

DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

Cardiovascular

SEGUNDA EDICIÓN

Miller | Revelo



DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO

Cardiovascular

SEGUNDA EDICIÓN

Dylan V. Miller, MD

Profesor clínico, Departamento de Patología
Escuela de Medicina de la Universidad de Utah
Vicepresidente, Departamento de Patología
Centro Médico Intermountain
Salt Lake City, Utah

Monica P. Revelo, MD, PhD

Profesora de Patología
Escuela de Medicina de la Universidad de Utah
Directora Médica de Patología Renal y Cardiovascular
Laboratorios ARUP
Salt Lake City, Utah



Secciones

SECCIÓN 1:
Corazón, biopsia endomiocárdica

SECCIÓN 2:
Corazón, resección

SECCIÓN 3:
Corazón, tumores

SECCIÓN 4:
Válvulas cardiacas, nativas

SECCIÓN 5:
Válvulas cardiacas

SECCIÓN 6:
Pericardio

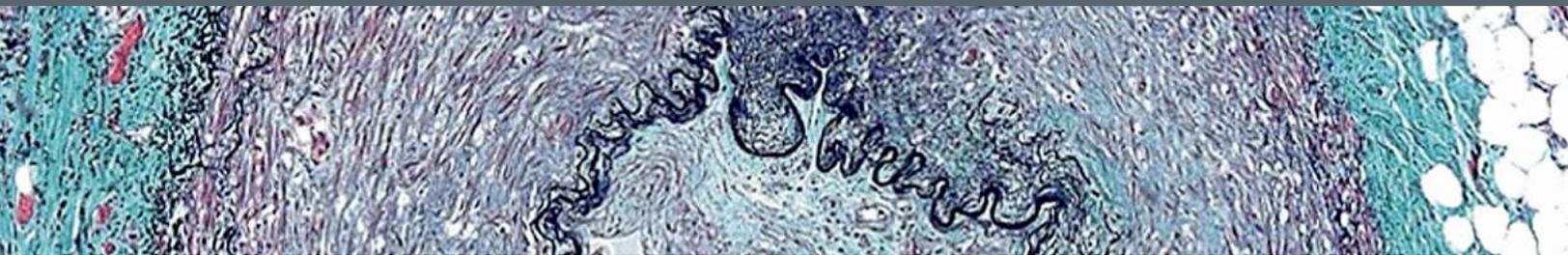
SECCIÓN 7:
Enfermedad vascular

PARA UNA PRÁCTICA EXITOSA

SECCIÓN 8:
Tumores vasculares

SECCIÓN 9:
Autopsia

ÍNDICE DE CONTENIDOS



SECCIÓN 1: CORAZÓN, BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA

CONGÉNITA/GENÉTICA

- 4 **Síndrome de fibroelastosis endocárdica**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 6 **Miocardopatía arritmogénica**
Jagdish Butany, MBBS, MS, FRCPC; Amar Ibrahim, MB, ChB, MSc; Monica P. Revelo, MD, PhD
- 10 **Desórdenes metabólicos de los ácidos grasos**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 12 **Miopatías mitocondriales**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 16 **Distrofias musculares**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 20 **Enfermedades por almacenamiento de glucógeno**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 22 **Enfermedad de Fabry, corazón**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 24 **Mutación de LAMP2 (enfermedad de Danon)**
Jagdish Butany, MBBS, MS, FRCPC; Amar Ibrahim, MB, ChB, MSc; Monica P. Revelo, MD, PhD

ADQUIRIDA

- 26 **Depósito de amiloide, corazón**
Elizabeth H. Hammond, MD; Monica P. Revelo, MD, PhD
- 32 **Hemocromatosis, corazón**
Philippe Romeo, MD
- 34 **Cardiotoxicidad por antraciclinas**
Brandon T. Larsen, MD, PhD
- 36 **Miocardopatía por catecolaminas**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 38 **Cardiotoxicidad por cocaína**
Brian J. Hall, MD

INFLAMATORIA

- 40 **Miocarditis linfocítica**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 44 **Miocarditis de células gigantes**
Brandon T. Larsen, MD, PhD; Monica P. Revelo, MD, PhD
- 46 **Miocarditis eosinofílica (Löffler)**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 50 **Sarcoidosis, corazón**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 52 **Carditis reumática aguda**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 56 **Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis**
Monica P. Revelo, MD, PhD

- 58 **Miocarditis viral**
Brian J. Hall, MD; Nikhil Sangle, MD, FRCPath
- 60 **Toxoplasmosis, corazón**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 62 **Enfermedad de Chagas, corazón**
Brian J. Hall, MD
- 66 **Enfermedad de Lyme y miocarditis por *Rickettsia***
Brian J. Hall, MD
- 70 **Lupus eritematoso, corazón**
Monica P. Revelo, MD, PhD

RECHAZO DE TRASPLANTE

- 76 **Rechazo de trasplante celular agudo, corazón**
Elizabeth H. Hammond, MD
- 82 **Rechazo de trasplante mediado por anticuerpos, corazón**
Elizabeth H. Hammond, MD
- 88 **Lesiones Quilty**
Billie Fyfe, MD
- 92 **Sitios de biopsias previas, trasplante cardiaco**
Billie Fyfe, MD
- 94 **Trastorno linfoproliferativo postrasplante, corazón**
Brian J. Hall, MD; Nikhil Sangle, MD, FRCPath
- 96 **Lesión por cosecha/isquemia aguda, corazón**
Billie Fyfe, MD; Monica P. Revelo, MD, PhD

SECCIÓN 2: CORAZÓN, RESECCIÓN

CORAZÓN EXPLANTADO

- 102 **Miocardopatía hipertrófica**
Vidhya Nair, MBBS, MD, FRCPC
- 106 **Miocardopatía dilatada idiopática**
Dylan V. Miller, MD
- 110 **Enfermedad isquémica del corazón**
Vidhya Nair, MBBS, MS, FRCPC
- 114 **Revisión de los *stents* de la arteria coronaria**
Dylan V. Miller, MD
- 118 **Vasculopatía del aloinjerto cardiaco**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 124 **Lesión por radiación, corazón**
Philippe Romeo, MD; Dylan V. Miller, MD
- 126 **Enfermedad del sistema de conducción cardiaco**
Dylan V. Miller, MD
- 134 **Dispositivos de asistencia ventricular**
Dylan V. Miller, MD
- 138 **Acercamiento a la miocardopatía (hoja de trabajo)**
Dylan V. Miller, MD
- 140 **Acercamiento al diagnóstico de miocardopatía**
Dylan V. Miller, MD

ÍNDICE DE CONTENIDOS

SECCIÓN 3: CORAZÓN, TUMORES

BENIGNOS

- 148 **Mixoma cardíaco**
Joseph J. Maleszewski, MD
- 154 **Fibroelastoma papilar**
Joseph J. Maleszewski, MD
- 158 **Rabdomioma cardíaco**
Joseph J. Maleszewski, MD
- 162 **Fibroma cardíaco**
Joseph J. Maleszewski, MD
- 166 **Tejidos ectópicos, corazón**
Joseph J. Maleszewski, MD
- 168 **Hipertrofia lipomatosa del septum (tabique) auricular**
Billie Fyfe, MD; Dylan V. Miller, MD

MALIGNOS

- 170 **Linfoma cardíaco**
Brian J. Hall MD; Nikhil Sangle, MD, FRCPath
- 172 **Angiosarcoma cardíaco**
Joseph J. Maleszewski, MD
- 176 **Sarcoma cardíaco, otros**
Joseph J. Maleszewski, MD
- 180 **Metástasis cardíaca**
Jagdish Butany, MBBS, MS, FRCPC

SECCIÓN 4: VÁLVULAS CARDIACAS, NATIVAS

AÓRTICA

- 188 **Válvula aórtica unicomisural**
Jagdish Butany, MBBS, MS, FRCPC
- 192 **Válvula aórtica bicúspide**
Jagdish Butany, MBBS, MS, FRCPC; Amar Ibrahim, MB, ChB, MSc; Monica P. Revelo, MD, PhD
- 196 **Estenosis aórtica calcificada senil**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 198 **Estenosis subaórtica membranosa discreta**
Dylan V. Miller, MD

MITRAL

- 200 **Enfermedad mixomatosa de la válvula mitral**
Dylan V. Miller, MD; Philippe Romeo, MD
- 204 **Enfermedad cardíaca reumática**
Philippe Romeo, MD; Dylan V. Miller, MD

TRICÚSPIDE

- 208 **Enfermedad carcinoide del corazón**
Joseph J. Maleszewski, MD
- 212 **Anomalía de Ebstein**
Philippe Romeo, MD; Dylan V. Miller, MD

PULMONAR

- 214 **Estenosis pulmonar congénita**
Brian J. Hall, MD

ENDOCARDITIS

- 216 **Endocarditis, válvula nativa**
Vidhya Nair, MBBS, MS, FRCPC
- 220 **Endocarditis trombótica no bacteriana**
Vidhya Nair, MBBS, MS, FRCPC; Monica P. Revelo, MD, PhD

SECCIÓN 5: VÁLVULAS CARDIACAS

PROTÉSICA

- 226 **Degeneración de las valvas, válvulas protésicas**
Jagdish Butany, MBBS, MS, FRCPC; Monica P. Revelo, MD, PhD
- 230 **Trombosis de las válvulas protésicas**
Jagdish Butany, MBBS, MS, FRCPC; Amar Ibrahim, MB, ChB, MSc
- 232 **Endocarditis, válvula protésica**
Jagdish Butany, MBBS, MS, FRCPC
- 238 **Prótesis mecánicas de la válvula cardíaca: modos de falla**
Jagdish Butany, MBBS, MS, FRCPC; Amar Ibrahim, MB, ChB, MSc
- 240 **Terapias de válvulas implantadas con catéter**
Dylan V. Miller, MD; Monica P. Revelo, MD, PhD

SECCIÓN 6: PERICARDIO

INFLAMATORIO

- 246 **Pericarditis aguda**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 250 **Pericarditis constrictiva**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 252 **Pericarditis tuberculosa**
Monica P. Revelo, MD, PhD

TUMORES

- 254 **Linfoma, pericardio**
Dylan V. Miller, MD
- 256 **Tumor metastásico, pericardio**
Billie Fyfe, MD
- 260 **Mesotelioma, pericardio**
Joseph J. Maleszewski, MD
- 264 **Excrecencia cardíaca incidental mesotelial/ monocítica**
Dylan V. Miller, MD

SECCIÓN 7: ENFERMEDAD VASCULAR

ENDARTERECTOMÍA/ATERECTOMÍA/TROMBECTOMÍA

- 268 **Revisión de espécimen vascular periférico**
Billie Fyfe, MD; Dylan V. Miller, MD
- 274 **Tromboembolismo, vascular**
Billie Fyfe, MD

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AORTA TORÁCICA

- 278 **Enfermedades degenerativas aórticas**
Brandon T. Larsen, MD, PhD
- 286 **Enfermedades genéticas de la aorta**
Joseph J. Maleszewski, MD
- 290 **Aortitis no infecciosa**
Dylan V. Miller, MD
- 294 **Arteritis de Takayasu**
Dylan V. Miller, MD
- 298 **Dissección aórtica**
Billie Fyfe, MD
- 302 **Coartación aórtica**
Dylan V. Miller, MD; Monica P. Revelo, MD, PhD

AORTA ABDOMINAL

- 306 **Aterosclerosis aórtica y complicaciones**
Billie Fyfe, MD
- 312 **Periaortitis crónica y enfermedad relacionada con IgG4**
Dylan V. Miller, MD
- 314 **Aneurisma micótico**
Monica P. Revelo, MD, PhD

ARTERIAS CORONARIAS

- 318 **Aterosclerosis, coronaria**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 322 **Dissección de la arteria coronaria**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 324 **Enfermedad de Kawasaki**
Vidhya Nair, MBBS, MD, FRCPC
- 328 **Embolia de la arteria coronaria**
Monica P. Revelo, MD, PhD

ARTERIAS TEMPORALES

- 330 **Arteritis temporal/de células gigantes**
Dylan V. Miller, MD; Monica P. Revelo, MD, PhD

VASOS PERIFÉRICOS

- 334 **Enfermedad de Buerger (tromboangiítis obliterante)**
Jagdish Butany, MBBS, MS, FRCPC
- 338 **Displasia fibromuscular**
A. Brad Farris, III, MD; Dylan V. Miller, MD
- 344 **Mediolisis arterial segmentaria**
Dylan V. Miller, MD
- 346 **Esclerosis calcificada de la media de Mönckeberg**
Brandon T. Larsen, MD, PhD
- 348 **Enfermedad de Behçet**
Brandon T. Larsen, MD, PhD
- 352 **Vasculitis infecciosa**
Brandon T. Larsen, MD, PhD
- 358 **Venulitis linfocítica**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 360 **Várices**
Billie Fyfe, MD
- 362 **Enfermedades renovasculares hipertensivas**
A. Brad Farris, III, MD; Brandon T. Larsen, MD, PhD

INJERTOS DE TEJIDO VASCULAR

- 366 **Pseudoaneurisma del injerto vascular**
Jagdish Butany, MBBS, MS, FRCPC; Pooja Gupta, MBBS, DNB; Monica P. Revelo, MD, PhD

SECCIÓN 8: TUMORES VASCULARES

BENIGNOS

- 372 **Hemangioma**
Brandon T. Larsen, MD, PhD
- 382 **Angiomiolipoma**
Dylan V. Miller, MD; Satish K. Tickoo, MD; Victor E. Reuter, MD
- 386 **Tumor del glomus**
Brandon T. Larsen, MD, PhD; Dylan V. Miller, MD
- 394 **Linfangioma quístico**
Monica P. Revelo, MD, PhD
- 396 **Malformaciones arteriovenosas**
Dylan V. Miller, MD

MALIGNOS

- 400 **Hemangioendotelioma epitelioides**
Brandon T. Larsen, MD, PhD
- 404 **Sarcoma de Kaposi**
Brandon T. Larsen, MD, PhD
- 410 **Angiosarcoma**
Brandon T. Larsen, MD, PhD

SECCIÓN 9: AUTOPSIA

CARDIACA

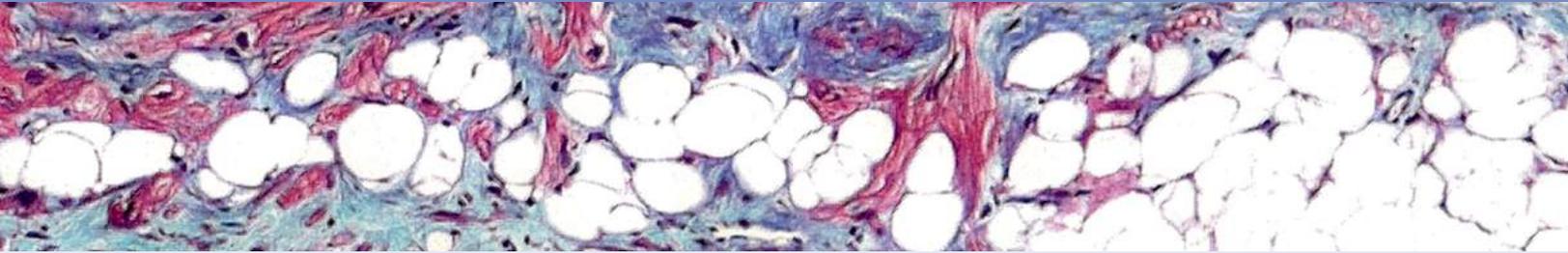
- 418 **Injerto *bypass* de la arteria coronaria**
Dylan V. Miller, MD
- 422 **Reemplazo valvular (incluido el transcáteter)**
Brandon T. Larsen, MD, PhD
- 428 **Endocarditis infecciosa**
Dylan V. Miller, MD
- 432 **Inserción de dispositivo de asistencia ventricular**
Brandon T. Larsen, MD, PhD
- 436 **Trasplante de corazón**
Dylan V. Miller, MD

VASCULAR

- 442 **Reparación de aneurisma aórtico torácico**
Billie Fyfe, MD; George P. Batsides, MD
- 448 **Aneurisma aórtico abdominal**
Billie Fyfe, MD
- 450 **Aneurisma cerebral y malformación vascular**
Roy H. Rhodes, MD, PhD

SECCIÓN 1

Corazón, biopsia endomiocárdica



Congénita/genética

Síndrome de fibroelastosis endocárdica	4
Miocardiopatía arritmogénica	6
Desórdenes metabólicos de los ácidos grasos	10
Miopatías mitocondriales	12
Distrofias musculares	16
Enfermedades por almacenamiento de glucógeno	20
Enfermedad de Fabry, corazón	22
Mutación de <i>LAMP2</i> (enfermedad de Danon)	24

Adquirida

Depósito de amiloide, corazón	26
Hemocromatosis, corazón	32
Cardiotoxicidad por antraciclinas	34
Miocardiopatía por catecolaminas	36
Cardiotoxicidad por cocaína	38

Inflamatoria

Miocarditis linfocítica	40
Miocarditis de células gigantes	44
Miocarditis eosinofílica (Löffler)	46
Sarcoidosis, corazón	50
Carditis reumática aguda	52
Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis	56
Miocarditis viral	58
Toxoplasmosis, corazón	60
Enfermedad de Chagas, corazón	62
Enfermedad de Lyme y miocarditis por <i>Rickettsia</i>	66
Lupus eritematoso, corazón	70

Rechazo de trasplante

Rechazo de trasplante celular agudo, corazón	76
Rechazo de trasplante mediado por anticuerpos, corazón	82
Lesiones Quilty	88
Sitios de biopsias previas, trasplante cardiaco	92
Trastorno linfoproliferativo postrasplante, corazón	94
Lesión por cosecha/isquemia aguda, corazón	96

Síndrome de fibroelastosis endocárdica

DATOS CLAVE

TERMINOLOGÍA

- Engrosamiento en forma de porcelana del endocardio ventricular por capas de colágeno y fibras elásticas

ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS

- La fibroelastosis endocárdica (EFE, por sus siglas en inglés) se debe considerar como una respuesta endocárdica a una variedad de estímulos en lugar de una entidad patológica específica

PROBLEMAS CLÍNICOS

- 80 % de los casos ocurren en el primer año de vida
- 33 % de mortalidad y 50 % de insuficiencia cardiaca a los 10 años
- Insuficiencia cardiaca congestiva inexplicada en bebés
- Hipertrofia/dilatación del ventrículo izquierdo
- Función sistólica deprimida
- Exclusión de otras anomalías estructurales o lesiones

MACROSCÓPICO

- Corazón globular agrandado

- Ventrículo izquierdo más frecuentemente relacionado con engrosamiento endocárdico y apariencia de porcelana
- Trabéculas aplanadas y músculos papilares implicados por proceso fibrótico

MICROSCÓPICO

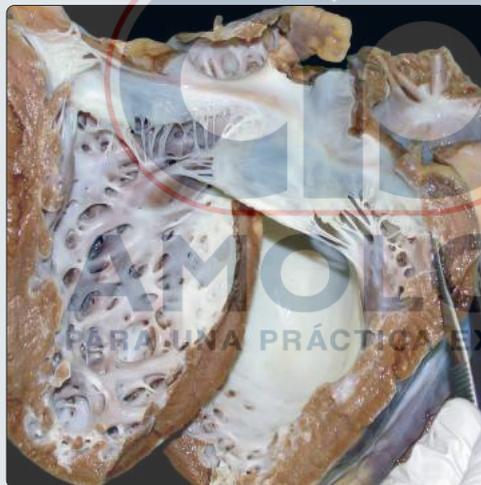
- Endocardio engrosado con colágeno y deposición de fibra elástica
- Duplicación de fibras elásticas
- Miocardio generalmente sin complicaciones
- Las tinciones tricrómicas y elásticas destacan los cambios endocárdicos

PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

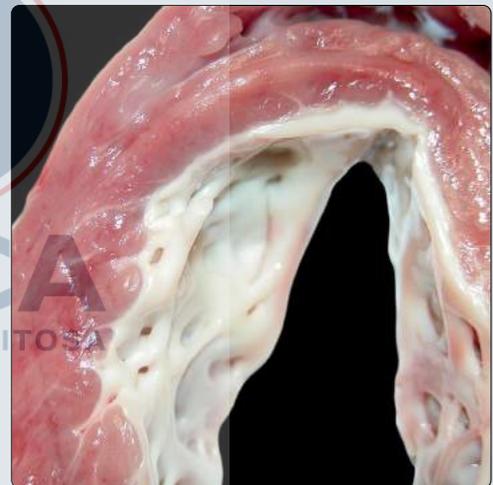
- Enfermedad endomiocárdica eosinofílica (estadio fibrótico)
- Malformaciones congénitas
- Lesión
 - descarga eléctrica
 - isquemia/infarto global (curado)

La muestra macroscópica muestra ventrículo izquierdo con endocardio engrosado opaco blanco y trabéculas planas. La válvula mitral es normal. (Derecha) Una vista más cercana del endocardio del ventrículo izquierdo muestra un marcado engrosamiento endocárdico gomoso. El miocardio no tiene nada especial.

Hallazgos macroscópicos

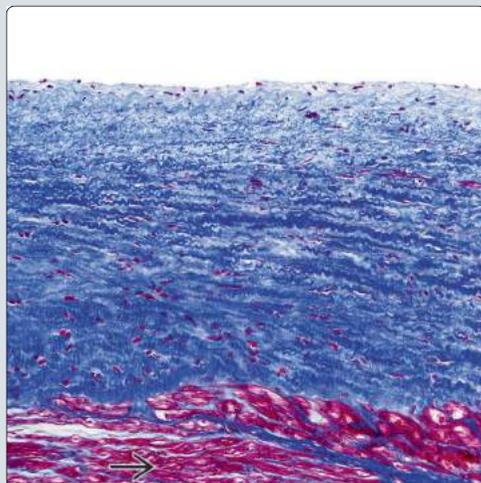


Hallazgos macroscópicos

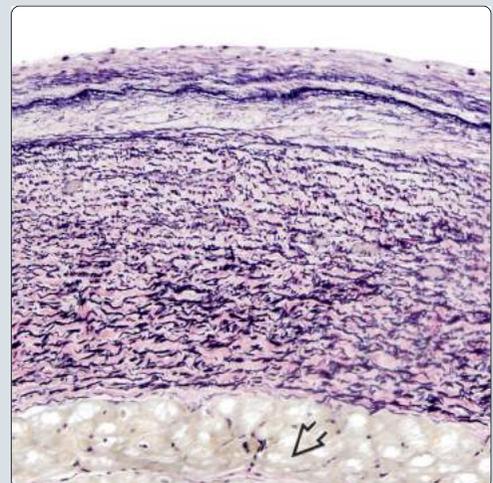


(Izquierda) Las secciones muestran endocardio con marcada apariencia fibrosa y engrosada. El miocardio subyacente no tiene nada especial. (Derecha) Las secciones endocárdicas muestran fibras elásticas engrosadas bien orientadas que se asemejan a la lámina elástica gruesa de la aorta. El miocardio subyacente parece poco notable.

Tinción de tricrómico



Tinción de elastina



TERMINOLOGÍA

Abreviaciones

- Fibroelastosis endocárdica (EFE)

Sinónimos

- Miocardiopatía dilatada infantil

Definiciones

- Engrosamiento en forma de porcelana del endocardio ventricular por capas de colágeno y fibras elásticas

ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS

Consideraciones generales

- La EFE es la respuesta endocárdica a una variedad de estímulos en lugar de una entidad patológica específica
 - las causas y asociaciones aparentes incluyen
 - malformaciones congénitas (comunes en el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico)
 - miocarditis
 - enfermedades por almacenamiento lisosomal
 - enfermedades inmunológicas
 - forma recesiva ligada a X
 - miocardiopatía mitocondrial
 - obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo pre y postnatal
 - miocardiopatía dilatada autosómica dominante
 - infección por el virus de la parotiditis.
- La forma primaria de la EFE ha sido descrita
- Los modelos animales apuntan a una transición aberrante endotelial a mesenquimal como mecanismo que conduce a la EFE

PROBLEMAS CLÍNICOS

Epidemiología

- Incidencia:
 - 80 % de los casos ocurren en el primer año de vida

Presentación

- Insuficiencia cardíaca congestiva inexplicada en bebés (< 2 años de edad)
- Hipertrofia y dilatación del ventrículo izquierdo
- Taquicardia y taquipnea
- Función sistólica deprimida

Pronóstico

- 33 % de mortalidad y 50 % de insuficiencia cardíaca a los 10 años

IMÁGENES

Hallazgos ultrasonográficos

- Disfunción sistólica y diastólica
- Engrosamiento endocárdico
- Señal de ultrasonido del endocardio inusualmente fuerte

Hallazgos en RM

- Borde endocárdico: señal hipointensa en la secuencia de perfusión, señal hiperintensa en la mejora del retraso del miocardio

MACROSCÓPICO

Características generales

- Corazón globular agrandado

- Ventrículo izquierdo más frecuentemente relacionado con engrosamiento endocárdico y apariencia de porcelana
- Trabéculas aplanadas y músculos papilares implicados por proceso fibrótico

MICROSCÓPICO

Características histológicas

- Endocardio engrosado
- Deposición de colágeno
- Engrosamiento y duplicación de fibras elásticas
- Miocardio generalmente sin complicaciones

PRUEBAS AUXILIARES

Histoquímica

- Tinción elástica
 - reactividad: positiva
 - patrón de tinción: endocardio marcadamente engrosado con fibras elásticas onduladas en capas

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedad endomiocárdica eosinofílica (estadio fibrótico)

- Endocardio engrosado con eosinófilos prominentes que muestran desgranulación
- La afectación miocárdica con necrosis (temprana), fibrosis (posterior) y eosinófilos
- Calcificación y trombosis mural (eosinófilos prominentes en trombo)
- Válvulas auriculoventriculares involucradas
- Asociada con el síndrome hipereosinofílico

Malformaciones congénitas

- Defectos de la válvula mitral
- Arteria coronaria izquierda anómala derivada del tronco pulmonar
- Otras anomalías con flujo turbulento

Lesión

- Descarga eléctrica
- Isquemia/infarto global (curado)

LISTA DE COMPROBACIÓN DIAGNÓSTICA

Datos relevantes de interpretación patológica

- Engrosamiento endocárdico ventricular con aspecto opaco de porcelana
- Depósito de colágeno y fibras elásticas en endocardio

REFERENCIAS SELECCIONADAS

1. Ponce CC et al: Primary endocardial fibroelastosis and nonimmune hydrops fetalis: case report with autopsy. *Fetal Pediatr Pathol.* 34(2):136-9, 2015
2. Xu X et al: Endocardial fibroelastosis is caused by aberrant endothelial to mesenchymal transition. *Circ Res.* 116(5):857-66, 2015
3. Seki A et al: Primary endocardial fibroelastosis: an underappreciated cause of cardiomyopathy in children. *Cardiovasc Pathol.* 22(5):345-50, 2013
4. Lurie PR: Changing concepts of endocardial fibroelastosis. *Cardiol Young.* 20(2):115-23, 2010
5. Puvabanditsin S et al: Microdeletion of 16p11.2 associated with endocardial fibroelastosis. *Am J Med Genet A.* 152A(9):2383-6, 2010
6. Maredia N et al: Assessment of endocardial fibroelastosis by cardiac MRI. *Can J Cardiol.* 24(5):e33, 2008
7. Stehbens WE et al: The histopathology of endocardial sclerosis. *Cardiovasc Pathol.* 9(3):161-73, 2000

DATOS CLAVE

TERMINOLOGÍA

- Raro desorden hereditario del miocardio caracterizado por la sustitución del miocardio del ventrículo derecho (VD) por tejido fibroauricular

ETIOLOGÍA/PATOGENESIS

- Múltiples mutaciones afectan a 9 genes diferentes que codifican proteínas desmosómicas, que incluyen placoglobina, placofilina-2 y desmoplaquina
- La herencia es principalmente autosómica dominante con penetrancia incompleta
- La combinación de factores genéticos y ambientales afecta la patogénesis de la enfermedad
- Con menos frecuencia, la herencia es autosómica recesiva (enfermedad de Naxos, síndrome de Carvajal)

PROBLEMAS CLÍNICOS

- Palpitaciones, especialmente en personas jóvenes
- Antecedentes familiares de muerte súbita
- Inversión de la onda T en derivaciones precordiales anteriores (V1-V6)

- Ondas de Epsilon; mejor visualizadas en los cables V1-V3
- El tratamiento farmacológico es el tratamiento más comúnmente utilizado para la displasia arritmogénica del ventrículo derecho (ARVD, por sus siglas en inglés)
- El trasplante de corazón es la opción final para la afectación biventricular y el compromiso hemodinámico incontrolable

MICROSCÓPICO

- Áreas de pérdida de fibras de miocardio (> 60 %)
- Reemplazado principalmente por tejido fibroso
- Asociado con adipocitos y algunas células inflamatorias
- No se observan granulomas ni células gigantes (patognomónicas para la sarcoidosis)

PRUEBAS AUXILIARES

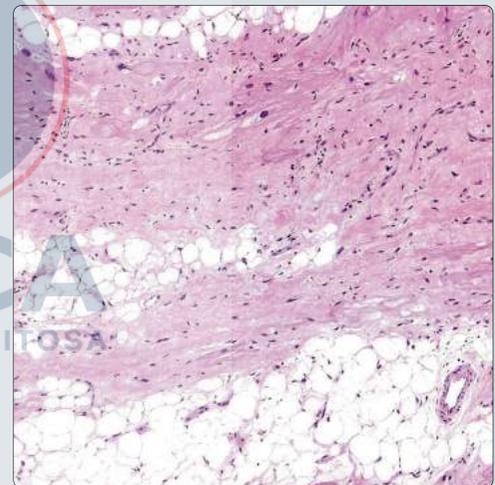
- La señal de placoglobina se reduce significativamente en los discos intercalados en las áreas afectadas del VD
- La señal de la placoglobina también se reduce en regiones que parecen normales, como ventrículo izquierdo, tabique interventricular y subendocardio

Imagen macroscópica del ventrículo derecho en un caso de ARVD

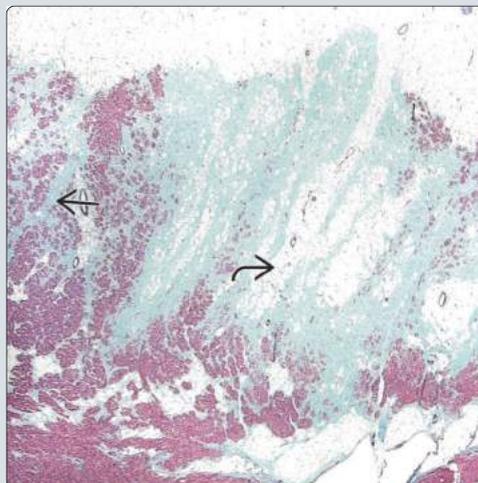


(Izquierda) El examen del corazón revela áreas de infiltración de grasa de espesor total [→] que afectan la pared del ventrículo derecho (VD) con áreas focales de fibrosis endocárdica [⇨]. **(Derecha)** La sección a través de la pared del VD muestra fibrosis, infiltración por adipocitos maduros y disminución del número de fibras musculares cardíacas, lo que indica las características histológicas de la ARVD.

Características de microscopía de luz de ARVD

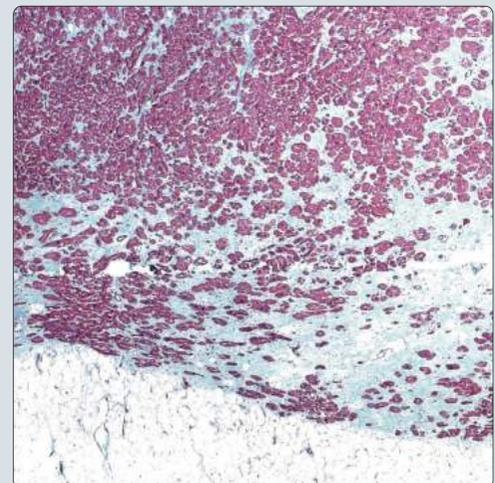


Tinción de Movat en el VD en un caso de ARVD



(Izquierda) La sección del VD muestra el reemplazo transmural de miocitos por células de grasa maduras y tejido fibroso. Hay pérdida de miocitos a través de grandes partes de la pared del ventrículo derecho [⇨]. En áreas con miocardio mejor conservado, también se ve fibrosis [⇨]. **(Derecha)** La sección muestra infiltración focal por células adiposas y tejido fibroso a través del epicardio del ventrículo izquierdo (VI). Estos hallazgos son menos graves en comparación con los que se encuentran a través de la pared del ventrículo derecho visto en el lado izquierdo de la imagen.

Tinción de Movat en el VI en un caso de ARVD



TERMINOLOGÍA

Abreviaciones

- Displasia arritmogénica del ventrículo derecho (ARVD, por sus siglas en inglés)

Sinónimos

- Miocardopatía arritmogénica del ventrículo derecho
- Miocardopatía arritmogénica

Definiciones

- Desorden hereditario raro del miocardio caracterizado por la sustitución del miocardio del VD por tejido fibroauricular

ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS

Etiología

- Factores genéticos:
 - múltiples mutaciones afectan a 9 genes diferentes que codifican proteínas desmosómicas, que incluyen
 - placoglobina
 - placofilina-2
 - desmoplaquina
 - desmogleína-2
 - desmocolina-2
 - mutaciones extradesmosomales
 - proteína transmembrana 43
 - factor de crecimiento transformante β 3
 - titina
 - laminina A/C
 - desmina
 - la ARVD es una enfermedad hereditaria en $\geq 50\%$ de los casos, y $> 30\%$ de los pacientes informan antecedentes familiares positivos
 - herencia: principalmente autosómica dominante con penetrancia incompleta
 - con menos frecuencia, la herencia es autosómica recesiva
 - enfermedad de Naxos: caracterizada por queratosis palmar y plantar, y pelo grueso y lanoso
 - síndrome de Carvajal: afectación predominantemente del ventrículo izquierdo (VI)
- Factores ambientales
 - la combinación de factores genéticos y ambientales parece desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad

Patogénesis

- Las hipótesis principales explican la patogenia de la enfermedad
 - hipótesis 1: se produce debido a mutaciones en genes que codifican proteínas desmosómicas, causando la interrupción de discos intercalados y conexiones entre células de miocardio
 - hipótesis 2: se produce debido a defectos genéticos en el sistema inmune que aumentan la susceptibilidad al miocardio a infecciones virales que causan inflamación (miocarditis)
 - ambos mecanismos pueden conducir a la muerte celular del miocardio, la apoptosis y el reemplazo del tejido fibrovascular
 - hipótesis 3: se produce debido a la transdiferenciación de las células progenitoras cardíacas en el miocardio en el tejido fibroadiposo
- La transformación tisular es más común en el triángulo de la displasia, que se encuentra entre el infundíbulo, el ápex del ventrículo derecho y el aspecto inferior o diafragmático del VD

- La pérdida transmural de miocardio ocurre en partes de la pared libre del ventrículo derecho
- El VI y el tabique interventricular (IVS, por sus siglas en inglés) generalmente se preservan, aunque pueden estar involucrados en casos más extensos (hasta el 50 % de los casos muestran algún compromiso de la pared libre del VI)
- El sistema de conducción especializado generalmente se salva

PROBLEMAS CLÍNICOS

Epidemiología

- Incidencia
 - varía desde 1/1.000-1/5.000 con amplia variabilidad geográfica
 - los miembros de ciertas familias de Grecia y Chipre tienen mutaciones de los genes placoglobina y placofilina-2
 - representa el 5 % de las muertes repentinas en personas < 65 años de edad
 - representa el 3-4 % de las muertes relacionadas con los deportes; el ejercicio se considera precipitante común de la arritmia
 - puede ocurrir a cualquier edad, pero generalmente se manifiesta en hombres jóvenes o de mediana edad (33 +/- 14 años)
 - M:F = 3:1

Presentación

- Síntomas más comunes: palpitaciones, fatiga, síncope
- El paro cardíaco después del esfuerzo físico (participación en deportes) puede ser la manifestación inicial de la enfermedad
- Se debe elevar un alto índice de sospecha de ARVD en presencia de
 - palpitaciones, especialmente en personas jóvenes
 - antecedentes familiares de muerte súbita
 - muerte a temprana edad
- Pueden presentarse quejas inespecíficas como dolor abdominal y confusión mental.
- El 50 % de los pacientes con ARVD no presentan signos clínicos en el examen físico.
- Importantes pistas de diagnóstico
 - S2 ampliamente dividido
 - ruido cardíaco añadido (ruidos cardíacos S3 o S4)
 - soplo (raramente observado)
 - asimetría de la pared torácica (si el VD está muy dilatado)
- El 50-90 % de los pacientes con ARVD tendrán hallazgos característicos en el ECG en reposo, incluidos
 - inversión de la onda T en derivaciones precordiales anteriores (V1-V6)
 - ondas de Epsilon; mejor visualizadas en los cables V1-V3
 - pequeñas desviaciones más allá del complejo QRS
 - cualquier onda en V1-V3 que exceda la duración del QRS en el cable V6 en > 25 milisegundos

Tratamiento

- La ARVD es incurable; el principal objetivo del tratamiento es prevenir las arritmias y la muerte súbita
- Las terapias disponibles incluyen
 - educación del paciente
 - considerado el paso inicial en la gestión
 - evitar el esfuerzo físico excesivo que puede desencadenar un evento taquicárdico
 - aumento gradual de las actividades físicas bajo estrecha supervisión médica después del control efectivo de las arritmias
 - tratamiento farmacológico
 - el tratamiento más usado para ARVD

- la amiodarona intravenosa ha sido efectiva en la interrupción de la arritmia ventricular aguda en pacientes con ARVD
- sin embargo, no se ha demostrado que ningún fármaco sea completamente efectivo para controlar las arritmias
- ablación por radiofrecuencia
 - se ha utilizado en la ARVD refractaria a medicamentos, taquicardia ventricular (TV) persistente, taquicardia repetida después de la colocación del desfibrilador interno y focos localizados de arritmia
 - exitoso en 30-65 % de los pacientes
 - las recaídas pueden ocurrir debido a la progresión de la enfermedad que crea un nuevo circuito de reentrada
- desfibrilador automático implantable automático (AICD, por sus siglas en inglés)
 - proporciona estimulación antitaquicardia cuando es necesario y genera descargas de desfibrilación cuando se producen arritmias
 - se debe considerar con firmeza en pacientes con edad temprana de inicio, arritmias resistentes al medicamento, paro cardíaco o compromiso del ventrículo izquierdo
 - la contraindicación relativa más significativa para la colocación de ARVD es incesante TV
- tratamiento quirúrgico
 - la ventriculotomía derecha se realiza desconectando el VD del resto del corazón
 - el trasplante de corazón es la opción final para la afectación biventricular y el compromiso hemodinámico incontrolable

Pronóstico

- Mayor riesgo de arritmias y peor pronóstico en pacientes con tejido miocárdico que tiene:
 - infiltrados de células inflamatorias
 - focos de miocitos necróticos o degenerativos rodeados de células inflamatorias.
- El aumento del riesgo de muerte súbita está presente en pacientes con:
 - historia de un paro cardíaco
 - TV hemodinámicamente inestable
 - episodios recurrentes de síncope
 - afectación del VI
 - edad temprana
- La dispersión de QRS ≥ 40 milisegundos se asocia con un mayor riesgo de síncope y TV sostenida
- La dispersión de QRS ≥ 40 milisegundos no se asocia con un mayor riesgo de muerte súbita
 - sin embargo, muestra una tendencia hacia la correlación con la muerte súbita cuando se asocia con la afectación del VI

IMÁGENES

Hallazgos ultrasonográficos

- Los pacientes con mutaciones de los genes placoglobina y placofilina-2 tienen los siguientes hallazgos
 - se encontraron anomalías regionales del movimiento de la pared del VD en 80-100 % de los casos
 - se encontraron anomalías en el movimiento de la pared del ventrículo izquierdo en solo el 23 %
 - dilatación del tracto de salida del ventrículo derecho (> 33 mm) o del tracto de entrada (> 40 mm) encontrado en el 58 %
 - anomalías de trabeculación observadas en 54 %
 - banda moderadora hiperreflexiva en 34 %
 - aneurismas encontrados en 17 %

- aneurismas de VD (regiones acinéticas o discinéticas con abombamiento diastólico) encontrados en 60 %
- las dimensiones de VD aumentan en la mayoría de los casos afectados por ARVD

Hallazgos en RM

- Infiltración miocárdica por grasa
- Aplanamiento de la pared y dilatación del VD
- Anomalías estructurales de la pared del ventrículo derecho

MICROSCÓPICO

Características histológicas

- Se caracteriza por
 - áreas de pérdida de fibra miocárdica (> 60 %)
 - reemplazadas principalmente por tejido fibroso
 - asociadas con adipocitos y algunas células inflamatorias
 - células musculares miocárdicas con núcleos anormales disimétricos e isomórficos
 - falta de granulomas o células gigantes (patognomónico para la sarcoidosis)

PRUEBAS AUXILIARES

Inmunohistoquímica

- Señal de placoglobina
 - significativamente reducida en discos intercalados
 - reducida no solo en las áreas afectadas del VD sino también en las regiones que parecen normales, como VI, IVS y subendocardio
 - muy positivo en pacientes que padecen otras enfermedades como: miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca

Microscopio de electrones

- Deslocalización y disminución en el número de desmosomas
- Remodelación de disco intercalado
- Aumento de ensanchamiento de espacios intercelulares

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Sarcoidosis

- Las pruebas restantes de sarcoidosis (p. ej., radiografía de tórax, enzima convertidora de angiotensina sérica, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva) son generalmente negativas

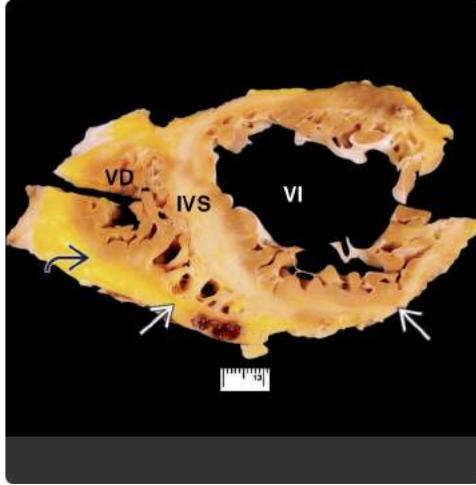
REFERENCIAS SELECCIONADAS

1. Corrado D et al: Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Circulation*. 132(5):441-53, 2015
2. Groeneweg JA et al: Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 8(3):437-46, 2015
3. Lazzarini E et al: The ARVD/C genetic variants database: 2014 update. *Hum Mutat*. 36(4):403-10, 2015
4. Philips B et al: 2015 Update on the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. ePub, 2015
5. Que D et al: Traditional vs. genetic pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. ePub, 2015
6. Avramides D et al: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Hellenic J Cardiol*. 52(5):452-61, 2011
7. Sen-Chowdhry S et al: Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Annu Rev Med*. 61:233-53, 2010
8. Anderson EL: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am Fam Physician*. 73(8):1391-8, 2006

Vista de ARVD del ventrículo izquierdo

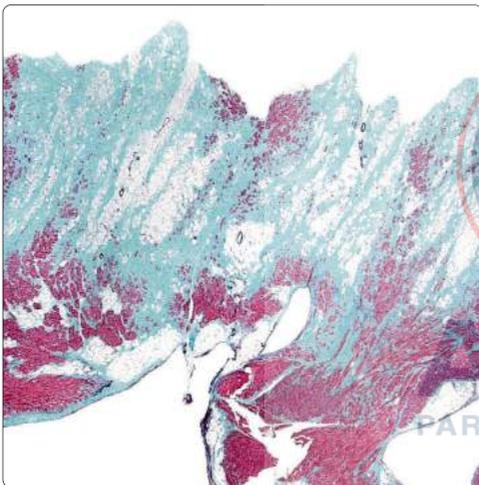


Vista transversal de los ventrículos en ARVD

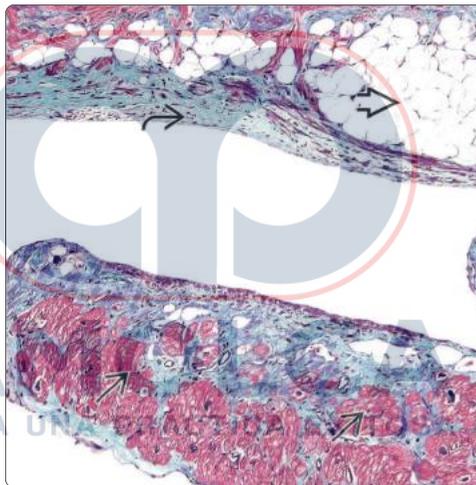


(Izquierda) El VI revela áreas multifocales de infiltración de grasa y tejido fibroso, dilatación de la cámara del VI y áreas de fibrosis endocárdica [1] que afectan a un área mayor en comparación con el VD. (Derecha) La sección transversal del corazón muestra dilatación biventricular, fibrosis de la pared del VI y tabique interventricular (IVS), y fibrosis epicárdica extensa transmural [2]. La pared del VD está ampliamente infiltrada por la grasa [3].

Tinción de Movat del ventrículo derecho con ARVD

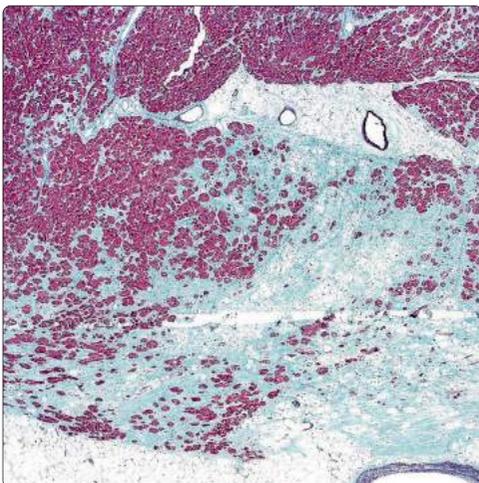


Tinción de Movat en trabéculas ventriculares Carnea

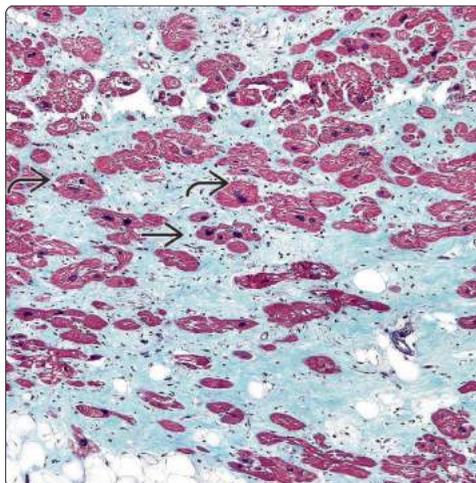


(Izquierda) La sección de RV muestra el reemplazo transmural de miocitos por células de grasa maduras y tejido fibroso. Hay pérdida de miocitos a través de grandes partes de la pared del RV. (Derecha) La sección de la trabécula carneae del VD [1], que se encuentra en la trabeculae carneae, muestra fibrosis endocárdica leve [2], infiltración de grasa endocárdica [3] y pérdida de miocitos. Tanto la pared compactada como el miocardio trabecular pueden mostrar estos cambios.

Tinción de Movat del ventrículo izquierdo con ARVD



Tinción de Movat del ventrículo izquierdo con ARVD



(Izquierda) La sección muestra la infiltración de células adiposas y tejido fibroso a través del epicardio del VI. Estos hallazgos son menos graves en comparación con los encontrados a través de la pared del VD. (Derecha) La sección VI muestra pérdida de miocitos e infiltración fibrovascular extensa. Los miocitos residuales muestran características de hipertrofia [1] mezcladas con algunos miocitos atróficos [2].

DATOS CLAVE

TERMINOLOGÍA

- Trastornos hereditarios debidos a defectos en las rutas de β -oxidación de ácidos grasos mitocondriales; hay al menos 12 enfermedades con deficiencias distintas de enzimas o transportadoras

ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS

- Acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media: A985G
- De cadena larga 3-hidroxiacil coenzima A deshidrogenasa: G1528C
- Defecto del transportador de carnitina: *SLC22A5*
- Carnitina palmitoil transferasa 1A (*CPT1A*) y 2 (*CPT2*), proteína trifuncional mitocondrial (MTP, por sus siglas en inglés), deficiencia de acil-coenzima A de cadena larga de deshidrogenasa: mutaciones heterogéneas

PROBLEMAS CLÍNICOS

- Cardíaco: muerte súbita del lactante, miocardiopatías, arritmias
- Metabólico: hipoglucemia hipocetónica

- Otro: rabdomiólisis, insuficiencia hepática
- Alta letalidad en formas neonatales graves
- Bueno si el diagnóstico es precoz y el tratamiento es preventivo

MACROSCÓPICO

- Cardiomegalia
- Hipertrofia biventricular
- Fibrosis endocárdica leve

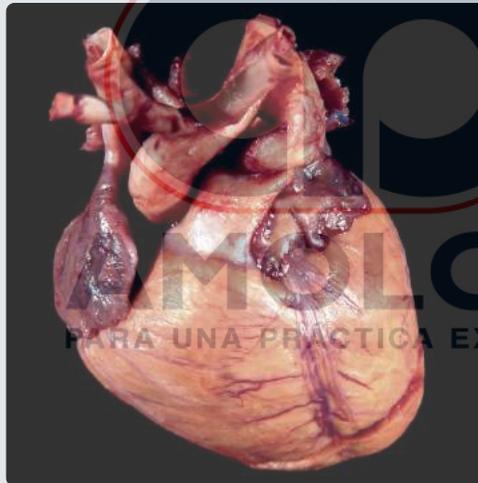
MICROSCÓPICO

- Vacuolas en fibras de miocardio
- Tinción positiva para lípidos neutros

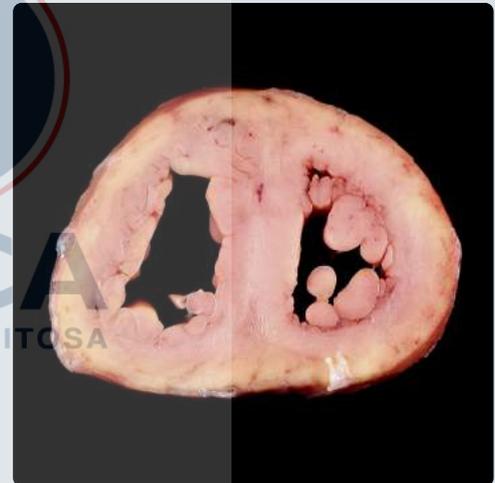
PRUEBAS AUXILIARES

- Microscopio de electrones
 - acumulación de vacuolas gordas
 - miofibrillas ocupadas por mitocondrias de forma extraña con inclusiones cristalinas

Hallazgos macroscópicos en caso de trastorno metabólico del ácido graso

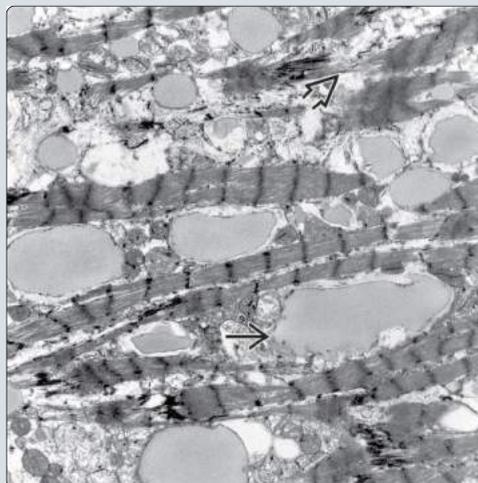


Hallazgos brutos en caso de trastorno metabólico del ácido graso

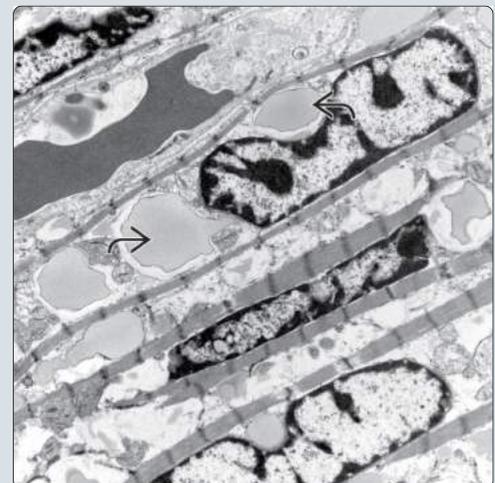


(Izquierda) La vista anterior del corazón de un paciente masculino de 2 días con un trastorno metabólico de ácidos grasos muestra aumento y una forma globular. (Derecha) La sección transversal del corazón de un paciente masculino de 2 días con un trastorno metabólico de ácidos grasos muestra hipertrofia biventricular.

Microscopía electrónica en el trastorno metabólico del ácido graso



Microscopía electrónica en el trastorno metabólico del ácido graso



(Izquierda) La vista de mayor poder del miocardio muestra vacuolas grasas dentro del citoplasma de los miocitos y pérdida focal de miofibrillas. (Derecha) La micrografía electrónica de miocitos muestra un aumento nuclear significativo y prominentes vacuolas de grasa perinuclear.

TERMINOLOGÍA

Definiciones

- Trastornos autosómicos recesivos heredados heterogéneos debidos a defectos en las rutas de β -oxidación de ácidos grasos mitocondriales; hay al menos 12 enfermedades con deficiencias distintas de enzimas o transportadoras

ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS

Anormalidades genéticas más comunes

- Acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCAD, por sus siglas en inglés): A985G
- Coenzima A de cadena larga 3-hidroxiacil deshidrogenasa (LCHAD, por sus siglas en inglés): G1528C
- Defecto del transportador de carnitina (CTD, por sus siglas en inglés): *SLC22A5*
- Carnitina palmitoil transferasa 1A (*CPT1A*) y 2 (*CPT2*), proteína trifuncional mitocondrial (MTP, por sus siglas en inglés), deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD, por sus siglas en inglés): mutaciones heterogéneas

Anormalidades metabólicas

- No completamente establecidas
- El suministro de energía inadecuado debido al bloqueo de la oxidación de los ácidos grasos combinado con la hipoglucemia hipocetónica es fundamental para la fisiopatología de la lesión tisular
- Proteínas mal plegadas que conducen al estrés oxidativo
- Niveles altos de amoniaco
- Disfunción mitocondrial

PROBLEMAS CLÍNICOS

Epidemiología

- MCAD: 1:10.000 a 1:27.000 recién nacidos
- LCHAD: 1:50.000 recién nacidos
- VLCAD: 1:30.000 a 1:100.000 recién nacidos

Presentación

- Amplio espectro clínico de la enfermedad en parte explicado por la correlación genotipo/fenotipo
 - cardíacos
 - muerte súbita infantil (20-30 % en MCAD)
 - miocardiopatía
 - arritmias
 - insuficiencia cardíaca
 - anomalías de conducción
 - metabólicos
 - hipoglucemia hipocetónica episódica
 - acidosis metabólica
 - otros
 - músculo esquelético: rabdomiólisis, debilidad
 - neurológico: letargo, convulsiones, coma
 - falla hepática
 - neuropatía periférica
 - retinopatía pigmentaria
 - hemólisis materna, enzimas hepáticas elevadas y bajo nivel de plaquetas (síndrome HELLP)

Pruebas de laboratorio

- Tarjeta de evaluación del recién nacido para la detección inicial
- Concentración de carnitina libre en plasma y orina
- Análisis de perfil de ácido orgánico en orina y acilglicina

- Estudios enzimáticos en fibroblastos cultivados
- Análisis de ADN

Tratamiento

- Evitar estados de ayuno y catabólicos (todos los tipos)
- Dieta restringida a los triglicéridos de cadena larga (VLCAD)
- Suplementos de triglicéridos de cadena media (LCHAD, VLCAD, MTP)
- Suplementación de carnitina (CTD)

Pronóstico

- Alta letalidad en formas neonatales graves
- Bueno si el diagnóstico es precoz y el tratamiento es preventivo

MACROSCÓPICO

Características generales

- Cardiomegalia con hipertrofia biventricular
- Fibrosis endocárdica leve

MICROSCÓPICO

Características histológicas

- Acumulación de grasa microvesicular en fibras de miocardio y músculo esquelético.
- Tinción positiva para lípidos neutros

PRUEBAS AUXILIARES

Histoquímica

- Aceite rojo O
 - reactividad: positivo
 - patrón de tinción: vacuolas citoplasmáticas

Microscopio de electrones

- Acumulación de vacuolas gordas
- Mitocondria de forma extraña en el citoplasma de los miocitos
- La mitocondria puede verse alterada por inclusiones cristalinas

REFERENCIAS SELECCIONADAS

1. Houten SM et al: The biochemistry and physiology of mitochondrial fatty acid β -oxidation and its genetic disorders. *Annu Rev Physiol.* 78:23-44, 2016
2. Longo N et al: Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta.* 1863(10):2422-35, 2016
3. Nsiah-Sefaa A et al: Combined defects in oxidative phosphorylation and fatty acid β -oxidation in mitochondrial disease. *Biosci Rep.* 36(2), 2016
4. El-Hattab AW et al: Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab.* 116(3):107-12, 2015
5. Wajner M et al: Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. *Biosci Rep.* 36(1):e00281, 2015
6. Bastin J: Regulation of mitochondrial fatty acid β -oxidation in human: what can we learn from inborn fatty acid β -oxidation deficiencies? *Biochimie.* 96:113-20, 2014
7. Olpin SE: Pathophysiology of fatty acid oxidation disorders and resultant phenotypic variability. *J Inherit Metab Dis.* 36(4):645-58, 2013
8. Parini R et al: Metabolic screening for the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 24 Suppl 2:6-8, 2011
9. Lund AM et al: Clinical and biochemical monitoring of patients with fatty acid oxidation disorders. *J Inherit Metab Dis.* 33(5):495-500, 2010
10. Spiekeroetter U: Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis.* 33(5):527-32, 2010
11. Wilcken B: Fatty acid oxidation disorders: outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis.* 33(5):501-6, 2010
12. Gilbert EF: The effects of metabolic diseases on the cardiovascular system. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1(2):189-213, 1987

DATOS CLAVE

TERMINOLOGÍA

- Grupo heterogéneo de enfermedades heredadas por la madre como resultado de la disfunción en productos genéticos codificados por ADN mitocondrial

ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS

- Síndrome de Kearns-Sayre: delección heteroplásmica única de mtDNA con reducción de la oxidasa del citocromo C
- Epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares: gen tRNA para lisina, A8344G
- Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y síndrome de episodios similares a un accidente cerebrovascular: A3243G, gen tRNA-Leu
- Neuropatía óptica hereditaria de Leber: mutación puntual homoplásmica en la subunidad codificante de la proteína ND4, posición G11778A

PROBLEMAS CLÍNICOS

- Incidencia: 1:22.500 (para miopatía mitocondrial asociada a miocardiopatía)

- El inicio varía desde el periodo neonatal hasta la vida adulta
- M:F = 1,5:1,0

MICROSCÓPICO

- Vacuolización de miocitos
- Necrosis de miocitos
- Fibrosis intersticial

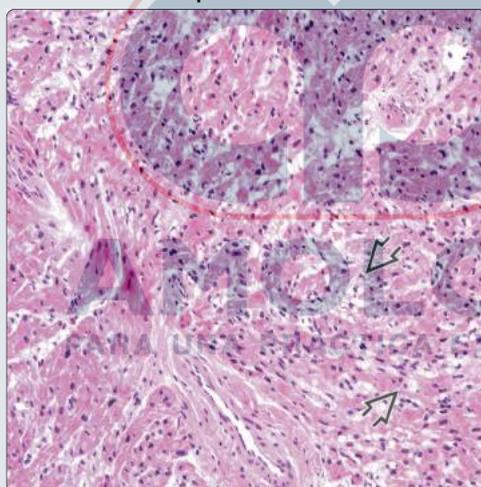
PRUEBAS AUXILIARES

- Microscopio de electrones
 - pérdida de miofibrillas
 - cuerpos de inclusión globulares cristaloides u osmoafilicos
 - mitocondrias con configuración concéntrica de crestas
 - mayor número y tamaño de mitocondrias agregadas bajo sarcolema

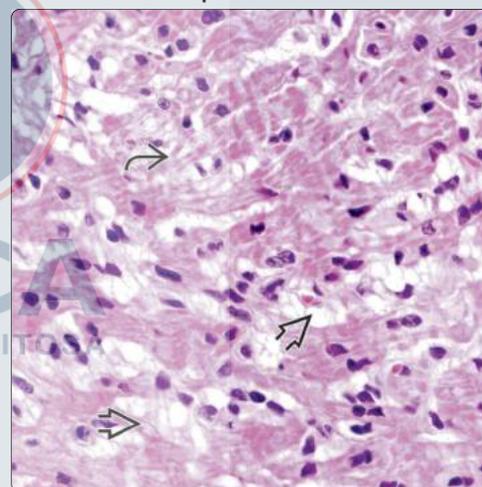
Cambios miocárdicos en la miopatía mitocondrial

(Izquierda) La sección de tinción de H & E en la vista de baja potencia muestra un miocardio con un cambio vacuolar focal en el citoplasma de los miocitos [E].

(Derecha) La vista de mayor poder muestra miocitos con vacuolas finas dentro del citoplasma [E]. Hay una pérdida focal de estriaciones cruzadas [E].

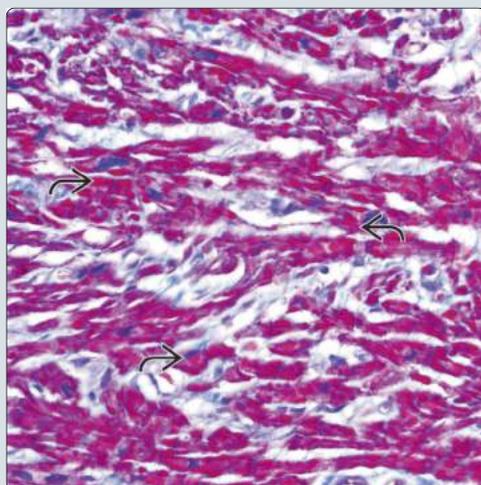


Cambios miocárdicos en la miopatía mitocondrial



Tinción tricrómica en miopatía mitocondrial

(Izquierda) La tinción tricrómica muestra fibras rojas irregulares con depósitos perinucleares rojo púrpura [E]. Este cambio también se observa en el músculo esquelético y es un rasgo característico de las miopatías mitocondriales. **(Derecha)** La micrografía electrónica de un paciente con miocardiopatía muestra una mitocondria agrandada con crestas anormales dispuestas concéntricamente [E]. También hay un cuerpo osmoafilico [E].



Mitocondrias con anomalías de Cristae



TERMINOLOGÍA

Definiciones

- Grupo heterogéneo de enfermedades heredadas por la madre como resultado de la disfunción en productos genéticos codificados por ADN mitocondrial

ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS

Genética

- Síndrome de Kearns-Sayre (KSS, por sus siglas en inglés): delección heteroplásmica única a gran escala de mtDNA con reducción de la oxidasa del citocromo C
- Epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares (MERRF, por sus siglas en inglés): gen tRNA para lisina, A8344G
- Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y síndrome de episodios similares a un accidente cerebrovascular (MELAS, por sus siglas en inglés): A3243G, gen tRNA-Leu
- Neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON, por sus siglas en inglés): mutación puntual homoplásmica en la subunidad codificante de la proteína ND4, posición *G11778A*
- Oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO, por sus siglas en inglés): delecciones de mtDNA, reordenamientos, mutaciones puntuales (genes *MT-TI*, *MT-TL 1*)
- Síndrome de Leigh: MT-ATPase 6 T8993G

PROBLEMAS CLÍNICOS

Epidemiología

- Incidencia
 - 1:22.500 (para miopatía mitocondrial asociada a miocardiopatía)
- Edad
 - el inicio varía desde el periodo neonatal hasta la vida adulta
- Sexo
 - M:F = 1,5:1,0

Presentación

- KSS: oftalmoplejía externa progresiva, retinopatía pigmentaria, miocardiopatía dilatada y anomalías de la conducción (prolongación del intervalo PR con progresión al bloqueo auriculoventricular)
 - las características menos frecuentes son la demencia, la sordera, la debilidad de las extremidades, y la disfunción renal y endocrina
- MERRF: mioclonía, convulsiones, ataxia, demencia, debilidad muscular, miocardiopatía hipertrófica (20-30 %); otras características incluyen lipomatosis simétrica del tronco
- MELAS: encefalopatía, eventos subagudos tipo accidente cerebrovascular, miocardiopatía hipertrófica/dilatada, arritmia, muerte súbita; otras características incluyen vómitos recurrentes, debilidad de las extremidades y estatura baja
- LHON: pérdida severa, subaguda e indolora de la visión central; prevalencia en hombres jóvenes; intervalo PR corto; taquicardia supraventricular
- CPEO: oftalmoplejía, ptosis bilateral, debilidad muscular proximal y orofaríngea, prolongación del intervalo PR anterior al bloqueo auriculoventricular de 2° o 3° grado
 - las características menos frecuentes son depresión, sordera, diabetes *mellitus* y estatura baja
- Síndrome de Leigh: retraso psicomotor subagudo severo y lesiones necrotizantes simétricas en tronco encefálico, tálamo, cerebelo, médula espinal y nervio óptico, asociado con miocardiopatía hipertrófica o dilatada

Pruebas de laboratorio

- Análisis mutacional del ADN mitocondrial para la identificación de mutaciones puntuales

Tratamiento

- Terapia adyuvante
 - el uso de antioxidantes y suplementos es controvertido con modestos beneficios terapéuticos
- Marcapasos
- Desfibrilador
- Medicación de la insuficiencia cardiaca de apoyo
- Dispositivo de asistencia ventricular izquierda
- Trasplante de corazón cuando hay afectación cardiaca predominante

Pronóstico

- Deterioro progresivo y muerte prematura

IMÁGENES

Hallazgos ultrasonográficos

- Disfunción ventricular (MELAS, KSS)
- Hipertrofia septal asimétrica/simétrica e hipocinesia difusa ventricular izquierda (MERRF, MELAS)

Electrocardiografía

- Depresión ST
- Intervalo PR corto
- Inversión de la onda T
- Latidos prematuros ventriculares
- Bloqueo de la rama derecha (completo/incompleto)

MACROSCÓPICO

Características generales

- Aumento del peso del corazón
- Corazón dilatado o hipertrófico
- Hipertrofia septal asimétrica
- Fibroelastosis endocárdica

MICROSCÓPICO

Características histológicas

- Corazón
 - agrandamiento fusiforme de miocitos con vacuolización/limpieza
 - estrías cruzadas reemplazadas por gránulos finos
 - necrosis de miocitos
 - fibrosis intersticial
 - fibrosis endocárdica
 - inflamación intersticial focal
- Músculo esquelético
 - fibras rojas rasgadas: acumulación subsarcolema de mitocondrias
 - > 2 % de la muestra es corte de diagnóstico
 - fibras citocromo oxidasa negativas
 - núcleos internos
 - fibras atróficas/hipertróficas
 - grandes cantidades de gotas de lípidos
 - inflamación

Características clínicas de los principales trastornos mitocondriales asociados con miocardiopatías

Síndrome	Características generales	Manifestaciones cardíacas	Mutaciones comunes
Síndrome de Kearns-Sayre	Oftalmoplejía progresiva, retinopatía pigmentaria, sordera, debilidad de las extremidades, disfunción renal/endocrina; inicio: < 21 años	Prolongación del intervalo PR que progresa hasta completar el bloqueo auriculoventricular; prolongación del intervalo de His-ventricular; síndrome de Wolff-Parkinson-White; miocardiopatía dilatada	Deleciones heteroplásmicas de mtDNA, reordenamientos o raramente duplicaciones; eliminación común de 1,3 a 8,8 kb
Epilepsia mioclónica con fibras rojas irregulares	Mioclónia, convulsiones, ataxia, demencia, debilidad muscular, lipomatosis simétrica del tronco; inicio en la infancia o la adultez temprana	Síndrome de Wolff-Parkinson-White; miocardiopatía hipertrófica (20-30 % de los casos)	Gen tRNA para lisina, A8344G; menos frecuente T8356C
Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y síndrome de episodios similares a los accidentes cerebrovasculares	Encefalopatía, eventos de tipo apoplejía subaguda, vómitos recurrentes, debilidad de las extremidades y estatura baja; inicio: < 40 años	Síndrome de Wolff-Parkinson-White tanto en niños como en adultos; muerte súbita; miocardiopatía hipertrófica no obstructiva concéntrica; miocardiopatía dilatada	A3243G, gen tRNA-Leu 3271, 3291; <i>MT-ND1T3308C</i> ; mutaciones del gen <i>MT-ND5</i> ; <i>MTCOXIIIIT9957C</i> ; eliminaciones a gran escala
Neuropatía óptica hereditaria de Leber	Pérdida severa, subaguda e indolora de la visión central; inicio en 3 °-4 ° décadas de la vida	Intervalo PR corto; taquicardia supraventricular	Mutación puntual homoplásmica en la subunidad codificadora de proteínas <i>ND4</i> , posición G11778A
Oftalmoplejía externa progresiva crónica	Oftalmoplejía, ptosis, debilidad muscular proximal; inicio en la infancia o la adultez temprana	Prolongación del intervalo PR anterior al bloqueo auriculoventricular de 2 ° o 3 ° grado	Deleciones de mtDNA, reordenamientos, mutaciones puntuales (<i>MT-TI</i> , <i>MT-TL1</i>)
Síndrome de Leigh	Retraso psicomotor subagudo severo y lesiones necrotizantes simétricas en tronco encefálico, tálamo, cerebelo, médula espinal y nervio óptico; inicio en la infancia; menos común en la adultez temprana	Miocardiopatía hipertrófica o dilatada	MT-ATPasa 6 T8993G; mutaciones descritas en los 14 genes que codifican para las subunidades centrales de: complejo I (<i>MT-ND1</i> a 6; <i>NDUFS1</i> , 2, 4, 7, 8; <i>NDUFV1</i>); complejo II (<i>SDHA</i> , <i>SDH</i>); complejo III (<i>SURF1</i>); otros (<i>SUCLA2</i>)

AMOLCA

PARA UNA PRÁCTICA EXITOSA

PRUEBAS AUXILIARES

Histoquímica

- Tricrómico
 - reactividad: fibrillas rojas irregulares
 - patrón de tinción: depósitos perinucleares rojo-púrpura
- Succinato deshidrogenasa
 - reactividad: positiva
 - patrón de tinción: subsarcolémico

Microscopio de electrones

- Mayor número y tamaño de mitocondrias agregadas bajo el sarcolema
- Mitocondrias con configuración concéntrica de crestas
- Cuerpos de inclusión globulares cristaloides u osmofílicos
- Pérdida de miofibrillas
- Organelas gigantes
- Acumulación de lípidos
- Aumento en el contenido de glucógeno

LISTA DE COMPROBACIÓN DIAGNÓSTICA

Datos relevantes en la interpretación patológica

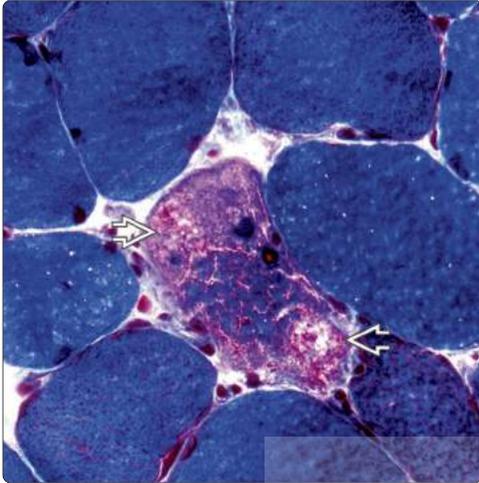
- En la tinción de tricrómico, fibrillas rojas irregulares (en MERRF)

- La microscopía electrónica muestra un mayor número y tamaño de mitocondrias agregadas bajo sarcolema con configuración de crestas concéntricas anormales

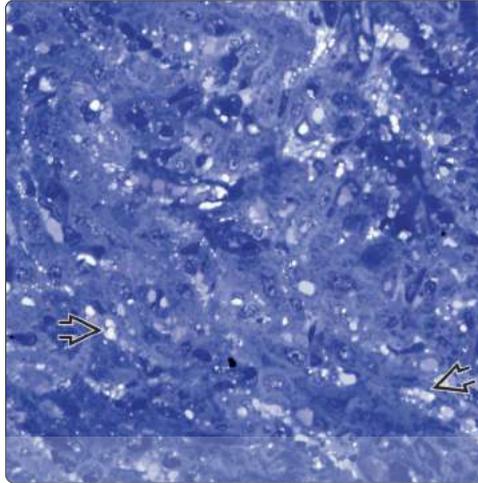
REFERENCIAS SELECCIONADAS

1. Dadson K et al: Molecular mechanisms in cardiomyopathy. Clin Sci (Lond). 131(13):1375-1392, 2017
2. Lloyd DF et al: Cardiac manifestations of inherited metabolic disease in children. Pediatr Int. 59(5):525-529, 2017
3. El-Hattab AW et al: Mitochondrial cardiomyopathies. Front Cardiovasc Med. 3:25, 2016
4. Meyers DE et al: Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. Tex Heart Inst J. 40(4):385-94, 2013
5. Berardo A et al: Cardiological manifestations of mitochondrial respiratory chain disorders. Acta Myol. 30(1):9-15, 2011
6. Yapito-Lee J et al: Cardiac manifestations in oxidative phosphorylation disorders of childhood. J Pediatr. 150(4):407-11, 2007
7. Zeviani M et al: Mitochondrial disorders. Brain. 2004 Oct;127(Pt 10):2153-72. Epub 2004 Sep 9. Review. Erratum in: Brain. 127(Pt 12):2783, 2004
8. Fosslien E: Review: Mitochondrial medicine—cardiomyopathy caused by defective oxidative phosphorylation. Ann Clin Lab Sci. 33(4):371-95, 2003
9. Santorelli FM et al: The emerging concept of mitochondrial cardiomyopathies. Am Heart J. 141(1):E1, 2001
10. Arbustini E et al: Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. Am J Pathol. 153(5):1501-10, 1998

Fibra roja irregular

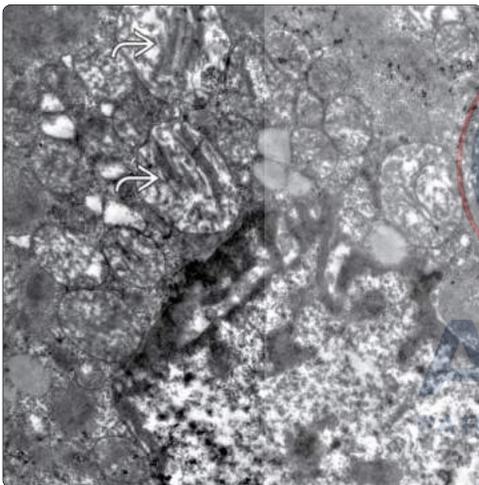


Miocardio: tinción azul de Toluidina



(Izquierda) El músculo esquelético muestra una fibra roja irregular [arrow] como resultado de la pérdida subsarcolémica de elementos contráctiles normales y acumulación de mitocondrias anormales. (Cortesía de C. Palmer, MD).
 (Derecha) La sección gruesa del miocardio incrustado en plástico para el examen de microscopía electrónica muestra miocitos con vacuolas finas dentro del citoplasma [arrow].

Anomalías mitocondriales

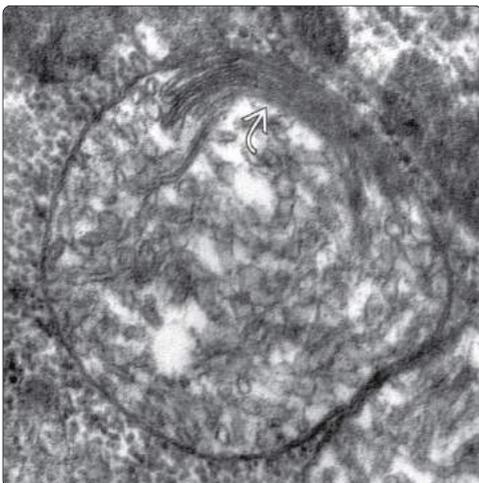


Anormalidades mitocondriales

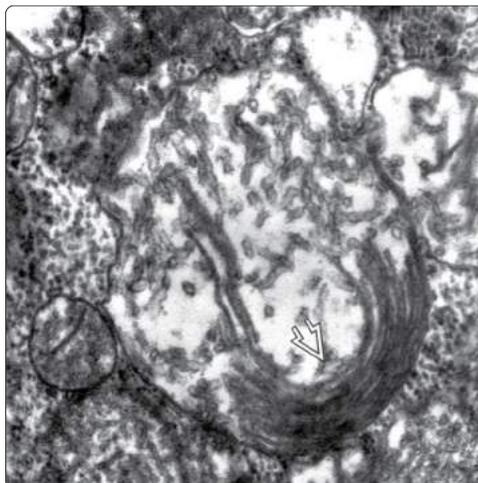


(Izquierda) La vista de mayor poder del miocito demuestra mitocondrias de diferentes tamaños y formas. Las mitocondrias agrandadas contienen lamelas paralelas anormales [arrow].
 (Derecha) La vista de bajo poder del miocito demuestra mitocondrias de diferentes tamaños y formas. Las mitocondrias agrandadas contienen laminillas paralelas [arrow] o concéntricas anormales [arrow].

Anormalidades mitocondriales



Anormalidades mitocondriales



(Izquierda) En vista de alta potencia, una mitocondria aislada muestra una forma redonda y contiene un verticilo de crestas anormales [arrow]. Las anomalías de la microscopía electrónica son similares en las diferentes enfermedades mitocondriales.
 (Derecha) En la vista de alta potencia, las mitocondrias muestran tamaños y formas variables. Las mitocondrias más grandes contienen una espiral de crestas anormales [arrow].

DATOS CLAVE

TERMINOLOGÍA

- Grupo heterogéneo de trastornos hereditarios caracterizados por desgaste progresivo del músculo esquelético y debilidad con afectación cardíaca frecuente

ETIOLOGÍA/PATOGÉNESIS

- Duchenne (DMD, por sus siglas en inglés) y Becker (BMD, por sus siglas en inglés): ligadas al cromosoma X
- Distrofia muscular miotónica (MMD, por sus siglas en inglés): autosómica dominante
- Distrofia muscular Emery-Dreifuss (EDMD, por sus siglas en inglés): recesiva y autosómica dominante ligada al cromosoma X
- Distrofia muscular de la cintura del miembro inferior (LGMD, por sus siglas en inglés): autosómica recesiva
- Distrofia muscular facioescapulohumeral: autosómica dominante
- Distrofia muscular de Fukuyama: autosómica recesiva

PROBLEMAS CLÍNICOS

- Insuficiencia cardíaca

- Muerte súbita
- Arritmias auriculares y ventriculares
- Anomalías del sistema de conducción (bloqueo auriculoventricular o ramas)

MACROSCÓPICO

- Corazón dilatado o atrófico con cámaras dilatadas
- Engrosamiento del ventrículo izquierdo posterobasal (DMD/BMD)

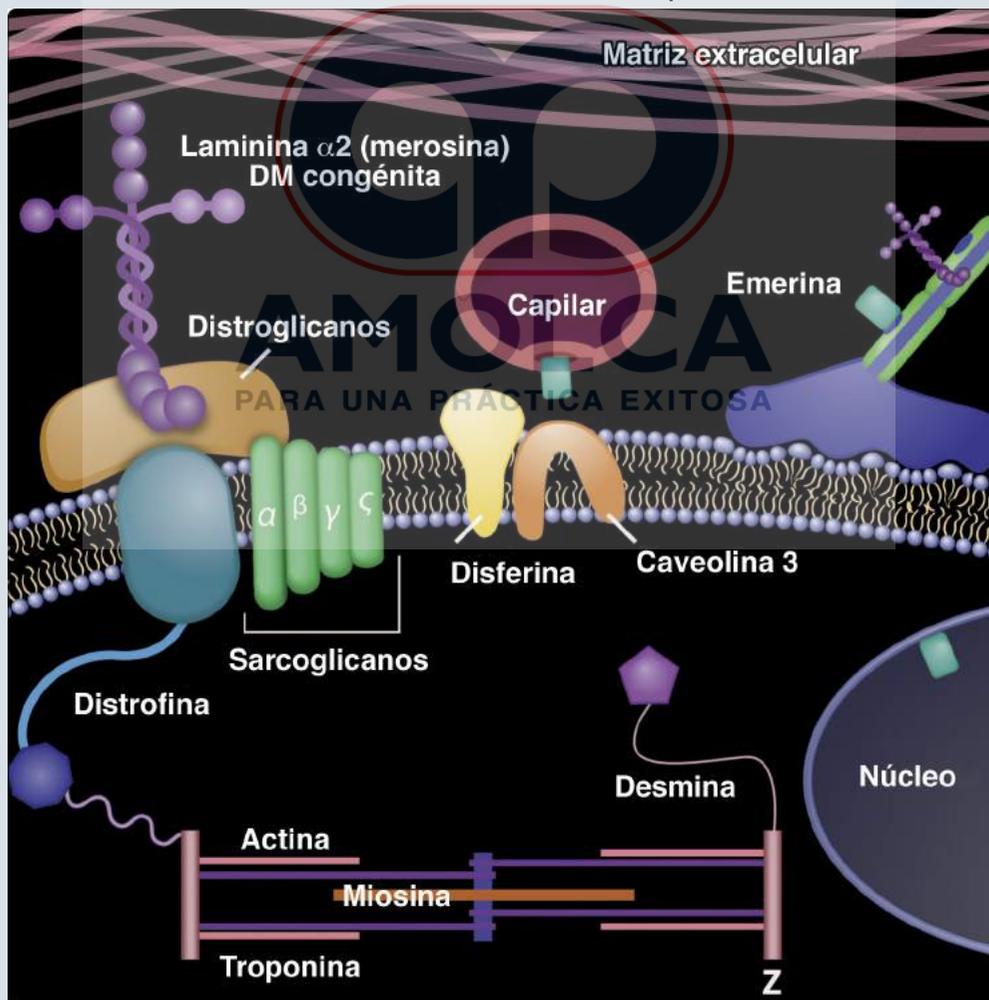
MICROSCÓPICO

- Intersticial con predilección del segmento basal posterior del ventrículo izquierdo (DMD)
- Infiltración grasa del sistema de conducción
- Necrosis y degeneración de miocitos

PRUEBAS AUXILIARES

- DMD/BMD: distrofina reducida/ausente en el sarcolema
- EDMD1: emerina ausente.
- LGMD2C-F: sarcoglicanos α , β , δ y γ disminuidos/ausentes de forma variable

Proteínas involucradas en las distrofias musculares que afectan al corazón



La ilustración muestra proteínas relacionadas con las distrofias musculares (DM) que afectan el corazón. Las anomalías de la distrofina hereditaria ligadas a X se observan en las DM de Duchenne y Becker. Las mutaciones de la subunidad de sarcoglicano se encuentran en la DM de tipo de cintura de miembro inferior con afectación cardíaca variable. Las mutaciones emergentes provocan la falta de proteína nuclear emerina, responsable del cromosoma Emery-Dreifuss ligado a X. Las mutaciones en lamininas A y C están involucradas en la DM Emery-Dreifuss autosómica dominante y recesiva. La deficiencia primaria de laminina $\alpha 2$ se asocia con DM congénita.