



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - PRESENTACIÓN DE CASOS

Cardiopatía dilatada en ataxia de Friedreich: el punto sin retorno

Dilated cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: point of no return

Luis E. Silva, MD.^(1,2); Leidy P. Prada, MD.^(1,2); Hugo Páez, MD.^(2,3); Andrés F. Buitrago, MD.⁽²⁾; Carlos Franco, MD.⁽²⁾; Robinson Sánchez, MD.⁽²⁾; Iván Rendón, MD.^(2,3)

Bogotá, DC., Colombia.

Las cardiopatías infiltrativas se caracterizan por el depósito de sustancias en el miocardio que causan un impacto negativo en la arquitectura de la pared ventricular. La ataxia espino-cerebelosa de Friedreich es una enfermedad degenerativa, heredada, con carácter autosómico recesivo. Clínicamente se caracteriza por ataxia de extremidades y tronco, hiporreflexia, neuropatía periférica, retinopatía y cardiopatía, entre otros. La afectación cardíaca es muy frecuente y se detectan alteraciones en estudios pos-mortem en 95% a 100% de los pacientes. La tasa de mortalidad es elevada y se considera una enfermedad incurable, a pesar de la existencia actual de múltiples medicamentos en estudio basados en los fundamentos fisiopatológicos de esta afección.

PALABRAS CLAVE: ataxia de Friedreich, cardiopatías infiltrativas, cardiomiopatía dilatada, idebenona.

Infiltrative heart diseases are characterized by deposit of substances in the myocardium that cause a negative impact on the architecture of the ventricular wall. Friedreich's spino-cerebellar ataxia is a degenerative disease, inherited in an autosomal recessive pattern. Clinically it is characterized by limb and trunk ataxia, hyporeflexia, peripheral neuropathy, retinopathy and heart disease among others. Cardiac involvement is common and on post-mortem studies cardiac abnormalities are found in 95% to 100% of patients. The mortality rate is high and it is considered an incurable disease, despite the current existence of multiple medications being studied, based on the pathophysiological basis of this condition.

KEYWORDS: Friedreich's ataxia, infiltrative heart disease, dilated cardiomyopathy, idebenone.

(Rev Colomb Cardiol 2012; 19: 100-104)

Introducción

Las cardiopatías infiltrativas se caracterizan por la infiltración de sustancias anormales que causan impacto negativo en la arquitectura de la pared ventricular. Esta última, después de haber sido sometida a la noxa inicial,

se convierte paulatinamente en una cavidad rígida, con limitación en la distensibilidad, restringiendo el llenado ventricular. Las enfermedades infiltrativas tienen como punto en común la disfunción diastólica progresiva, que termina en una disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo. La ataxia espino-cerebelosa de Friedreich es una enfermedad degenerativa, heredada, con carácter autosómico recesivo, con una incidencia estimada de 1 en 50.000. Es producida por una expansión de triplete guanina adenina adenina (GAA) en un gen del cromosoma 9 que codifica la proteína frataxina (FR). Clínicamente, se caracteriza por ataxia de extremidades y tronco, hiporreflexia, piramidalismo, leve neuropatía periférica, pie cavo, retinopatía, sordera y cardiopatía. La afectación cardíaca es muy frecuente, y se detectan alteraciones en el electrocardiograma y el ecocardiograma.

Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, DC., Colombia.

(1) Universidad de Los Andes, Bogotá, DC., Colombia.

(2) Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, DC., Colombia.

(3) Universidad El Bosque, Bogotá, DC., Colombia.

Correspondencia: Dr. Andrés F. Buitrago, Calle 119 No. 7-75. Teléfono: (571) 6 03 03 03. Extensión 5492, Bogotá, DC., Colombia.
Correo electrónico: abuitrag@uniandes.edu.co

Recibido: 01/12/2010. Aceptado: 26/05/2011.

grama en 95% a 100% de los pacientes (1-4). No se ha demostrado que el trasplante cardiaco, los dispositivos de asistencia ventricular y los cardiodesfibriladores implantables disminuyan la mortalidad o modifiquen la progresión de la misma; únicamente pueden mejorar la calidad de vida si el pronóstico neurológico es mayor a diez años. Hasta el momento, el tratamiento de soporte es lo único que se emplea de rutina en estos pacientes, con sobrevida inusual posterior a la tercera década (2, 5) (media 35 años), siendo el género masculino y el compromiso cardiaco con sustrato arritmogénico y cardiopatía dilatada, los factores que confieren el peor pronóstico (6, 7).

Reporte de un caso

Paciente de género masculino, de 33 años de edad, con diagnóstico de ataxia de Friedreich desde los doce años, natural y proveniente de Facatativá, quien ingresó con cuadro clínico de quince días de evolución con deterioro de clase funcional de la disnea hasta IV/IV, asociado a anasarca. Cinco días previos consultó a otra institución en donde realizaron electrocardiograma (Figura 1) en el que se evidenció aleteo auricular con respuesta ven-tricular variable y controlada; ajustaron los medicamentos para falla cardiaca (diagnosticada un año atrás) y dieron salida con manejo ambulatorio. Sin embargo, dada la persistencia de la sintomatología decidió consultar a la Fundación Santa Fe de Bogotá. Como antecedente adicional se reportó diabetes mellitus insulino-dependiente y manejo farmacológico ambulatorio con: espironolactona 25 mg cada día, furosemida 40 mg cada día, betametildigoxina 7 gotas cada día, enoxaparina 60 mg cada noche, omeprazol 20 mg cada día, insulina NPH 16 unidades a.m. y 6 unidades p.m. y levotiroxina 150 mcg cada día. El paciente tiene una hermana melliza sin compromiso por ataxia. Al examen físico se observa un paciente en estado general regular, con

tensión arterial de 125/75 mm Hg, frecuencia cardiaca 100/min, frecuencia respiratoria 22/min, icterico, sin soplos carotídeos, con ingurgitación yugular a 24 grados, ruidos cardiacos rítmicos con soplo holosistólico III/VI en foco tricúspide, no tercer ruido, ruidos respiratorios con disminución del murmullo vesicular en bases pulmonares, abdomen con onda ascítica positiva, no circulación colateral, reflujo hepatoyugular positivo, extremidades con edema grado III con fovea y pulsos simétricos adecuados. En cuanto al estado neurológico se encontró alerta, orientado en tres esferas, lenguaje con leve disartria, sensibilidad normal, movimientos de baja frecuencia y mediana amplitud, ocasionales, en las cuatro extremidades, sin signos meníngeos.

Se realizó hemograma sin leucocitosis ni neutrofilia, sin anemia y plaquetas en 138.000, y posteriormente por la sintomatología de falla cardiaca se ordenó ecocardiograma transtorácico donde se evidenció dilatación ventricular izquierda, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 26% (Figura 2A) y signos de disfunción diastólica (Figura 2B). Dado el cuadro clínico

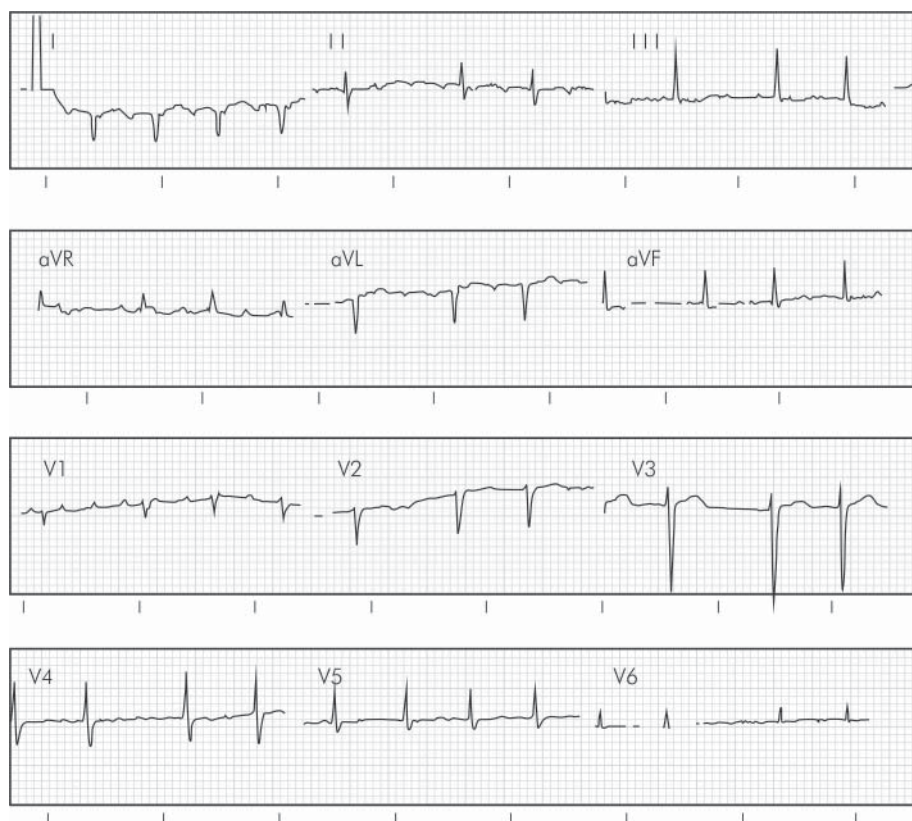


Figura 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones en el que se observa aleteo auricular con respuesta ventricular controlada.

asociado con los hallazgos paraclínicos e imaginológicos, se decidió optimizar el manejo para falla cardíaca y se presentó en junta médico-quirúrgica del servicio de cardiología y cirugía cardiovascular de la Fundación para determinar una opción adicional de tratamiento. Una vez se decidió que el paciente no era candidato para trasplante cardíaco, dispositivos de asistencia ventricular, cardiodesfibrilador o resincronizador se dio salida con manejo ambulatorio para falla cardíaca.

Discusión

La ataxia espino-cerebelosa de Friedreich es la más común de todas las ataxias hereditarias; es de carácter progresivo, afecta el sistema nervioso central y periférico, los huesos y el corazón. Se caracteriza por una

degeneración espino-cerebelosa con pérdida selectiva de las grandes fibras mielínicas en los ganglios de la raíz dorsal (4). Los pacientes presentan ataxia para la marcha, síntomas secundarios a degeneración de los ganglios de la raíz dorsal y pérdida de neuronas sensoriales, por la atrofia de los tractos posteriores y espino-cerebeloso. La enfermedad suele debutar antes de los 25 años de edad, con ataxia progresiva, pérdida de la sensibilidad y debilidad muscular, a menudo asociada con escoliosis, pie cavo y miocardiopatía hipertrófica (8, 9). El desenlace común es una progresiva discapacidad física a temprana edad que requiere el uso de silla de ruedas al inicio de la tercera década de la vida. Hasta el momento no se ha identificado algún tratamiento que pueda frenar el curso natural de la enfermedad. Múltiples estudios han pretendido demostrar la efectividad de algunos medicamentos, pero ningún tratamiento puede retrasar su progresión y, en general, la supervivencia es de unos quince a veinte años después del inicio de la misma (1, 2, 4, 8, 10).

Estudios de biopsias endomiocárdicas revelan que la pérdida de la proteína Fr causa estrés oxidativo con una deficiencia combinada de una enzima del ciclo de Krebs, aconitasa, y tres complejos de la cadena respiratoria mitocondrial, con una alteración de la homeostasis celular de hierro que conduce a la sobrecarga a nivel mitocondrial (11). La Fr, proteína mitocondrial, está presente en cerebro, corazón, páncreas, entre otros; está implicada en la homeostasis del hierro con propiedades antioxidantes, y es la piedra angular para la adecuada unión del hierro-azufre, los cuales están implicados en la transferencia de electrones y participan en la producción de energía en la mitocondria. En el caso de la ataxia espino-cerebelosa de Friedreich, esta proteína es escasa, como demuestran biopsias de tejido endocárdico procedente de estos pacientes (2, 5, 11). Esto hace que el hierro no se incorpore de forma correcta a los otros dos componentes, y se genere así una disminución en la producción de energía, una deficiencia significativa en la producción de adenosín-trifosfato (ATP) y de oxigenación celular en el músculo esquelético después de realizar ejercicio, así como un aumento en los radicales libres, derivado de la acumulación de este producto. Todo lo anterior conlleva una desregulación mitocondrial, con reducción de los mecanismos anti-oxidativos y aumento del estrés oxidativo y la noxa celular (12-14).

Las arritmias ocurren con menos frecuencia de lo esperado, y son más prevalentes las de origen supra-ventricular. Por su parte, las ventriculares se han relacionado en su mayoría con cardiopatía dilatada, aunque tienen menos prevalencia (4, 5).

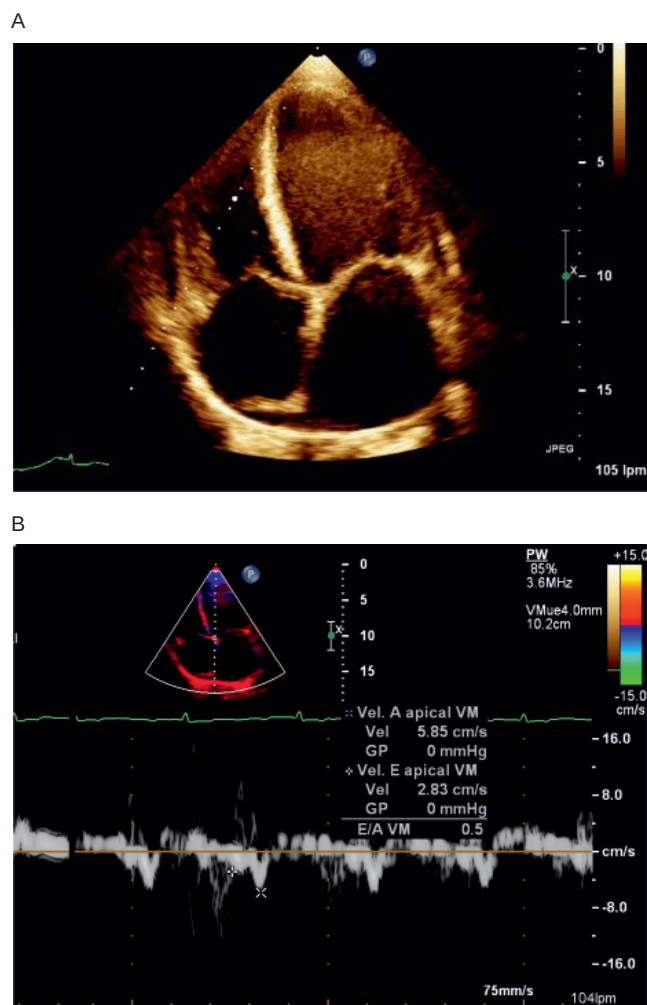


Figura 2 (A y B). Ecocardiograma transtorácico en el que se aprecia dilatación ventricular izquierda, fracción de eyección del ventrículo izquierdo 26% (A) y signos de disfunción diastólica (B).

Las alteraciones del electrocardiograma, están presentes en 75% a 100% de los pacientes (4). No siempre se encuentra aumento de la amplitud del complejo QRS, incluso, no es raro encontrar bajo voltaje debido a que la enfermedad afecta más el intersticio que el miocardio (1). Es típico encontrar signos de hipertrofia ventricular izquierda con anormalidades en la repolarización ventricular, cambios isquémicos, taquicardias supraventriculares, bloqueos aurículo-ventriculares, entre otros (5). Las anormalidades en la repolarización, manifestadas como la inversión de la onda T en la cara inferior y precordiales, son los hallazgos que más se reportan en los diferentes estudios de pacientes con ataxia espino-cerebelosa de Friedreich (12, 13).

En el ecocardiograma se ha descrito hipertrofia ventricular izquierda (la más prevalente), hipertrofia ventricular izquierda septal asimétrica y dilatación del ventrículo izquierdo con fracción de eyección disminuida (5).

La mayoría de las enfermedades infiltrativas son consideradas irreversibles y sólo se puede ofrecer tratamiento paliativo. El manejo general consiste en bloqueo hormonal empleado para insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta-bloqueadores, antagonistas de la aldosterona y diuréticos (1).

Entendiendo el papel preponderante del estrés oxidativo, como una de las principales teorías de la fisiopatología de la entidad, se han desarrollado múltiples ensayos clínicos para evaluar la eficacia de diferentes antioxidantes. La idebenona (6-[10-hydroxydecyl]-2,3-dimethoxy-5-methyl-1,4-benzoquinone), funciona como antioxidante, portador de electrones y estimulante para la producción de factor de crecimiento del nervio, y además bloquea los canales de calcio sensibles a voltaje. En reportes iniciales la respuesta es muy variable y no se muestra correlación con el género, la edad o la gravedad inicial de la miocardiopatía (10, 12). Sin embargo, aun no hay un consenso sobre los beneficios de estos tratamientos (12-15).

El trasplante cardíaco no está indicado por el compromiso neurológico; sólo podría contemplarse en casos donde el compromiso cardiovascular sea más severo que el neurológico, en pacientes con pronóstico y supervivencia calculada desde el punto de vista neurológico de al menos diez años (2).

La mayoría de los pacientes con ataxia de Friedreich fallecen por insuficiencia respiratoria o infección en la cuarta década de vida. Aquellos que desarrollan cardiopatía dilatada fallecen por insuficiencia cardiaca congestiva de rápido progreso (6).

Conclusiones

La ataxia espino-cerebelosa de Friedreich es una enfermedad autosómica recesiva, de carácter neurodegenerativo, con un compromiso cardiovascular descrito y estudiado. Las manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad se encuentran en 90% a 100% de los pacientes; son secundarias a un proceso infiltrante, el cual genera alteraciones en el espacio intersticial que se traducen en disfunción diastólica inicial, que termina con compromiso severo de la contractilidad ventricular izquierda, asociada a hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia ventricular izquierda septal asimétrica y cardiopatía dilatada con fracción de eyección disminuida.

Se han llevado a cabo múltiples estudios para poder intervenir en el curso de la enfermedad. Así, se cree que la idebedona (antioxidante), que es un medicamento en experimentación y por su teoría antioxidante, podría disminuir la tasa de progresión de la enfermedad, pero no hay evidencia contundente que demuestre su impacto en la morbilidad o mortalidad. Los estudios iniciales demostraron que era efectiva para controlar la hipertrofia ventricular, tenía mínimo porcentaje de efectos secundarios y buena tolerancia por parte de los pacientes, siempre y cuando se empleara al inicio de la hipertrofia; no obstante, estudios diseñados para corroborarlo demostraron que no prevenía la progresión a cardiopatía hipertrófica en pacientes sin dichos hallazgos de base, pero sí estabilizaba la tasa de crecimiento en pacientes con cardiopatía preexistente, permitiendo inferir, por lo tanto, que la intervención farmacológica con los resultados descritos en estudios previos, puede corresponder al curso natural de la enfermedad, más que a un impacto real del fármaco sobre la progresión del daño cardiovascular. Una reciente publicación presenta un caso de una paciente de cinco años de edad con cardiopatía hipertrófica y ataxia espino-cerebelosa de Friedreich, con un efecto positivo del beta-bloqueador en el sustrato arritmogénico y estructural, pero faltan estudios contundentes que corroboren este hallazgo (1, 13-16).

Con base en lo anterior, el tratamiento que se puede ofrecer es de carácter paliativo, sintomático. La mortalidad no se ha modificado, y hasta el momento sigue siendo una enfermedad incurable, con una tasa de supervivencia de 35 años en promedio.

Bibliografía

1. Seward JB, Casaclang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases cardiomyopathies that look alike. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1769-79.
2. Gómez J, Marcos G, Vega J, et al. Miocardiopatía dilatada y ataxia de Friedreich. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1671.
3. James TN, Cobbs BW, Coghlan HC, McCoy WC, Fisch C. Coronary disease, cardioneuropathy, and conduction system abnormalities in the cardiomyopathy of Friedreich's ataxia. *Br Heart J* 1987; 57: 446-57.
4. Albano LM, Nishioka SD, Moyses RL, et al. Friedreich's ataxia. Cardiac evaluation of 25 patients with clinical diagnosis and literature review. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 448-51.
5. Giugliano GR, Sethi PS. Friedreich's ataxia as a cause of premature coronary artery disease. *Tex Heart Inst J* 2007; 34: 214-7.
6. Groh WG, Zipes DP. Neurological disorders and cardiovascular disease, Friedreich ataxia. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th. ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 2145-2146.
7. Rosenberg RN. The inherited ataxia. *Harrison Principles Of Internal Medicine*. 16th. Ed. United States of America McGraw-Hill; 2005. p. 2422-2423.
8. Gellera C, Pareyson D, Castellotti B, et al. Very late onset Friedreich's ataxia without cardiomyopathy is associated with limited GAA expansion in the X25 gene. *Neurology* 1997; 49: 1153-1155.
9. Hewer RL. Study of fatal cases of Friedreich's ataxia. *Brit Med* 1968; 3: 649-652.
10. Rustin PR, von Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussard D, et al. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet* 1999; 354: 477-479.
11. Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia. *Heart* 2002; 87: 346-349.
12. Seznec H, Simon D, Monassier L, et al. Idebenone delays the onset of cardiac functional alteration without correction of Fe-S enzymes deficit in a mouse model for Friedreich ataxia. *Hum Mol Genet* 2004; 13 (10): 1017-24.
13. Kosutic J, Zamurovic D. High-dose beta-blocker hypertrophic cardiomyopathy therapy in a patient with Friedreich ataxia. *Pediatr Cardiol* 2005; 26 (5): 727-30.
14. Whitnall M, Rahmanto YS, Suta R, et al. The MCK mouse heart model of Friedreich's ataxia: alterations in iron-regulated proteins and cardiac hypertrophy are limited by iron chelation. *PNAS Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (28): 9757-62.
15. Rinaldi T, Tucci S, Maione S, et al. Low-dose idebenone treatment in Friedreich's ataxia with and without cardiac hypertrophy C. *J Neurol* 2009; 256: 1434-1437.
16. Kipps A, Alexander M, Colan S, et al. The longitudinal course of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia during childhood. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 306-310.