

Miocardopatía hipertrófica obstructiva y neurofibromatosis de tipo 1

Sr. Editor:

La neurofibromatosis de Von Recklinghausen o neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es un trastorno neurocutáneo frecuente (1 cada 3.000 nacidos), con *locus* génico en 17q.11.2. Se estima que el 50% de los afectados representan mutaciones *de novo*.

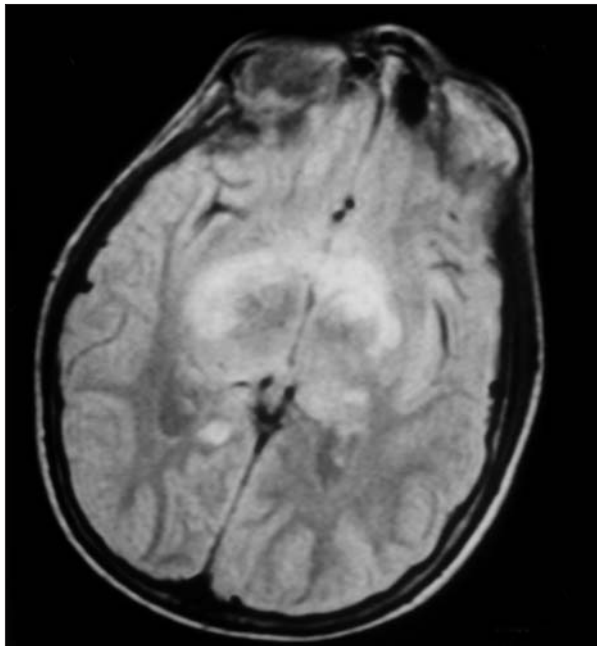


Figura 1. Corte transversal potenciado en densidad protónica. Infiltración de las cintillas ópticas posteriores con lesiones hiperintensas en la sustancia blanca medial al trigono ventricular derecho y en el tálamo izquierdo.

Tiene afectación multisistémica, y se diagnostican anomalías cardíacas en un porcentaje bajo de pacientes (1,6%)¹.

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se debe a mutaciones en varios genes que codifican las proteínas del sarcómero cardíaco, con *locus* génicos en 20q13.3, 15q14 y 14q12. Se caracteriza por la hipertrofia ventricular, generalmente del tabique interventricular, con desorganización de las fibras miocárdicas². Cursa con una relativamente elevada incidencia de muerte súbita, sobre todo en jóvenes y se diagnostica en 0,4/10.000 nacidos a 20/10.000 adultos jóvenes²⁻⁴. Se han comunicado familias afectadas por ambos trastornos^{5,6}, y se ha argumentado la posibilidad de un origen embrionario común, pero su relación no está totalmente establecida, por lo que creemos de interés la descripción de este paciente.

Varón de 15 años que a los 6 meses de vida presentaba 14 manchas "café con leche" que aumentaron progresivamente. A los 2 años desarrolló conducta hipercinética, protrusión en hemicara derecha y exoftalmos derecho. La RM cerebral evidenció lesiones de hiperseñal típicas de NF1 en ganglios basales y glioma bilateral de nervio óptico y quiasma (fig. 1), que tras actitud expectante se irradió a los 3 años, por progresión del glioma derecho. Desde los 4 años se aprecia además imagen compatible con glioma cerebeloso. La escolarización se complicó por pérdida de visión en ojo derecho, atrofia óptica con maculopatía en ambos ojos y cataratas capsulares posteriores. De los 3 a los 8 años de edad su crecimiento progresó del percentil 10 al 50% (talla diana de 177 cm). A los 8 años se detectó aumento del tamaño testicular (6 ml) y peneano, con un estadio de desarrollo de Tanner G3P2; medía 132,2 cm (percentil 77%) y su edad ósea correspondía a 12 años. Los valores hormonales confirmaron pubertad precoz, y se inició tratamiento con análogos de RH-LH hasta los 12 años.

A los 15 años mide 161 cm (percentil 50%) y se le ausculta un soplo cardíaco no detectado previamente. La presión arterial es de 140/50 mmHg, la frecuencia cardíaca 60 lat./min y el paciente refiere disnea cuando efectúa un ejercicio físico intenso. Por ecocardiografía bidimensional se observa una importante hipertrofia de segmentos basales y medios del tabique interventricular (fig. 2) y desplazamiento anterior de la válvula mitral con regurgitación mitral moderada secundaria. Mediante Doppler continuo se cuantifica un gradiente de presión de 65 mmHg (fig. 2C). Bajo tratamiento con bisoprolol (5 mg/día), el gradiente subaórtico se ha reducido a 40 mmHg y ha mejorado discretamente la tolerancia del esfuerzo.

Nuestro paciente cumple los criterios diagnósticos de NF1⁷ y presenta los signos típicos en neuroimagen. La pubertad precoz se desarrolló tras radioterapia, reduciendo la talla final, hecho que se presenta en el 5% de las series de neurofibromatosis¹. Tras el brote de crecimiento puberal, se diagnosticó de miocardiopatía hipertrófica obstructiva, caracterizada por desorganización celular que puede promover arritmias. Aunque la hipertrofia puede estar presente al nacer, la extensión del engrosamiento de la pared suele coincidir con la maduración y el crecimiento acelerado². En series de pacientes con NF1, la presencia de MCH es muy variable; en la literatura médica se ha detectado la asociación de NF1 y miocardiopatía hipertrófica en 26 pacientes, que fue obstructiva en al menos 16 de ellos^{4,6}. Ambas entidades tienen prevalencia similar, curso clínico variable con la edad, herencia autosómica dominante y posibilidad de un origen embrionario común. Otro síndrome neuroectodérmico, el síndrome LEOPARD, cursa también con MCH⁸. La neurofibromina, proteína que codifica el gen de la NF1, tiene capacidad supresora tumo-

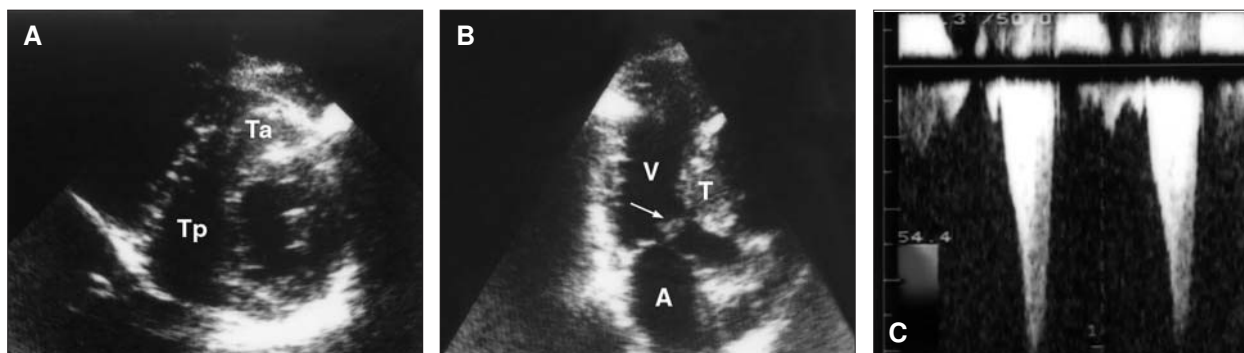


Figura 2. Ecocardiograma bidimensional, planos transversal del ventrículo izquierdo en diástole (A) y apical longitudinal en sístole (B). Se observa gran hipertrofia del tabique interventricular anterior (Ta) y posterior (Tp), así como el desplazamiento sistólico anterior de la válvula mitral (flecha), característico de la obstrucción subaórtica dinámica. Mediante técnica de Doppler continuo, en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, se detecta un flujo característico de obstrucción dinámica, con velocidad máxima telesistólica de 4,03 m/s, correspondiente a un gradiente subaórtico de 65 mmHg (C). A: aurícula izquierda; V: ventrículo izquierdo; T: tabique interventricular.

ral y de la proliferación celular, que explica el frecuente desarrollo de tumores en pacientes con NF1; esta proteína se expresa en tejidos derivados de la cresta neural, y al menos 2 isoformas se detectan en músculo cardíaco, en cantidad decreciente con la edad⁹. El déficit de neurofibromina propio de la NF1 favorecería la desorganización y el hipercrecimiento de la musculatura cardíaca en desarrollo. Esta hipótesis se sustenta por la muerte de embriones de ratones mutantes homocigotos para NF1 por un defecto cardíaco, atribuida a migración anormal de las células de la cresta neural¹⁰. Si bien los defectos cardíacos en la NF1 no son excesivamente graves, la posibilidad del desarrollo de MCH existe, por lo que es recomendable solicitar estudio ecocardiográfico a todos los pacientes con NF1, ya que la miocardiopatía hipertrófica, con o sin obstrucción, comporta riesgo de muerte súbita que puede prevenirse en pacientes con determinadas características³. La coexistencia en nuestro paciente de ambas alteraciones, en un sujeto que representa una mutación *de novo* para NF1, apoya la posibilidad de que estén relacionados.

**A. Sanchís Calvo^a, A. Salvador Sanz^b,
L. Martí-Bonmatí^c, F. Andrés Ferreres^d
y B. Vaquerizo Montilla^b**

^aServicios de Pediatría, ^bCardiología
y ^cRadiodiagnóstico. Hospital Universitario Dr. Peset.
^dCentro de Salud Trafalgar. Área 4. Valencia. España.

Correspondencia: Dra. A. Sanchís Calvo.
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Dr. Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual Castroviejo I. Neurofibromatosis. Madrid: Escuela Libre Editorial Fundación ONCE, 2001; p. 73-8.
2. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 1997;350: 127-33.
3. Maron BJ, Shen W-K, Link M S, Epstein AE, Almquist AK, Dabbert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2000;342:365-73.
4. Lin AE, Birch PH, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M, et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in Neurofibromatosis 1. Am J Med Genet 2000; 95:108-17.
5. Fitzpatrick AP, Emanuel RW. Familial neurofibromatosis and hypertrophic cardiomyopathy. Br Heart 1988;60:247-51.
6. Tedesco MA, Di Salvo G, Natale F, Pergola V, Calabrese E, Grassia C, et al. The heart in neurofibromatosis type 1: An echocardiographic study. Am Heart J 2002;143:883-8.
7. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis Conference Statement. Arch Neurol 1988;45:575-8.
8. St John Sutton MG, Tajik AJ, Giuliani ER, Gordon H, Su WPD. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and lentiginosis: A little known neural ectodermal syndrome. Am J Cardiol 1981; 47:214-8.
9. Gutmann DH, Geist RT, Rose K, Wright DE. Expression of two new protein isoforms of the neurofibromatosis type 1 gene product, neurofibromin, in muscle tissues. Dev Dyn 1995;202: 302-11.
10. Brannan CI, Perkins AS, Vogel KS, Ratner N, Nordlund ML, Reid B, et al. Targeted disruption of the neurofibromatosis type 1 gene leads to developmental abnormalities in heart and various neural crest derived tissues. Genes Dev 1994;8:1019-29