puede presentarse un edema pulmonar fulminante. En niños menores, sobre todo lactantes, los síntomas son más vagos.

Se presentan con taquipnea, disnea, irritabilidad y dificultad para la alimentación. Además, debemos investigar antecedentes y síntomas adicionales que se relacionen con alguna de las posibles causas, como son una infección viral reciente, o signos de enfermedad reumática o enfermedad de Kawasaki. Una historia de sequedad de piel y edema periférico puede indicar hipotiroidismo. Una historia clínica familiar cuidadosa es fundamental para identificar las formas familiares de MCD. Igualmente se debe investigar la exposición a tóxicos cardiacos, especialmente quimioterapia previa, así como las cirugías cardiacas previas o taquiarritmias. No debemos olvidar los viajes a zonas endémicas de tripanosomiasis y enfermedad de Lyme.

EXAMEN FÍSICO

Las manifestaciones clínicas de la MCD son las mismas que caracterizan a la insuficiencia cardiaca de cualquier etiología: bajo gasto cardiaco, retención de líquidos y aumento de vasoconstricción periférica por activación neurohormonal para mantener una adecuada presión de perfusión. Los pacientes suelen presentar irritabilidad, sudoración, taquipnea y taquicardia.

El quejido es un mecanismo compensatorio que busca aumentar la presión de la vía aérea al final de la espiración, en un intento de evitar el colapso alveolar ocasionado por el edema pulmonar. A menudo hay un aumento del trabajo respiratorio, detectable por el reclutamiento de los músculos accesorios. Los niños mayores pueden presentar ortopnea. Las sibilancias son comunes, y es característico que estos pacientes no respondan al tratamiento con beta agonistas. Incluso el uso de estos fármacos puede ser deletéreo por su capacidad arritmogénica.

El paciente puede estar febril por una infección aguda, lo que exacerbaría los síntomas que fueran sutiles. Puede existir hipotensión por gasto cardiaco inadecuado, y es constante la presencia de taquicardia. La saturación de oxígeno se mantiene normal, salvo en casos severos de edema pulmonar.

La palpación del precordio muestra un impulso apical desplazado hacia abajo y ala izquierda. Observaremos el latido sostenido sobre el esternón si existe hipertensión pulmonar, en cuyo caso auscultaríamos un refuerzo del segundo tono. Es frecuente oír un ruido de galope. Si los tonos cardiacos están apagados, habrá que descartar derrame pericárdico.

La distensión venosa yugular existe, pero es difícil de apreciar en lactantes, debido a que su cuello es corto. Podemos oír un soplo de regurgitación mitral. Es frecuente la distensión abdominal con hepatomegalia y ocasionalmente ascitis. Los edemas pretibiales, poco frecuentes en la infancia, pueden presentarse en niños mayores. Las extremidades estarán frías y mal perfundidas por vasoconstricción, con tiempo de relleno capilar aumentado.

ELECTROCARDIOGRAMA

Hay taquicardia sinusal. Otras taquiarritmias (taquicardia supraventricular o taquicardia ventricular) hay que tratarlas enérgicamente, pues son mal toleradas, e incluso pueden ser la causa de la miocardiopatía. Puede existir una disminución del voltaje de ondas R. Veremos signos de crecimiento ventricular izquierdo, con aumento de los potenciales en derivaciones precordiales izquierdas. A menudo hay anomalías no específicas del ST y la onda T. La presencia de ondas Q profundas en DI y aVL podría sugerir un origen anómalo de la arteria coronaria izquierda del tronco de la arteria pulmonar (ALCAPA).

Un registro ambulatorio Holter puede ayudar a descubrir una arritmia como causa de la miocardiopatía, como la taquicardia permanente recíproca de la unión.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Siluetta cardiaca aumentada por dilatación auricular y ventricular. La dilatación auricular izquierda puede provocar elevación del bronquio principal izquierdo, con aumento del ángulo de la carina. La congestión venosa pulmonar y el edema pulmonar suelen ser evidentes, y puede existir derrame pleural.

CATETERIZACIÓN CARDIACA

Indicaciones para ésta son el estudio de la anatomía coronaria y la biopsia endomiocárdica. La presencia de trombos en el VI es una contraindicación relativa para este estudio. Se debe optimizar previamente el tratamiento con monitorización meticulosa durante todo el tiempo. La manipulación de los catéteres puede ocasionar arritmias, por lo que se debe estar preparado para el manejo de emergencias. Se realizará un estudio hemodinámico completo y una aortografía. A veces se necesitará coronariografía selectiva.

La biopsia endomiocárdica puede ser útil para determinar la causa de la miocardiopatía, aunque el riesgo de perforación que comporta y el hecho de que la afectación sea parcheada y pueda dar falsos negativos hacen que su uso no sea uniforme.

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

Está emergiendo como prueba diagnóstica en cardiología. Es incruenta y es más sensible en el diagnóstico de afectación miocárdica que la ecografía. Puede distinguir el edema, lo que apuntaría hacia una causa inflamatoria. La resonancia contrastada con gadolinio define bien las áreas de necrosis y fibrosis, subendocárdicas cuando la causa es isquémica, e intramiocárdicas o subepicárdicas si es por otra causa, como la miocarditis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Identificar la etiología de la MCD es crucial, puesto que en ciertos casos la causa subyacente es reversible y tratable. Lamentablemente sólo se consigue un diagnóstico etiológico en el 30% de los casos.

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 genética. 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 familiar.

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 creatincinasa (CK).

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 = $45,3 [\text{superficie corporal}]^{1/3} 0,03 [\text{edad}] 7,2$).

Mahon et al mostraron que un 10% de los familiares de pacientes con MCD que presentaban un diámetro telediastólico superior al 12% 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 predispuestos.

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 dominante, pero hay familias con herencia autosómica recesiva, ligada a X (los varones presentan la enfermedad y todas sus hijas son portadoras sanas), o con herencia matrilineal (sólo las mujeres transmiten la enfermedad). La segunda prueba de la heterogeneidad genética de la MCD familiar la proporcionaron los estudios mediante análisis de ligamiento.

En estos estudios se analiza, en familias grandes con un número suficiente de sujetos afectados y sanos en varias generaciones, la relación entre la herencia de marcadores genéticos polimórficos (que presentan variación frecuente en la población) distribuidos a lo largo del genoma y la presencia de la enfermedad, con lo que es posible localizar la región cromosómica en la que reside la mutación causante. Mediante estos estudios se han identificado diferentes loci asociados con la MCD familiar.

El paso siguiente consiste en intentar identificar dentro de estas regiones el gen y la mutación causantes. Pero no es frecuente que se disponga de familias con un número suficiente de afectados y sanos para realizar análisis de ligamiento o para

llegar a sus últimas consecuencias. En estos casos, para identificar la causa genética de la enfermedad se recurre a la estrategia del estudio de los genes candidatos.

Consiste en el análisis directo de los genes que se cree que podrían estar relacionados con la enfermedad, incluidos los genes previamente asociados con la MCD en estudios en humanos y animales, genes que codifican proteínas que intervienen en vías de señalización o metabólicas relacionadas con la fisiopatología de la MCD, o genes que se identifican dentro de loci previamente implicados en la MCD.

Cuando mediante estas técnicas llegamos a detectar una variante genética sospechosa en uno o varios sujetos afectados, se necesitan ciertos requisitos para que podamos considerarla como una mutación causal: esta mutación debe estar ausente en la población normal, debe consagrarse con la enfermedad en la familia del sujeto o sujetos afectados, debe afectar a regiones o aminoácidos conservados en la escala filogenética y, si es posible, el efecto de la mutación debe confirmarse en modelos celulares o animales y en otras familias.

Aunque no siempre es posible cumplir todos estos requisitos, su existencia sirve para evaluar el grado de certeza de la asociación de un determinado genotipo con la enfermedad. Mediante estas técnicas, se han descrito mutaciones causantes de MCD familiar en un número importante de genes implicados en diferentes funciones celulares que resumimos en la tabla 1.

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA FAMILIAR

El interés de los clínicos en la genética de las miocardiopatías, y en concreto en la MCD familiar, estriba en su posible utilidad en el diagnóstico, la valoración pronóstica y la elección del tratamiento. El camino de la genética desde la

investigación básica a la utilización clínica se ha de recorrer mediante una serie de pasos que llevan desde la identificación del gen y la mutación causal en una familia o un paciente concreto, hasta el conocimiento de las consecuencias clínicas de las diferentes mutaciones en cualquier portador.

La identificación de una mutación no tendrá utilidad práctica si no se realiza una buena caracterización clínica de los afectados y un estudio familiar completo. Por otra parte, el tratamiento clínico de los pacientes con MCD debería incluir siempre el estudio familiar y en los próximos años se deben implementar mecanismos para llegar a un diagnóstico etiológico en el mayor número de pacientes posible, incluido el diagnóstico genético. La elaboración de un árbol familiar, la recogida de muestras para el estudio genético (previo consentimiento informado) y su análisis adecuado deben convertirse en procedimientos sistemáticos en los pacientes con MCD.

Frecuentemente, los familiares de pacientes con miocardiopatías o muerte súbita acudieron para la realización de un estudio genético después de que hubieran fallecido varios miembros afectados de la familia, sin que se recogiera ninguna muestra; la posibilidad de identificar la causa de la enfermedad es limitada en estas familias, ya que el estudio genético debe centrarse en los sujetos que con certeza tienen la enfermedad.

En este sentido, los estudios genéticos en pacientes con MCD deben ser considerados tan importantes como la realización de autopsias, fundamentales en el progreso del conocimiento médico y un criterio de calidad en la asistencia. Pero, además, el estudio genético puede proporcionar datos importantes para el tratamiento del paciente en el que se llega a un diagnóstico. Para que esto sea así, necesitamos información clínica precisa y abundante de muchos portadores de diferentes familias con cada una de las mutaciones identificadas.

Este objetivo es difícil de cumplir si no se publican datos sobre mutaciones que hayan sido descritas previamente, y si las publicaciones se limitan a presentar series de casos con diferentes mutaciones sin una caracterización fenotípica detallada. Necesitamos una mayor investigación, generalizar el diagnóstico genético y la creación de registros que incluyan datos genéticos y clínicos. De todos modos, hay suficiente información para que podamos percibir los beneficios de una estrategia sistemática de diagnóstico genético apoyada por una buena caracterización fenotípica. En este camino bidireccional que une genotipo y fenotipo, con los conocimientos disponibles hasta el momento, pueden darse diversas situaciones que comentamos a continuación.

Algunos fenotipos orientan en la identificación de causas genéticas específicas (del fenotipo al genotipo)

Entre las limitaciones del diagnóstico genético en la MCD destaca el gran número de genes susceptibles de estudio, cada uno de los cuales es causante de un número limitado de casos. Con la tecnología actual, el coste de un estudio sistemático de todos los posibles genes candidatos en cada paciente es inviable. Por ello, la identificación de marcadores fenotípicos que nos orienten en el estudio genético es importante. El estudio genético es mucho más rentable cuando se orienta en función de marcadores como los que se presentan a continuación.

Miocardopatía dilatada con trastornos de la conducción

Los trastornos de conducción, incluidos los diversos grados de bloqueo auriculoventricular y bloqueos de rama son relativamente frecuentes en formas avanzadas de MCD. Estudios recientes demuestran que la presencia de alteraciones de la conducción en pacientes con MCD, especialmente cuando ésta tiene presentación familiar, debe hacernos sospechar el diagnóstico de MCD secundaria a mutaciones en el gen de la lamina A/C (LMNA).

Aproximadamente un 30% de los pacientes con MCD familiar con antecedentes personales o familiares de trastornos de la conducción presenta mutaciones en este gen. En estas familias, los trastornos de la conducción pueden preceder en años al desarrollo de dilatación y disfunción sistólica. Hay también una elevada incidencia de arritmias supraventriculares y ventriculares. Es importante el diagnóstico etiológico en estos casos porque se ha comprobado que la MCD por mutaciones en este gen se asocia con una elevada incidencia de muerte súbita, que puede aparecer incluso en portadores asintomáticos con dilatación ventricular y disfunción sistólica ligeras.

Más de un 20% de los portadores descritos de mutaciones en este gen presenta muerte súbita precoz. Creemos importante resaltar que, aunque la presencia de alteraciones de la conducción debe hacer sospechar este diagnóstico, las mutaciones en este gen también pueden producir MCD sin alteraciones de la conducción con una elevada incidencia de muerte súbita familiar. En familias con estas mutaciones, hemos observado que la disminución progresiva de voltaje en el electrocardiograma (ECG) puede ser también una característica indicativa de estas mutaciones y un indicador de la progresión de la enfermedad.

Por la elevada prevalencia de mutaciones en este gen en presencia de MCD con trastornos de la conducción, se ha señalado que el estudio del gen de la lamina A/C debería realizarse de manera sistemática en este tipo de pacientes, sin olvidar que las mutaciones en este gen se asocian también con otros fenotipos, incluidas la miocardiopatía no compactada, la MCD con diversos grados de miopatía esquelética, la forma autosómica dominante de la enfermedad de Emery-Dreiffuss (distrofia muscular con contracturas precoces, debilidad y atrofia muscular progresiva y miocardiopatía dilatada con trastornos de conducción), distrofia de cinturas, lipodistrofia parcial familiar, neuropatía axonal de Charcot-Marie-Tooth tipo 2, displasia mandibuloacral o el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford.

Los trastornos de la conducción también son frecuentes en miocardiopatías secundarias a mutaciones en otros genes. Diversas mutaciones en el gen de la desmina (DES), que es un filamento intermedio implicado en el mantenimiento del citoesqueleto celular, se han asociado con el desarrollo de miocardiopatías con trastornos de la conducción, arritmias y muerte súbita. Estos pacientes suelen presentar miopatía esquelética con depósitos intracelulares eosinofílicos, de aspecto granulofilamentoso en el microscopio electrónico.

La herencia es autosómica dominante o recesiva. Habitualmente, la miocardiopatía es de tipo restrictivo, pero se han descrito casos con miocardiopatía dilatada, incluso sin miopatía esquelética. De todos modos, la prevalencia de mutaciones en el gen de la desmina en pacientes con MCD es muy baja.

En los últimos 2 años, estudios realizados mediante análisis de ligamiento han llevado a la identificación en varias familias de mutaciones en el canal de sodio cardiaco (SCN5A) como causa de MCD asociada con trastornos de la conducción y elevada incidencia de arritmias supraventriculares. Esta asociación se ha confirmado mediante el estudio de este gen en cohortes de pacientes con MCD. Es bien conocida la relación entre mutaciones en este gen y el síndrome de Brugada (un 30% de los pacientes con este síndrome tiene mutaciones en SCN5A), con el síndrome de QT largo de tipo 3 (LQT3) y con trastornos de la conducción.

Miocardiopatía asociada con miopatía esquelética o distrofia muscular

La MCD forma parte de la expresión clínica de diferentes miopatías esqueléticas, incluidas, entre las más frecuentes, las enfermedades de Duchenne y Becker, secundarias a mutaciones en el gen de la distrofina, con herencia recesiva ligada a X, las distrofias de cinturas o la enfermedad de Emery-Dreifuss. En muchos de estos casos, el diagnóstico de miocardiopatía es posterior al diagnóstico de la miopatía esquelética, pero no siempre es así.

El estudio sistemático de cohortes de pacientes con MCD muestra que hay un subgrupo relevante de pacientes con MCD que presenta miopatía esquelética subclínica. Por ello, es importante no olvidar en el estudio de pacientes con MCD idiopática la realización de una valoración de la musculatura esquelética y neurológica que incluya como mínimo una buena anamnesis personal y familiar, una exploración física y la determinación de las concentraciones de CK.

Los principales genes que han sido implicados en la MCD asociada a miopatía esquelética son los de la distrofina y las proteínas del complejo asociado con la distrofina (sarcoglicanos), lamina A/C y desmina. La miopatía esquelética también es frecuente en pacientes con MCD asociada con enfermedades mitocondriales. De nuevo, es importante recordar que las mutaciones en estos genes también pueden ser causa de MCD sin miopatía esquelética.

Miocardopatía dilatada asociada con trastornos del sistema nervioso central o enfermedad multisistémica

La presencia de trastornos del sistema nervioso central y de enfermedad multisistémica orienta también hacia el diagnóstico de enfermedad mitocondrial. Estas enfermedades pueden ser secundarias a mutaciones en el ADN mitocondrial, que en general afectan a la fosforilación oxidativa, con herencia matrilineal. Entre éstas se han descrito de lesiones múltiples y mutaciones puntuales en genes de ARN transferente, ARN ribosomal, del citocromo B, la coenzima I, II, III y ND5.

Las enfermedades mitocondriales pueden ser también debidas a mutaciones en ADN nuclear implicado en la codificación de proteínas mitocondriales, incluidas las proteínas transportadoras, como la translocasa de la carnitina-acilcarnitina y las proteínas implicadas en la betaoxidación de los ácidos grasos o la fosforilación oxidativa.

En estos casos, la herencia no sigue un patrón matrilineal. Entre los síndromes asociados con defectos mitocondriales, que ilustran la variedad de fenotipos que se pueden encontrar en estas enfermedades junto con la miocardiopatía (en ocasiones MCD y en otras miocardiopatía hipertrófica), podemos señalar el síndrome de Leigh (oftalmoplejía, debilidad, retraso en el desarrollo, necrosis de ganglios basales), MELAS (miopatía esquelética, encefalopatía, acidosis láctica y accidentes cerebrovasculares), MERRF (epilepsia mioclónica y desorganización de fibras rojas), la ataxia de Friedreich (ataxia, miocardiopatía hipertrófica) o el síndrome de Barth (neutropenia recurrente de inicio neonatal, retraso del crecimiento, MCD o miocardiopatía no compactada, de herencia ligada al sexo). Es muy interesante para profundizar en este tema la revisión de Marín-García et al publicada en Revista Española de Cardiología.

Miocardiopatía dilatada con hipertrabeculación del ventrículo izquierdo o miocardiopatía no compactada

La miocardiopatía por falta de compactación del ventrículo izquierdo se define como una miocardiopatía primaria caracterizada por la presencia de trabeculaciones prominentes y recesos intertrabeculares profundos en el ventrículo izquierdo, que se considera debida a una detención en el proceso embriológico de compactación miocárdica. En los pacientes con miocardiopatía no compactada es frecuente la evolución hacia una dilatación y disfunción sistólica progresivas del ventrículo izquierdo, y un porcentaje importante de los pacientes con este diagnóstico procede de consultas de MCD o trasplante cardiaco.

Aunque se han hecho muchos esfuerzos para establecer criterios diagnósticos que permitan realizar un diagnóstico diferencial preciso de esta enfermedad, no está claro si la miocardiopatía no compactada debe ser considerada como una enfermedad independiente o más bien como una variante morfológica de otras miocardiopatías. Según los criterios diagnósticos que se han propuesto, podemos diagnosticar

miocardiopatía no compactada en pacientes que previamente habrían sido diagnosticados de miocardiopatía dilatada, hipertrófica o restrictiva, y en una misma familia pueden identificarse individuos que, según los hallazgos morfológicos, reciben diagnósticos diferentes a pesar de tener la misma mutación causal.

No es raro identificar en pacientes con MCD la presencia de trabeculación abundante y marcada que no siempre cumple criterios estrictos para el diagnóstico de falta de compactación, y en ocasiones, el estudio familiar permite identificar a familiares que sí cumplen estos criterios. Por ello, en aquellos casos de MCD con trabeculación marcada debemos considerar la posibilidad de que haya mutaciones en alguno de los genes previamente asociados con la miocardiopatía no compactada: G4.5 (codifica la proteína taffazina, asociada con el síndrome de Barth y con fibroelastosisendocárdica), genes de proteínas citoesqueléticas como la α -distrobrevina y la distrofina, Cypher-ZASP (que codifica una proteína de la línea Z) o la lamina A/C). Hay que destacar que todos estos genes han sido asociados también con el desarrollo de MCD familiar sin diagnóstico de miocardiopatía no compactada.

Miocardiopatía dilatada con elevada incidencia de muerte súbita familiar

La muerte súbita forma parte de la historia natural de cualquier forma de MCD, pero en determinadas familias tiene una incidencia especialmente elevada. En estos casos se ha descrito una mayor frecuencia de mutaciones en los genes de la lámina A/C y las troponinas, por lo que debemos tomarlos en consideración como primera posibilidad etiológica. De todos modos, el pronóstico quizás no dependa tanto del gen afectado como de la mutación particular dentro de un determinado gen, ya que mutaciones distintas en un mismo gen tienen efectos muy diferentes sobre la síntesis y la función de la proteína afectada.

Miocardopatía con afectación importante de ventrículo derecho

En la MCD de origen isquémico, hipertensivo o valvular, el ventrículo derecho puede mantener unas dimensiones y una función normales hasta fases avanzadas de la enfermedad; sin embargo, en la MCD primaria, el ventrículo derecho con frecuencia desarrolla alteraciones de forma paralela al ventrículo izquierdo. Por otra parte, hay una miocardopatía primaria, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD), en la que la afectación predominante es la de esta cavidad. Pero también en la DAVD la afectación del ventrículo izquierdo es frecuente.

Por ello, no es raro que haya casos con un fenotipo intermedio entre ambas enfermedades, que se hayan descrito familias en las que coexisten ambos fenotipos, y que mutaciones en genes previamente asociados con la DAVD se relacionen también con el desarrollo de MCD familiar. En concreto, se han descrito como causa de MCD mutaciones en el gen de la desmoplakina, que es la pro-teína más abundante de los desmosomas. El síndrome o enfermedad de Naxos (DAVD, queratodermapalmoplantarepidermólítico y cabello lanoso) es producido por mutaciones en este gen con herencia autosómica recesiva. Varias mutaciones en este gen han sido implicadas en formas no sindrómicas de DAVD.

Miocardopatía dilatada y hemocromatosis hereditaria

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad de causa genética, con herencia autosómica recesiva, en la que se produce un aumento de la absorción de hierro con acumulación anormal en diferentes órganos, incluido el corazón. En éste, la hemocromatosis suele manifestarse como una miocardopatía restrictiva, pero se discute la posibilidad de que mutaciones en el gen HFE (C282Y, H63D, S65C) puedan estar implicadas en la patogenia de la MCD.

Se debe considerar esta posibilidad diagnóstica en pacientes con miocardiopatía asociada a cirrosis, diabetes mellitus, hiperpigmentación cutánea («diabetes bronceada»), artritis e hipogonadismo. De todos modos, los indicios sobre la implicación de mutaciones en este gen en la MCD idiopática son limitados.

Mutaciones en un mismo gen o incluso una misma mutación pueden asociarse con diferentes fenotipos

Múltiples datos proporcionados por el estudio genético de las miocardiopatías primarias demuestran que el concepto de «un gen-una proteína-una enfermedad» es erróneo. Hemos expuesto previamente algunos ejemplos, pero no se trata de casos aislados. En la tabla 1 se enumeran diferentes fenotipos asociados con mutaciones en un mismo gen. Esta variabilidad en la expresión fenotípica de mutaciones en un mismo gen es muy evidente en el caso de los genes que codifican proteínas sarcoméricas.

Cuando hablamos de mutaciones en genes del sarcómero casi siempre pensamos en la miocardiopatía hipertrófica, pero se han descrito mutaciones asociadas con la MCD familiar en casi todos los genes sarcoméricos²³⁻³³. El primer gen en el que se comprobó este hecho fue el gen de la α -actina cardiaca, y se postuló que las mutaciones implicadas en la generación de fuerza contráctil producirían fenotipos de MCH, mientras que las mutaciones asociadas con la transmisión de fuerza producirían MCD, del mismo modo que lo hacen las mutaciones en proteínas citoesqueléticas.

Aunque esta hipótesis puede ser cierta, no explica todas las situaciones. Las troponinas, el fosfolamban o el gen ABCC9 que codifica la subunidad reguladora SUR2A del canal de potasio sensible al ATP, no intervienen en la transmisión de fuerza y hay mutaciones en estos genes que producen MCD. Mientras, mutaciones en genes que codifican proteínas cuya función parece predominantemente estructural,

de transmisión de fuerza, o en el censado de la tensión de la célula, como son la titina y las proteínas de los discos Z (*T-cap/telethonin*, *metavinculin*, MLP), no sólo producen MCD, sino también miocardiopatía hipertrófica.

Incluso una misma mutación en un mismo gen puede resultar en diferentes fenotipos, lo que con toda seguridad depende de la influencia de otros factores genéticos y ambientales. Esta heterogeneidad en la expresión de mutaciones en un mismo gen establece una dificultad a la hora de clasificar las miocardiopatías desde un punto de vista genético, ya que las correlaciones entre genotipo y fenotipo no son simples. Pero esto no implica que la genética no sea necesaria para clasificar, conocer y tratar mejor estos problemas.

Podemos establecer una analogía con las enfermedades infecciosas. Una endocarditis (o una miocardiopatía), con una presentación clínica similar puede tener múltiples causas. Aunque no todos los pacientes con un mismo germen (o mutación) van a tener idéntica evolución, el pronóstico depende claramente de la etiología. Un mismo germen (o gen, o mutación) puede producir enfermedades completamente diferentes. Es necesario recoger datos de un cierto número de pacientes afectados por un germen (o por una mutación) para poder establecer el espectro de sus manifestaciones clínicas, su historia natural, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

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 ladesmina (en este caso, la miocardiopatía frecuentemente tiene un componente restrictivo).

De los 6 probando 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 viriasis 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. Existen datos contradictorios sobre la importancia de las infecciones víricas como causa de MCD. En un estudio realizado en pacientes trasplantados, no se pudo detectar indicios de infección por enterovirus en ninguno de los 22 pacientes sometidos a trasplante por MCD idiopática.

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. 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. 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. 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.

DIAGNÓSTICO Y PREVALENCIA DE LAMIOCARDIOPATÍA DILATADA FAMILIAR

Se considera que existe miocardiopatía dilatada familiar *a priori* cuando al menos uno de los familiares de un paciente con MCD idiopática presenta la misma enfermedad (1-6). Esta definición es muy restrictiva e implica una infraestimación de la prevalencia de enfermedad familiar. La expresión clínica de la enfermedad depende de la edad del paciente. Se ha demostrado que entre un 10 y un 30% de los familiares que presentan dimensiones del ventrículo izquierdo superiores a las del 95% de una población normal, con función sistólica conservada, desarrollan MCD en un plazo de 3-5 años.

Por ello, se considera probable MCD familiar cuando existe al menos un familiar con crecimiento ventricular izquierdo en el ecocardiograma, aun teniendo una fracción de eyección normal. Por otra parte, puede ser difícil identificar la presencia de enfermedad familiar en casos con herencia recesiva, o ligada al cromosoma X. La realización de un estudio familiar en la MCD comienza con una buena caracterización clínica del caso índice y una completa anamnesis familiar.

Los primeros trabajos sobre prevalencia de MCD familiar sólo ampliaban el estudio cuando el paciente refería la existencia de antecedentes familiares. Con esta estrategia, la prevalencia de enfermedad familiar era de entre un 3 y un 5%. Posteriormente, otros autores realizaron un estudio sistemático de los familiares de

pacientes con MCD idiopática y, en la actualidad, se considera que la prevalencia de MCD familiar es de aproximadamente un 30% de los casos.

Sin embargo, esta estimación procede de pocos estudios con un número reducido de pacientes, con resultados variables (lo que probablemente depende de las características de las poblaciones estudiadas). Aprovechando la existencia de un activo programa de trasplante cardíaco en un hospital, y de una consulta especializada en el seguimiento de pacientes con MCD, que se inicio en el año 1999 un estudio sobre la prevalencia y las características de la MCD familiar en esa población, cuyos resultados, representan cerca de un 10% de los datos existentes sobre la prevalencia de la MCD familiar, han sido publicados recientemente en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

En resumen, un 26% de los casos estudiados tenían MCD familiar, otro 26% una posible enfermedad familiar y el resto fueron considerados casos esporádicos. Por tanto, más de un 50% de los casos estudiados son susceptibles de tener una enfermedad de base genética.

Bases moleculares de la MCD

El conocimiento de las bases genéticas de la MCD es muy reciente. La primera mutación responsable de MCD se describió hace apenas 5 años en el gen de la LMNA A/C. Desde entonces, la MCD familiar se ha relacionado con otros genes que codifican proteínas del citoesqueleto celular y proteínas sarcoméricas. Se ha intentado establecer una relación directa entre genotipo-fenotipo y pronóstico. Sin embargo, como veremos a continuación, distintas mutaciones en un mismo gen pueden dar lugar a fenotipos completamente diferentes. Incluso dentro de una familia en la que se identifica una determinada mutación, las manifestaciones clínicas son a menudo muy variables, probablemente a causa de la influencia de otros factores genéticos y ambientales. De

todos modos, el estudio sistemático genético y clínico de estas familias está permitiendo avanzar rápidamente en el conocimiento de esta compleja enfermedad. A continuación presentamos un resumen del conocimiento actual de las bases genéticas de la MCD.

Mutaciones en proteínas del citoesqueleto

Láminas A/C

El gen *LMNA A/C* codifica dos proteínas de la cara interna de la membrana nuclear: las láminas A y C. La lámina es una proteína en forma de varilla, que se expresa en casi todos los tipos celulares y cuya función es contribuir a la integridad estructural del núcleo y proporcionarle soporte mecánico. Un aspecto sorprendente de este gen es que diversas mutaciones producen enfermedades completamente diferentes: distrofia muscular tipo Emery Dreifuss, distrofia muscular *limbgirdle*, lipodistrofia parcial familiar, distrofia muscular Charcot-Marie-Tooth tipo 2, displasia mandibulo acraly también MCD familiar sin miopatía esquelética. Podemos clasificar las mutaciones asociadas con el desarrollo de MCD en 4 grupos:

1. MCD con trastornos de la conducción auriculoventricular, sin miopatía esquelética: generalmente se trata de mutaciones *missense* que se agrupan en torno a la región proximal de la lámina A/C. Se ha llegado a sugerir que sólo estaría indicada la búsqueda de mutaciones en este gen en los casos de MCD familiar con antecedentes personales o familiares de trastornos de la conducción auriculoventricular. Sin embargo, hay que señalar que la mayor parte de los grupos han concentrado la búsqueda de estas mutaciones en los casos con trastornos de conducción, lo cual implica un sesgo de selección.

2. Cardiopatía y enfermedad esquelética. Generalmente se encuentra asociada a mutaciones en la región central de la proteína que causan distrofias musculares esqueléticas que se inician en la juventud, también asociadas en general con trastornos en la conducción auriculoventricular.
3. Cardiopatía y lipodistrofia parcial familiar, que se caracterizan por la degeneración de los adipocitos y la diabetes resistente a la insulina: mutaciones en la región carboxiterminal de la proteína.
4. Cardiopatía sin enfermedad significativa de conducción ni enfermedad esquelética.

Se ha estudiado la presencia de mutaciones en el gen *LMNA A/C* en 71 pacientes con MCD, con o sin trastornos de la conducción. Hallamos dos nuevas mutaciones en dos familias en las que los portadores de las mutaciones no presentaban trastorno de la conducción auriculoventricular (incluso en pacientes en fases avanzadas de la enfermedad). Una de estas mutaciones ha sido descrita en otras dos familias (una en Japón y otra en Italia), en las que sí se describe la existencia de trastornos de la conducción auriculoventricular, lo que refuerza el concepto de la heterogeneidad fenotípica en presencia de un genotipo común. Previamente se han descrito otras dos mutaciones asociadas con MCD sin enfermedad significativa del sistema de conducción.

Esta clasificación, que puede ser útil desde un punto de vista didáctico, constituye una simplificación, ya que abundan los fenotipos intermedios. Éste es un caso donde resulta muy complejo establecer la relación causal entre la alteración de un gen y un fenotipo patológico. En primer lugar, las láminas se expresan en todas las células diferenciadas; en segundo lugar, mutaciones en el mismo gen dan lugar a diferentes enfermedades.

La pregunta que surge es: ¿por qué las mutaciones en el gen *LMNA*, que se expresa en todos los tejidos, producen enfermedades que afectan principalmente al tejido muscular, al cardíaco y/o al tejido graso? Se han sugerido varias hipótesis. Se puede postular que la envuelta nuclear de la célula muscular, sometida al estrés mecánico que se produce en los tejidos contráctiles, es más vulnerable que la envuelta nuclear en otros tejidos no sometidos a este estrés. Esta fragilidad, aumentada en pacientes con determinadas mutaciones, podría traducirse en daño físico, es decir, la rotura de la membrana nuclear, lo que provocaría la liberación de la cromatina en el citoplasma y, posiblemente, la muerte de la célula.

En el caso del músculo esquelético, el daño podría ser más limitado, dado que las fibras musculares son un sincitio y no todos los núcleos de una fibra tendrían por qué verse dañados. En cambio, en el músculo cardíaco, la pérdida de cardiomiocitos individuales en un individuo adulto sería acumulativa y podría provocar un problema más serio.

De ser así, la etiología de dos enfermedades aparentemente muy distintas podría explicarse por un mecanismo común: la acumulación de núcleos dañados como resultado de la reducida capacidad de la lámina para soportar el estrés mecánico. Otra posibilidad, sugerida recientemente, es que las láminas interaccionarían con diferentes proteínas en diversos tejidos. La incorrecta interacción de una lámina mutada con alguna de esas proteínas específicas de un tipo celular tendría efectos limitados a ciertos tejidos.

Desmina

La desmina es una proteína citoesquelética que se encuentra en las líneas Z y en los discos intercalados del músculo. Su papel está relacionado con la estabilidad del sarcómero. Se sugiere que las mutaciones en este gen causarían anomalías en la

transmisión de la fuerza. Se ha demostrado una asociación causal entre mutaciones en el gen de la desmina y las miopatías esqueléticas fibrilares (con acumulación de desmina), que frecuentemente se asocian con miocardiopatía restrictiva y bloqueo auriculoventricular progresivo. Li et al hallaron una mutación en la desmina en uno de 44 casos índice con miocardiopatía dilatada idiopática no asociada a miopatía esquelética y sin depósitos anormales de desmina. Nuestro grupo ha estudiado la presencia de mutaciones en el gen de la desmina en 71 pacientes con MCD idiopática (en cerca de un tercio de presentación familiar), sin que se hallase ninguna mutación asociada con la enfermedad (datos no expuestos). Otros autores tampoco han hallado mutaciones en este gen en sus pacientes, lo que sugiere que no constituyen una causa frecuente de la enfermedad.

Distrofina y proteínas asociadas

La distrofina es una proteína de gran tamaño que sirve de unión entre la actina intracelular (citoesqueleto) y la matriz extracelular, a través de un complejo de proteínas transmembrana (gliproteínas asociadas a la distrofina [DAG]), que incluye los sarcoglicanos (alfa adhalina, beta, gamma y delta), distroglicanos (alfa y beta), sintrofinas (alfa y beta1) y sarcospán. Los defectos en la distrofina se asocian con las distrofias musculares de Duchenne y Becker, así como con la MCD de transmisión ligada a X sin miopatía esquelética aparente (que puede causar un 6% de los casos diagnosticados de MCD considerada idiopática). Los defectos en las proteínas asociadas a la distrofina pueden producir MCD asociada a diferentes grados de miopatía esquelética, con transmisión autosómica dominante o recesiva.

Emerina

La forma ligada a X de la enfermedad de Emery-Dreifuss también se asocia a cardiopatía con alteración del sistema de conducción, y es debida a mutaciones en el gen de la emerina, otra proteína de la envoltura nuclear. (17-23).

Mutaciones en las proteínas del sarcómero

Los primeros estudios asociaron las mutaciones en genes que codifican proteínas del sarcómero con la miocardiopatía hipertrófica (MCH) y las que afectan a proteínas del citoesqueleto con MCD. A la luz de estos resultados se planteó la hipótesis de que la MCD fuera una enfermedad que implicara defectos en la transmisión de fuerza, mientras que la MCH sería el resultado de defectos en la generación de fuerza. Este punto de vista está cambiando, ya que muy recientemente se ha comprobado que las mutaciones en las proteínas del sarcómero son también una causa frecuente de MCD familiar (tabla 2). (17-23).

Localización celular proteína	Gen	Proteína	Tipo herencia	Miopatía esquelética
Citoesqueleto	<i>DMD</i>	distrofina	Ligada a X	± (Duchenne-Becker)
	<i>Desmina</i>	desmina	Autosómica dominante	±
Sarcómero	<i>MYH7</i>	Betamiosina	Autosómica dominante	-
	<i>ACTC</i>	Actina cardíaca	Autosómica dominante	-
	<i>TnT</i>	Troponina T	Autosómica dominante	-
	<i>TPM1</i>	Alfa tropomiosina	Autosómica dominante	-
Membrana nuclear	<i>LMNA A/C</i>	Lámina A/C	Autosómica dominante	± (Emery-Dreifuss, <i>limb-girdle</i> , Charcot-Marie-Tooth)
	<i>Emerina</i>	emerina	Ligada a X	+ (Emery-Dreifuss)
Membrana celular	<i>SGCD</i>	Delta-sarcoglicano	Autosómica dominante	-
mitocondria	<i>Iso-ARNt</i>	ARNt	mitocondrial	± (miopatía mitocondrial)
	<i>G4.5/TAZ</i>	Tafazzina	Ligada a X	+ (síndrome Barth)

+: presente; -: ausente; ±: presentación variable.

Tabla N°2: Causas Genéticas de MCD (23)

Actina

El primer gen en que se han descrito mutaciones responsables de MDC es el gen *ACTC* que codifica la actina cardíaca. Esta proteína tiene una doble función. Por un lado, forma parte esencial del aparato de contracción celular y, por otra, sirve de unión entre el sarcómero y el sarcolema: un extremo se une a la distrofina (en el sarcolema) y el otro a la cadena pesada de la betamiosina (en el sarcómero). Olson et al, siguiendo la estrategia de estudiar «genes candidatos», hallaron dos mutaciones diferentes en la alfaactina cardíaca asociadas con MCD, situadas cerca de la zona de unión con la distrofina. (17-23).

Sin embargo, otros autores no han encontrado mutaciones en la actina cardíaca responsables de la enfermedad, a pesar de haber estudiado un número importante de casos índice. Nosotros tampoco hemos encontrado mutaciones en este gen en 71 casos de MCD idiopática estudiados (datos no expuestos). Se han descrito pocas mutaciones en el gen *ACTC* asociadas con el desarrollo de MCH. Nuestro grupo ha identificado, en dos familias relacionadas, una mutación que se asocia con una forma particular de MCH con distribución predominantemente apical y evolución clínica benigna. (17-23).

Al igual que otras mutaciones asociadas con MCH, se encuentra situada en la proximidad de la zona de interacción de la actina con la betamiosina.

Betamiosina y troponina

Desde hace más de 10 años se conoce la asociación de mutaciones en el gen *MYH7* con la MCH (hasta el momento se han descrito más de 100 mutaciones distintas). Otra causa frecuente de MCH son las mutaciones en el gen de la troponina T23. En diciembre del 2000, Kamisago et al describieron la asociación de mutaciones

en estas dos proteínas sarcoméricas (cadena pesada de la betamiosina y troponina T) con la MCD familiar. (17-23).

Se sabe que hasta un 10% de los pacientes con MCH pueden evolucionar hacia MCD. Sin embargo, en estas familias se comprobó la ausencia de hipertrofia previa. Los autores sugieren que mutaciones en estas proteínas podrían ser responsables de al menos un 10% de los casos de MCD familiar, con lo que pasarían a ser su causa más frecuente. Los datos son todavía muy escasos y, por ello, nuestro grupo está estudiando la presencia de mutaciones en el gen *MYH7* en pacientes con MCD familiar.

Factores ambientales y MCD familiar

Entre los factores ambientales, ciertos virus, como los enterovirus y en particular el Coxsackie B3, han sido implicados de manera repetida en la etiopatogenia de la MCD. Un nuevo dato muy interesante sobre el posible papel de los enterovirus en la MCD es la capacidad del virus Coxsackie B3 para romper la distrofina, con lo que se establece un vínculo entre infección viral y una proteína citoesquelética que ya ha sido implicada como causa genética de MCD. En modelos murinos, sólo determinadas cepas desarrollan MCD al infectarlos con enterovirus, lo que refuerza la hipótesis de una base genética de la enfermedad (26-27).

El consumo de alcohol se considera un factor etiológico importante de la MCD. Sin embargo, sólo algunos bebedores desarrollan MCD, lo que implica que es preciso que coexistan otros factores genéticos o ambientales. Por otra parte, el consumo frecuente y prolongado de alcohol es un hábito muy extendido en las sociedades occidentales, y la asociación de consumo de alcohol y MCD puede aparecer de modo casual en pacientes en los que el principal factor etiológico sea otro.

El papel del alcohol en la etiopatogenia de la miocardiopatía dilatada dista mucho de haber sido aclarado. En nuestro estudio de prevalencia de MCD familiar, identificamos la presencia de MCD familiar en un número significativo de pacientes previamente diagnosticados de MCD secundaria a etilismo. Probablemente, estos pacientes tenían una predisposición genética sobre la que el alcohol había ejercido un efecto coadyuvante. Para confirmar esta hipótesis sería necesario identificar la causa genética de la enfermedad en alguna de estas familias. En este sentido, un trabajo reciente relaciona la susceptibilidad a la MCD etílica con un factor genético, como el polimorfismo del gen de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA).

APLICACIÓN CLÍNICA DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA

Ante las aportaciones de la genética al conocimiento de la MDC, surgen dos preguntas: ¿es factible el diagnóstico genético de la MDC? Y, en caso de ser factible, ¿qué utilidad tiene para el clínico?.

Diagnóstico

Prácticamente todo el conocimiento sobre las bases genéticas de la MCD familiar se ha logrado en los últimos 5 años. Este conocimiento se basa en descripciones de casos y familias particulares y, por ello, resulta aventurado establecer conclusiones sobre la relación entre el genotipo y las manifestaciones clínicas de una determinada alteración genética. Un ejemplo puede ser el caso de la LMNA A/C. Como se ha mencionado, las mutaciones en este gen se asociaban a una enfermedad del sistema de conducción, pero este cuadro fenotípico está siendo revisado.

En la actualidad, la identificación de mutaciones asociadas a la MCD constituye un procedimiento de investigación. Los procedimientos disponibles son laboriosos y requieren una elevada inversión en infraestructura y personal. Se están

intentando desarrollar nuevas herramientas diagnósticas utilizando tecnología basada en chips de ADN.

Por el momento, parece factible elaborar un sistema diagnóstico de las mutaciones descritas hasta ahora. Pero estas mutaciones explican sólo un pequeño porcentaje de los casos de la enfermedad. Aún no se han catalogado todas las mutaciones que pueden ser responsables de la enfermedad ni todos los genes implicados.

Utilidad clínica

Podemos identificar varios aspectos en los que el estudio de las bases genéticas de la enfermedad tiene utilidad clínica. El primero es un mejor conocimiento de la enfermedad. Una vez identificada una causa genética (p. ej., una determinada mutación), podemos estudiarlos mecanismos por los que produce la enfermedad, su historia natural, determinar el efecto de factores ambiental es en su evolución y plantear nuevas alternativas terapéuticas. En este sentido, la MCD idiopática es un caso típico de enfermedad en la que se conoce muy poco de sus fases iniciales, ya que se diagnostica casi siempre en fases avanzadas.

En conclusión, la MCD es una enfermedad de causa genética en un elevado porcentaje de pacientes, pero hay que considerar la posibilidad de que sea una enfermedad poligénica y que existan factores ambientales desencadenantes de un sustrato genético subyacente, como puede ser el caso del consumo de alcohol o la hipertensión arterial. El estudio de la MCD es un campo abierto, donde quedan por estudiar muchos aspectos.

Es necesario ser consciente de la provisionalidad de nuestro conocimiento. Este conocimiento sólo se obtendrá mediante la estrecha colaboración de grupos multidisciplinares que relacionen la clínica y la genética molecular. (30-35-37)

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO:

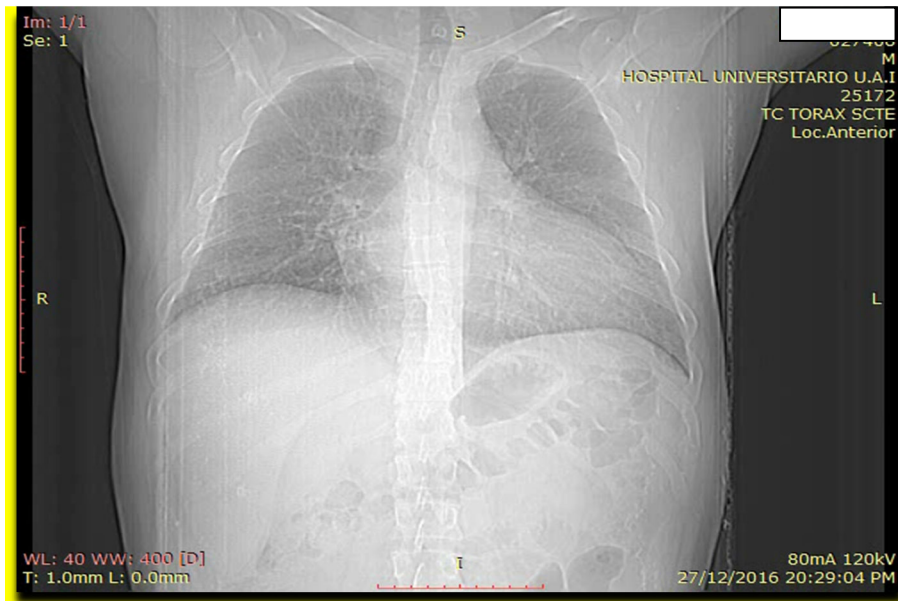
- **CASO CLÍNICO**

Se trata de paciente masculino de 34 años de edad con factores de riesgo cardiovasculares de tabaquismo activo (10 cigarros/día) desde los 14 años/cocaína??

Antecedentes familiares: Padre -68 años con MCPD – idiopática, Fey severa.

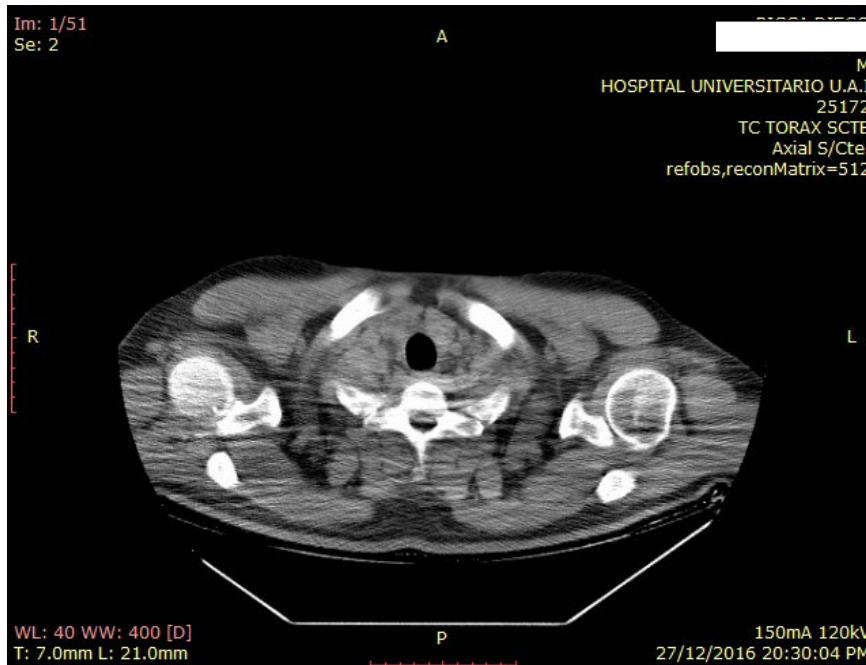
Antecedentes Personales: Internación en el servicio de clínica médica 27/12/16 por cuadro clínico de 3 semanas de evolución caracterizado por registros febriles cuantificados; tos con expectoración hemoptoica y purulenta, adenomegalias y disnea CF IV. → en dicha internación se realiza los siguientes estudios:

TAC DE TÓRAX



(Figura N° 1). Fuente: Historias Clínicas del Hospital

TAC DE TÓRAX



(Figura N° 2). Fuente: Historias Clínicas del Hospital

- **Informe -TAC tórax:** imágenes ganglionares infra claviculares, patrón de vidrio esmerilado parcheado en lingula, lóbulo medio y bases con engrosamiento de septos relacionado a fenómeno de linfangitis, y cardiomegalia.

Asimismo le realizan: HIV Elisa negativo // PPD (-) //eritrosedimentacion 35

- **Fibrobroncoscopía + BAL:** muestra representativa

No lesiones endobronquiales // Negativo BAAR y PCP // cultivo candida sp

Tto internación Clínica médica: levofloxacin 750 mg día

Diagnostico de egreso de Clínica médica: Neumonía.

- **Internación UCO UAI 21/02/17:** ingresa 2 meses después del alta sanatorial por cuadro clínico de 1 semana de evolución caracterizado por disnea en CF I-

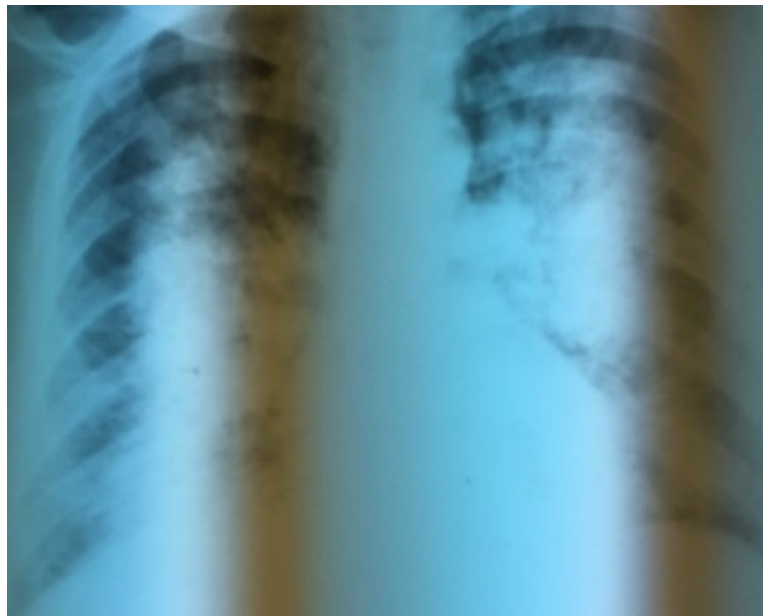
II + bendopnea; que en las últimas 72 hrs progresa a CF IV, Ortopnea, DPN y edema de miembros inferiores.

- Peso ingreso 95.500 kg talla 1.72m IMC 32.9

Examen Físico: TA 150/90 mmhg FC 100 x regulares

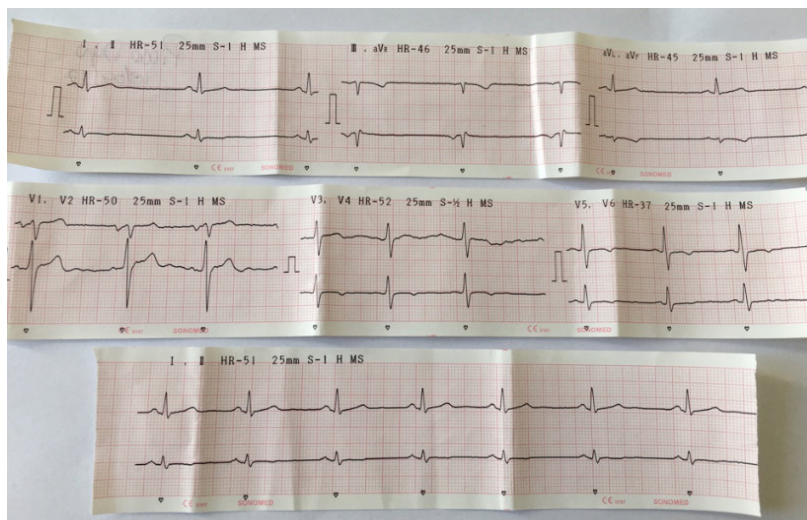
- Neurológico: Glasgow 15/15 no foco motor, pupilas reactivas
- Cardiovascular: **IY 3/3 , RHY (+), R1 R2 regulares rítmicos taquicárdicos, R3 +, no soplos. Prueba valsalva +**
- Respiratorio: **rales** húmedos hasta ápice en ambos campos pulmonares, no matidez
- Digestivo: blando, depresible, No viseromegalia, peristalsis +.
- Extremidades: **edemas 4/6 con fóvea**, piel caliente con llenado capilar menor a 2''//pulsos simétricos+ 4 extremidades

RX DE TÓRAX DE INGRESO



(Figura N° 3). Fuente: Historias Clínicas del Hospital

ECG (COMPENSADO)



(Figura N°4). Fuente: Historias Clínicas del Hospital

LABORATORIOS

	21/02	22/2	23/2	24/2	25/2	26/2	27/2	28/2	1/2
GB	9500	9000	10000	9800	9500	9100	90000	8500	7800
Hto	52	52	52	50	50	49	49	49	50
Glucosa	88	90	101	110	100	97	96	105	98
Urea	48	50	67	66	68	55	50	48	48
Crea	1	1.2	1.2	1.4	1.4	1.1	1.1	1.2	1
Na	134	130	132	130	135	130	130	130	130
K	4	4	4	4,5	4,9	4.2	4	4	4

- Clearance de Creatinina ingreso: **140ml/min** // corregido SC **115** ,l/x/1.73m2

(Tabla N°3). Fuente: Historias Clínicas del Hospital

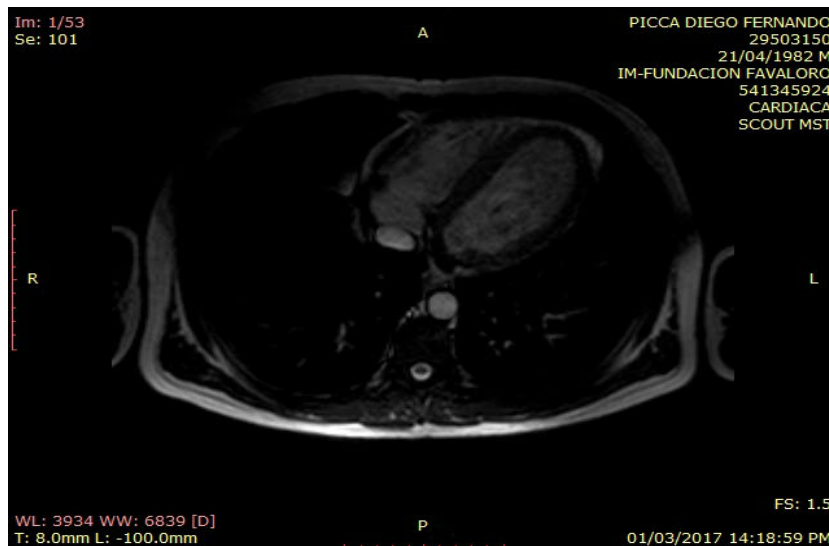
Se interpreta como ICC (MCPD de etiología a determinar) y se realiza al ingreso Balance Hídrico Negativo (furosemida 1 ampolla 20 mg cada 6 hrs// e inicio de enalapril 2,5 mg cada 12 hrs // espironolactona 25 mg día)

- **Ecocardiograma 22/02/17:** DDVI 64mm, DSVI 57mm, Fey 25%,Septum 13 mm, PP 11mm, R aortica 38 mm, AI 46mm Área 25 cmt2, VD 32 mm, Tapse 18mm.

Conclusiones Ecocardiograma: Dilatación de 4 cavidades, espesores parietales del VI levemente aumentados, Hipokinesia global, FSVI Simpson con deterioro severo 25%, VD dilatado con motilidad conservada y función sistólica en limite inferior normal, IM leve a moderada que impresiona secundaria a dilatación del anillo// IT leve// Patrón del VI restrictivo.

- **Exámenes auxiliares – filiar MCPD:** Chagas (negativo), Cocaína orina(negativo), hormonas tiroideas en limites normales
- **CCG 24/02/17:** TCI: SLAS, CX: lesión leve a moderada en tercio medio, CD :SLAS.

RMN CON GADOLINIO



(Figura N° 5). Fuente: Historias Clínicas del Hospital

RMN CON GADOLINIO

PARAMETROS FUNCIONALES						
PARÁMETROS	DD (mm)	VFD (ml)	VFS (ml)	VS (ml)	F. Ey. (%)	Masa (gr)
VENTRICULO IZQUIERDO	61	225	181	44	19	264
V. normales hombres	< 58	106-214ml 57-105 ml/m ²	26-82ml 14-38 ml/m ²	72-144ml 42-66 ml/m ²	57-77	92-176g 49-85 g/m ²
V. normales mujeres	< 51	86-178ml 56-96 ml/m ²	22-66ml 14-34 ml/m ²	57-117ml 38-66 ml/m ²	57-77	56-140g 41-81 g/m ²
VENTRICULO DERECHO	39	179	140	39	22	-
V. normales hombres	< 40	118-250ml 61-121ml/m ²	41-117ml 19-59ml/m ²	68-144ml 41-73ml/m ²	52-72	25-57g 13-28 g/m ²
V. normales mujeres	< 40	77-201ml 48-112ml/m ²	24-84ml 12-52 ml/m ²	48-120ml 35-71 ml/m ²	51-71	21-49g 12-87 g/m ²
VM del VI:		2,6 L/min	Frecuencia cardíaca:	57 lpm	Arritmias:	no

(*) La evaluación funcional ventricular se realizó con la técnica de cortes múltiples de Simpson.

*Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children".
Nadine Kawel-Boehm, Alicia Maceira, Emanuela R Valsangiacomo-Buechel, Jens Vogel-Claussen, Evrim B Turkbey, Rupert Williams, Sven Plein, Michael Tee, John Eng, and David A Bluemke.
J Cardiovasc Magn Reson 2015;17(1):17-29.

(Figura N°6). Fuente: Historias Clínicas del Hospital

INFORME DE RMN:

- **VI:** volúmenes cavitarios incrementados (VFD 117 ml/m²) .Masa global incrementada (137 g/m²). Aumento leve de los espesores parietales de forma homogénea a predominio de los segmentos basales (máximo espesor 12 mm) FSVI con deterioro severo).HK severa difusa. Signos de marcado enlentecimiento de flujo en las 4 cavidades (contraste espontáneo). Músculos papilares y trabeculado parietal sin alteración.
- **Septum Ventricular:** severamente hipoquinético. Hipertrofia leve (máximo espesor de 13mm inferoseptal medio)
- **Realce tardío de contraste: negativo.** No hay signos de fibrosis parietal.
- **Válvula mitral:** dinámica de bajo flujo, no se detecta disfunción
- **AI** levemente dilatada (área 23 cm²)
- **Cavidades derechas:**
- **AD** dimensión conservada (área 16 cm²)

- Retorno venoso sistémico: venas cavas, seno coronario y vena ácigos normales.
- Válvula tricúspide no se detecta disfunción significativa
- Válvula pulmonar no se detecta disfunción significativa
- VD volúmenes cavitarios conservados (VFD 93 ml/m²). **FS global con deterioro severo. HK global**

Conclusión: MCPD dilatada con deterioro severo Biventricular no isquémico necrótica (sin secuelas) No signos de fibrosis parietal de otra etiología // signo de bajo flujo en las 4 cavidades

Paciente con buena respuesta al Tratamiento con furosemida

- **Peso de egreso** de 87 kg (bajo 8 kg)// examen físico sin signos de congestión// valsalva (+)
- **Medicación Actual** : (progreso paulatino durante los 10 días de internación): enalapril 10 mg cada 12 hrs// carvedilol 25 mg cada 12hrs// espironolactona 25 mg día//ASS
- **TA egreso** 110/60 mmhg FC 60 x

Diagnostico de egreso: MCPD con Fey severa 19% de etiología a determinar.

SEGUIMIENTO POSTERIOR AL EGRESO

- **28/03/17** : test de marcha 6x 650 metros Borg 10
- **18/04/17:** disnea de esfuerzo// no Ortopnea// no bendopnea// sin signos de congestión al examen físico (IY-, RHY-, no R3, no rales no edemas, valsalva(+), Peso 80 Kg // evaluación conjunta con Nutrición (paciente adherente a medicación y a planilla de alimentación)
- **19/04/17: Intercurrencia** sensación de llenura precoz asociado a náuseas y vómitos alimenticios (acude a clínica médica – indican omeprazol – cede parcialmente)

- Seguimiento: Paciente intercorre con síncope presenciado por amigo mientras conducía, lo que produjo accidente de tránsito, se interpreto como síncope de origen cardiogénico por lo que se le coloca CDI.
- ECOCARDIOGRAMA 21-06-2017: DDVI 57mm,DSVI 37mm, FAC 35%, FEY 64%, SEPTUM 14mm, PP 12mm, Aur. Izq 38mm.

DISCUSIÓN:

La miocardiopatía dilatada idiopática (MCD) es una enfermedad del músculo cardíaco que se caracteriza por la presencia de dilatación de uno o ambos ventrículos, disfunción ventricular sistólica y diastólica, que evoluciona a la insuficiencia cardíaca congestiva y muerte prematura por arritmias o fallo cardíaco. En los últimos años se ha demostrado una asociación familiar en un porcentaje importante de los casos.

Esta revisión pretende describir la situación actual del estudio de la MCD familiar desde un punto de vista básico (genética y biología molecular) y de la aplicación clínica de los nuevos conocimientos. Para ello, analizaremos los datos descritos en la bibliografía y comentaremos nuestra propia experiencia.

DIAGNOSTICO Y PREVALENCIA DE LA MIOCARDIOPATIA DILATADA FAMILIAR

Se considera que existe miocardiopatía dilatada familiar *a priori* cuando al menos uno de los familiares de un paciente con MCD idiopática presenta la misma enfermedad¹⁻⁶. Esta definición es muy restrictiva e implica una infraestimación de la prevalencia de enfermedad familiar. La expresión clínica de la enfermedad depende de la edad del paciente.

Se ha demostrado que entre un 10 y un 30% de los familiares que presentan dimensiones del ventrículo izquierdo superiores a las del 95% de una población normal, con función sistólica conservada, desarrollan MCD en un plazo de 3-5 años. Por ello, se considera probable MCD familiar cuando existe al menos un familiar con crecimiento ventricular izquierdo en el ecocardiograma, aun teniendo una fracción de eyección normal. Por otra parte, puede ser difícil identificar la presencia de enfermedad familiar en casos con herencia recesiva, o ligada al cromosoma X.

La realización de un estudio familiar en la MCD comienza con una buena caracterización clínica del caso índice y una completa anamnesis familiar. Los primeros trabajos sobre prevalencia de MCD familiar sólo ampliaban el estudio cuando el paciente refería la existencia de antecedentes familiares. Con esta estrategia, la prevalencia de enfermedad familiar era de entre un 3 y un 5%. Posteriormente, otros autores realizaron un estudio sistemático de los familiares de pacientes con MCD idiopática y, en la actualidad, se considera que la prevalencia de MCD familiar es de aproximadamente un 30% de los casos.

Sin embargo, esta estimación procede de pocos estudios con un número reducido de pacientes, con resultados variables (lo que probablemente depende de las características de las poblaciones estudiadas). Aprovechando la existencia de un activo programa de trasplante cardíaco en nuestro hospital, y de una consulta especializada en el seguimiento de pacientes con MCD, iniciamos en el año 1999 un estudio sobre la prevalencia y las características de la MCD familiar en nuestra población, cuyos resultados, que representan cerca de un 10% de los datos existentes sobre la prevalencia de la MCD familiar, han sido publicados recientemente en Revista Española de Cardiología.

En resumen, un 26% de los casos estudiados tenían MCD familiar, otro 26% una posible enfermedad familiar y el resto fueron considerados casos esporádicos.

Por tanto, más de un 50% de los casos estudiados son susceptibles de tener una enfermedad de base genética.

Recientemente, se han producido importantes avances en el campo de la genómica con la aparición de las técnicas de secuenciación de nueva generación (NextGenerationSequencing, NGS), que permiten el estudio de un gran número de genes simultáneamente en un corto período de tiempo y con un coste relativamente bajo (D'Argenio et al, 2014). (12-14)

Aunque las técnicas de estudio genético por NGS serán pronto parte rutinaria de la práctica clínica, hasta la fecha no hay estudios importantes con evaluación familiar completa que hayan proporcionado datos sólidos sobre el rendimiento de la evaluación genética mediante estas técnicas en el estudio de la MCD.

CONCLUSIONES:

El hecho de que aproximadamente el 20-25% de los pacientes con MCD tengan pruebas directas de enfermedad familiar ilustra la importancia de proporcionar asesoramiento genético y evaluación clínica inmediata a los familiares de estos pacientes. El rendimiento genético observado es mayor que el descrito para otras enfermedades hereditarias, tales como la miocardiopatía hipertrófica, en la que el estudio genético tiene en las guías de práctica clínica una recomendación de clase I (Authors/TaskForce 2014).

La incorporación del estudio genético a la práctica clínica habitual requiere un cambio de paradigma en la mayoría de las unidades de insuficiencia cardíaca y trasplante, que implique un enfoque diferente para pacientes y familiares.

Los resultados del trabajo permiten concluir que el espectro genético de la MCD familiar es heterogéneo e involucra múltiples genes. La tecnología, más la evaluación familiar detallada, permiten la identificación de la mutación causal en la mayoría de los casos de MCD familiar. Para determinar la patogenicidad de las variantes genéticas encontradas, es fundamental la interpretación cuidadosa de los resultados genéticos y la realización de un estudio familiar exhaustivo. El estudio genético debería ofrecerse siempre a pacientes con estadios terminales de MCD familiar.

Puede ser de origen extrínseco, si existe una causa específica (cardiopatía isquémica, HTA) o idiopática cuando no es posible identificar ningún agente causal. Aunque tradicionalmente se ha considerado esporádica, estudios prospectivos recientes sugieren que las formas familiares ocurren más frecuentemente de lo que se sospechaba, encontrando antecedentes familiares directos hasta el 25 % de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad lo que sugiere un componente genético importante.

La frecuencia exacta es desconocida debido a que resulta indistinguible de las formas no familiares. Además es posible que muchos de los casos considerados como esporádicos correspondan a formas familiares con una penetrancia escasa o mutaciones de novo. Se han descrito numerosos patrones de herencia y diferentes anomalías en los genes codificadores de proteínas estructurales del aparato contráctil de los miocitos.

Las más frecuentes son la forma autosómica dominante aislada o asociada a alteraciones de la conducción interventricular, para la que se han encontrado 3 locus cromosómicos diferentes en los cromosomas 9q13-22, 1q32, y 10q21-23 existiendo múltiples genes candidatos en cada locus. Otras formas son la autosómica recesiva, la ligada al cromosoma X asociada a mutaciones en el gen de la distrofina, y finalmente la mitocondrial.

El patrón hereditario de la familia presentada es de tipo autosómico dominante, ya que aparece en todas las generaciones y los individuos sanos no transmiten la enfermedad. Por otro lado no se comporta como ligada al sexo ya que aunque la primera y segunda generación la enfermedad es transmitida por mujeres en la tercera es el varón quien transmite la enfermedad a su hijo. No ha sido posible completar ningún estudio genético debido a la nula colaboración de gran parte de los familiares afectados.

Hasta que la genética molecular en su vertiente diagnóstica y terapéutica se convierta en una realidad, es recomendable identificar los antecedentes familiares en la historia clínica de cualquier MCP dilatada idiopática, que permita una detección precoz de los enfermos para poder iniciar un tratamiento adecuado (inhibidores de la ECA, betabloqueantes), prevenir complicaciones (arritmias, muerte súbita) y establecer un adecuado consejo genético en base al patrón hereditario.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Almenar L, en representación de los grupos españoles de trasplante cardíaco. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XII Informe oficial. *RevEspCardiol* 2001;54:1305-10.
3. Almenar L. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XI Informe oficial. *RevEspCardiol* 2000;53:1639-45.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miodovic S, et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:181-90.
9. Muchir A, Bonne G, van der Kooij AJ, van Meegen M, Baas F, Bolhuis PA, et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). *Hum Mol Genet* 2000;22:1453-9.
10. Shackleton S, Lloyd DJ, Jackson SN, Evans R, Niermeijer MF, Singh BM, et al. LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nat Genet* 2000;24:153-6.

11. Monserrat L, Hermida M, Barral S, Laredo R, Bouzas B, Crespo MG, et al. A novel lamin A/C mutation (TRP190ARG) associated with familial dilated cardiomyopathy [abstract]. *Eur Heart J* 2002;23:394.
12. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, Grasso M, Negri A, Diegoli M, et al. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A/C defect-related disease. *J Am CollCardiol* 2002;39:981-90.
13. Hermida Prieto M, Monserrat Iglesias L, Barral S, Laredo R, Bouzas B, Crespo-Leiro M, et al. New mutation in lamin A/C gene associated with severe dilated cardiomyopathy. *J Am CollCardiol* 2002;39(Suppl A):A131.
14. Hutchison CJ, Álvarez-Reyes M, Vaughan OA. Lamins in disease: why do ubiquitously expressed nuclear envelope proteins give rise to tissue-specific disease phenotypes? *J Cell Sci* 2001;114:9-
15. Fidzianska A, Toniolo D, Hausmanowa-Petrusewicz I. Ultrastructural abnormality of sarcolemmal nuclei in Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD). *J NeurolSci* 1998;159:88-93.
16. Mislow JM, Kim MS, Davis DB, McNally EM. Myne-1, a spectrin repeat transmembrane protein of the myocyte inner nuclear membrane, interacts with lamin A/C. *J Cell Sci* 2002;115:61-70.
17. 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.
18. Li D, Tapscoft T, González O, Burch PE, Quinones MA, Zoghbi WA, et al. Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999;100:461-4
19. 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.

20. 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.
21. 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
22. Penas-Lado M, Arad M, Monserrat L, Ricoy E, Bouzas B, Castro-Beiras A, et al. Una forma de miocardiopatía hipertrófica apical familiar causada por la mutación Glu101Lys en el gen de la actina cardíaca. Correlación genotipo-fenotipo [abstract]. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(Supl 2):34.
23. Roberts R. A perspective: the new millennium dawns on a new paradigm for cardiology: molecular genetics. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:661-7.
24. Martino TA, Liu P, Sole MJ. Viral infection and the pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Circulation Res* 1994;74:182-8.
25. 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.
26. Bardoff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. *Nat Med* 1999;5:320-6.
27. Wolfgram LJ, Beisel KW, Herskowitz A, Rose NR. Variations in the susceptibility to Coxsackievirus B3-induced myocarditis among different strains of mice. *J Immunol* 1986;136:470-9.
28. Pathak SK, Kukreja PRC, Hess M. Molecular pathology of dilated cardiomyopathies. *Curr Probl Cardiol* 1996;21:99-144.
29. Fernández-Sola J, Nicolás JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 2002;137:321-6.

30. Waldmuller S, Freund P, Mauch S, Toder R, Vosberg HP. LowdensityDNA microarrays are versatile tools to screen for knownmutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mutat* 2002;19:560-9.
31. Elliott P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-6.
32. Lund LH, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report–2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J HeartLungTransplant*. 2015 Oct;34(10):1244-54. doi: 10.1016/j.healun.2015.08.003
33. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am CollCardiol*. 2011 Apr 19;57(16):1641-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.016
34. Garcia-Pavia P, et al. Genetics in dilated cardiomyopathy. *Biomark Med* 2013;7:517-33
35. D’Argenio V, et al. DNA sequence capture and next-generation sequencing for the molecular diagnosis of genetic cardiomyopathies. *J MolDiagn*. 2014 Jan;16(1):32-44. doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.07.008.
36. Kärkkäinen S, et al. Novel mutations in the lamin A/C gene in heart transplant recipients with end stage dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2006 Apr;92(4):524-6.
37. Authors/Task Force members, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Oct 14;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
38. Csanady M, Szasz K, M. Familial cardiomyopathies. *Cardiology* 1976;61:122-130
39. Berko BA, Switft M. X Linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1987; 316:1186-1191.

40. Schmith MA, Michels VV, Edwards WD, Miller FA, Familial dilated cardiomyopathy. *Am J Genet* 1988 Sep; 31(1): 135-43.
41. Virginia V, Michels MD, Patricia P, Moll Ph et al. The frequency of the familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992;326:77-82.
42. Ferlini A, Swry C, Melis MA, Mateddu A. X linked dilated cardiomyopathy and dystrophin gene. *Neuromuscul disorder* 1999; 9:339-346.
43. Arbustini E, Morbini P, Pilotto A, Gavazzini A. Familial dilated cardiomyopathy : from clinical presentation to molecular genetics. *European Heart Journal* 2000 21:1825-1832.
44. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/Internacional Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-2.
45. Mestroni L, Baisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 1999;20:93-102.
46. Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, et al. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1992;326:77-82.
47. 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.
48. McKenna C, Codd M, McCann H, Sugrue D. Idiopathic dilated cardiomyopathy: familial prevalence and HLA distribution. *Heart*. 1997;77:549-52.
49. Grünig E, Tasman JA, Kücherer H, Franz W, Kubler W, Katus HA. Frequency and phenotypes of familial dilated cardiomyopathy. *J Am CollCardiol*. 1998;31:186-94.
50. 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 CollCardiol*. 1998;31:195-201.

51. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miodini S, et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. *J Am CollCardiol.* 1999;34:181-90.
52. Monserrat L, Hermida H, Bouzas B, Mosquera I, Mahon N, Peteiro J, et al. Miocardiopatía dilatada familiar en pacientes trasplantados por miocardiopatía dilatada idiopática. *Rev EspCardiol.* 2002;55:725-32.
53. Michels VV, Driscoll DJ, Miller FA, Olson TM, Atkinson EJ, Olswold CL, et al. Progression of familial and non-familial dilated cardiomyopathy: long term follow up. *Heart.* 2003;89:757-61.
54. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am CollCardiol.* 2005;45:969-81.
55. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation.* 1980;62:1054-61.
56. Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, Caforio AL, Elliott PM, McKenna WJ. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Ann InternMed.* 2005;143:108-15.
57. Castro-Beiras A, Monserrat L, Hermida M. Miocardiopatía dilatada familiar: situación actual y beneficios clínicos de la investigación básica. *RevEspCardiol.* 2003;56Supl 1:7-12.
58. Pathak SK, Kukreja PR.C, Hess M. Molecular pathology of dilated cardiomyopathies. *CurrProblCardiol.* 1996;21:103-44.
16. 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.
59. Arbustini E, Morbinini P, Pilotto A, Gavazzi A, Tavazzi L. Familial dilated cardiomyopathy: from clinical presentation to molecular genetics. *Eur Heart J.* 2000;21:1825-32.
60. 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 CollCardiol.* 2000;35:1760-8.
61. 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.

62. Siu BL, Niimura H, Osborne JA, Fatkin D, MacRae C, Solomon S, et al. Familial dilated cardiomyopathy locus maps to chromosome 2q31. *Circulation*. 1999;99:1022-6.
63. Ellinor PT, Sasse-Klaassen S, Probst S, Gerull B, Shin JT, Toepffel A, et al. A novel locus for dilated cardiomyopathy, diffuse myocardial fibrosis, and sudden death on chromosome 10q25-26. *J Am CollCardiol*. 2006;48:106-11.
64. Schonberger J, Kuhler L, Martins E, Lindner TH, Silva-Cardoso J, Zimmer M. A novel locus for autosomal-dominant dilated cardiomyopathy maps to chromosome 7q22.3-31.1. *Hum Genet*. 2005;118:451-7.
65. Gerull B, Gramlich M, Atherton J, McNabb M, Trombitas K, Sasse-Klaassen S, et al. Mutations of TTN, encoding the giant muscle filament titin, cause familial dilated cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2002;30:201-4.
66. Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, Solomon S, Sharma P, McDonough B, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;2:103-4.
67. Li D, Czernuszewicz GZ, González O, Tapscott T, Karibe A, Durand JB, et al. Novel cardiac troponin T mutations as a cause of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2188-93.
68. Daehmlow S, Erdmann J, Knueppel T, Gille G, Froemmel C, Hummel M, et al. Novel mutations in sarcomeric protein genes in dilated cardiomyopathy. *BiochemBiophys Res Commun*. 2002;298:116-20.
69. Konno T, Shimizu M, Ino H, Matsuyama T, Yamaguchi M, Terai H, et al. A novel missense mutation in the myosin binding protein-C gene is responsible for hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular dysfunction and dilation in elderly patients. *J Am CollCardiol*. 2003;41:781-6.
70. Mogensen J, Murphy RT, Shaw T, Bahla A, Redwood C, Watkins H, et al. Severe disease expression of cardiac troponin C and T mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am CollCardiol*. 2004;44:2033-40.
71. Murphy RT, Mogensen J, Shaw A, Kubo T, Hughes S, McKenna WJ. Novel mutation in cardiac troponin I in recessive idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2004;363:371-2.

72. Stefanelli CB, Rosenthal A, Borisov AB, Ensing GJ, Russell MW. Novel troponin T mutation in familial dilated cardiomyopathy with gender-dependant severity. *Mol Genet Metab.* 2004;83:188-96.
73. Karkkainen S, Helio T, Jaaskelainen P, Miettinen R, Tuomainen P, Ylitalo K, et al. Two novel mutations in the beta-myosin heavy chain gene associated with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:861-8.
74. Illard E, Duboscq-Bidot L, Charron P, Benaiche A, Conraads V, Sylvius N, et al. Mutation screening in dilated cardiomyopathy: prominent role of the beta myosin heavy chain gene. *Eur Heart J.* 2005;26:794-803.
75. Carniel E, Taylor MR, Sinagra G, Di Lenarda A, Ku L, Fain PR, et al. Alpha-myosin heavy chain: a sarcomeric gene associated with dilated and hypertrophic phenotypes of cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112:54-9.
76. Olson TM, Kishimoto NY, Whitby FG, Michels VV. Mutations that alter the surface charge of alpha-tropomyosin are associated with dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33:723-32.
77. Tsubata S, Bowles KR, Vatta M, Zintz C, Titus J, Muhonen L, et al. Mutations in the human delta-sarcoglycan gene in familial and sporadic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2000;106: 655-62.
78. Karkkainen S, Miettinen R, Tuomainen P, Karkkainen P, Helio T, Reisell E, et al. A novel mutation, Arg71Thr, in the delta-sarcoglycan gene is associated with dilated cardiomyopathy. *J Mol Med.* 2003;81:795-800.
79. Taylor MR, Slavov D, Gajewski A, Vlcek S, Ku L, Fain PR, et al. Thymopoietin (lamina-associated polypeptide 2) gene mutation associated with dilated cardiomyopathy. *Hum Mutat.* 2005;26:566-74.
80. Bonne G, Di Barletta MR, Varnous S, Becane HM, Hammouda EH, 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.
81. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, Wolff MR, Porcu M, Frenneaux M, et al. Missense mutations in the rod domain of the lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med.* 1999;341:1715-24.

82. Brodsky GL, Muntoni F, Miodic S, Sinagra G, Sewry C, Mestroni L. Lamin A/C gene mutation associated with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation*. 2000;101:473-6.