



Reporte de caso: Cardiomiopatía hipertrófica como primera manifestación de ataxia de Friedreich:

Laura Camila Pinzón Hernández. MD (1)

(1) Residente de Medicina Física y Rehabilitación de la Universidad Nacional de Colombia.

Resumen

La cardiomiopatía como presentación inicial de la ataxia de Friedreich (AF) es poco frecuente. En estos pacientes se debe sospechar la presencia concomitante de otra condición genética. La rehabilitación física y cardíaca son pilares en el tratamiento de estos pacientes.

Palabras clave: Ataxia de Friedreich, Cardiomiopatía Hipertrófica, gen DOLK

Introducción

La ataxia de Friedreich es la ataxia hereditaria más frecuente a nivel mundial. Se manifiesta entre la primera y tercera década de la vida, con síntomas neurológicos caracterizados por ataxia, debilidad muscular, disartria, arreflexia, respuesta plantar extensora y disminución en la sensibilidad vibratoria; el cuadro clínico es progresivo.

Esta patología también produce escoliosis, cardiomiopatía, trastornos metabólicos y hormonales, entre otros. Se ha descrito que hasta el 5% de los pacientes pueden debutar con síntomas cardíacos asociados a una cardiomiopatía hipertrófica.

La enfermedad cardíaca en estos pacientes es una causa importante de morbilidad, por lo que requiere una evaluación y manejo oportuno. La rehabilitación cardíaca hace parte fundamental del tratamiento de estos pacientes.

Caso clínico

Se reporta el caso de una paciente femenina de 15 años proveniente de Arauca, Colombia, remitida a la junta de enfermedades neuromusculares del Instituto Roosevelt. Consultó por cuadro clínico que inició a los 10 años de edad, consistente en edema de los miembros inferiores, disnea con la marcha, dolor precordial ocasional y fatiga. Tres años después de los síntomas anteriores, inició con debilidad muscular progresiva con mayor afectación de miembros inferiores, alteración de la marcha y disminución de las destrezas manuales.

Al momento de la evaluación, refería disnea de moderados esfuerzos, dificultad para peinarse y escribir, caminaba de forma independiente en interiores, pero requería apoyo en exteriores y había sufrido ocho caídas en el último semestre. Negaba signos de disfagia, disartria o del control de esfínteres.

Al examen físico, se evidenció debilidad generalizada simétrica de predominio proximal y mayor severidad en los miembros inferiores, arreflexia generalizada, respuesta plantar extensora bilateral, marcha atáxica sin apoyo, incoordinación, dismetría, incapacidad para realizar marcha en tándem y apoyo monopodal. Presentaba tórax simétrico, ruidos cardíacos rítmicos, con reforzamiento de S2 sin presencia de soplos, ruidos respiratorios normales sin agregados y edema grado I.

La paciente se encontraba en manejo por cardiología con el diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica con carvedilol, espirolactona y enalapril. Los reportes de los ecocardiogramas evidenciaron hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 62% en el 2019 y 53% en el 2021.

Entre los paraclínicos de extensión contaba con creatin kinasa en 165 (normal), función hepática y renal normal, glucosa basal en el límite superior, resonancia de cerebro simple normal y electromiografía y neuroconducción de 4 extremidades compatible con polineuropatía sensitiva axonal. Con base en lo anterior, se sospechó una ataxia hereditaria. Se solicitó el estudio de repetición de GAA en el gen FXN, encontrando un amplificado de 150 repeticiones GAA en el intrón 1, que confirmó la AF. El panel genético para ataxia evidenció una variante patogénica homocigota en el gen DOLK.

Se indicaron pruebas funcionales para ataxia (escala de evaluación de la ataxia de Friedreich modificada: mFARS y prueba de marcha en 6 minutos) y manejo rehabilitador con caminador anterior de 4 ruedas; fisioterapia enfocada al fortalecimiento muscular al 40% de 1RPM, entrenamiento en equilibrio y riesgo de caídas; terapia ocupacional enfocada a optimizar las destrezas manuales y la independencia en autocuidado; inicio del programa de rehabilitación cardíaca enfocado en el ejercicio aeróbico de moderada intensidad; y psicoterapia para apoyo emocional de la paciente y su familia. Se solicitaron estudios de salud ósea, metabólicos, hormonales, función pulmonar y cardíacos para realizar seguimiento.

Discusión

La AF es la ataxia hereditaria más frecuente a nivel mundial. La mayoría de los casos son secundarios a expansión en las repeticiones del trinucleótido GAA en el exón 1 del gen que codifica la proteína frataxina, localizado en el

cromosoma 9, reduciendo la transcripción y producción de esta proteína. La AF presenta una herencia autosómica recesiva. Está asociada a una alteración en el metabolismo mitocondrial del hierro caracterizado por su acumulación, provocando aumento en el estrés oxidativo celular y alteración en la cadena respiratoria mitocondrial (1).

La cardiomiopatía hipertrófica puede ser la presentación inicial hasta en el 5% de los pacientes con AF (1). La función ventricular suele ser limitrofe y mantenerse estable durante el tiempo, aunque también se han descrito casos de cardiopatía dilatada, con peor pronóstico. Las arritmias cardíacas también son frecuentes en especial las arritmias auriculares (1,2). Al igual que en otras etiologías el manejo farmacológico está sustentado en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los betabloqueadores (3,4). Aunque no existen recomendaciones específicas en rehabilitación cardíaca, el ejercicio aeróbico de intensidad moderada puede mejorar la capacidad cardiovascular en etapas tempranas de la enfermedad, haciendo de esta intervención un pilar en el manejo de estos pacientes (5,6).

Por otro lado, la mutación del gen DOLK, se asocia con alteración en la glucosilación postraslacional del distroglicano. Existen reportes de pacientes donde predomina la cardiomiopatía dilatada como manifestación principal de la mutación en este gen (7).

Hasta el momento, no hay descripciones de la aparición concomitante de AF y mutación del gen DOLK. En este caso se hipotetiza que la presencia de ambas mutaciones está relacionada con la aparición más temprana de cambios estructurales cardíacos, en el contexto de una paciente con AF, en lugar de los síntomas neurológicos. Aunque se podría estimar un peor pronóstico funcional y de supervivencia, en este caso, la función ventricular se ha mantenido estable y dentro de rangos de falla cardíaca con fracción de eyección preservada.

Conclusión

Los síntomas cardíacos en la AF suelen ocurrir posterior al inicio de los síntomas neurológicos. El fenotipo más frecuente es la cardiomiopatía hipertrófica. La presencia de síntomas y alteraciones estructurales cardíacas en la infancia asociado a pocos signos neurológicos o ausencia de los mismos, debe derivar en el estudio genético de otras causas de cardiomiopatía.

La aparición concomitante de mutaciones en otros genes asociados a cardiomiopatía hereditaria, parece alterar no solo la presentación clínica, sino el curso natural de la enfermedad cardíaca en la AF. La rehabilitación cardíaca y física son pilares en el manejo en estos pacientes.

Referencias

1. Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, Alkubeysi M, Raizada V. Heart disease in Friedreich's ataxia. *World J Cardiol.* 2019 Jan 26;11(1):1-12.
2. Payne RM, Wagner GR. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: clinical findings and research. *J Child Neurol.* 2012 Sep;27(9):1179-86.
3. Payne RM, Wagner GR. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: clinical findings and research. *J Child Neurol.* 2012 Sep;27(9):1179-86.
4. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, Delatycki MB, Clinical Management Guidelines Writing Group. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 30;9:184.
5. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull.* 2017 Dec 1;124(1):19-30.
6. Milne SC, Corben LA, Roberts M, Murphy A, Tai G, Georgiou-Karistianis N, et al. Can improve the health and well-being rehabilitation in Friedreich's ataxia: a randomized controlled trial? [Internet]. Vol. 32, *Clinical Rehabilitation.* 2018. p. 630-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0269215517736903>
7. Lefeber DJ, de Brouwer APM, Morava E, Riemersma M, Schuurs-Hoeijmakers JHM, Absmanner B, et al. Autosomal recessive dilated cardiomyopathy due to DOLK mutations resulting from abnormal dystroglycan O-mannosylation. *PLoS Genet.* 2011 Dec;7(12):e1002427.