

ATLAS DE PATOLOGÍA FORENSE

Miocardopatía hipertrófica como causa de muerte súbita en una mujer joven.

Hypertrophic cardiomyopathy presenting as sudden death in a young woman.

A. Rico¹, J. Lucena¹, M. Salguero², M. Blanco¹, R. Marín¹, E. Barrero¹ y MA. Luna¹

RESUMEN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad genética muy heterogénea, con múltiples loci, identificándose para cada gen múltiples mutaciones. Está considerada en Estados Unidos la causa más frecuente de muerte súbita (MS) en jóvenes, fundamentalmente atletas, siendo en ocasiones la primera manifestación de la enfermedad. La MCH se caracteriza morfológicamente por una hipertrofia asimétrica del ventrículo izquierdo y/o derecho con un patrón histopatológico caracterizado por desestructuración ("disarray") de los miocardiocitos en una matriz de tejido conectivo prominente así como hipertrofia de la íntima de las arterias coronarias intramurales. Se expone el caso de una mujer joven, de 25 años, diagnosticada clínicamente y con antecedentes familiares de MS por MCH en su madre, que presentó una MS mientras dormía

Palabras clave: Miocardiopatía hipertrófica, muerte súbita, autopsia, patología forense.

ABSTRACT

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic and very heterogeneous disease with multiple loci, and with several mutations identified for every gene. In USA, it is regarded as the most common cause of sudden death (SD) in young people (mainly athletes), and occasionally SD is the initial presentation of the disease. HCM is morphologically characterized by an asymmetric hypertrophy of left and/or right ventricle with a histopathological pattern of cardiac myocytes dearrangement in a prominent connective tissue matrix, as well as intimal hypertrophy of intramural coronary arteries. In this paper, we present the case of a 25 year-old woman, clinically diagnosed with HCM, and with family history of HCM in her mother, who experienced a SD while sleeping.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy, sudden death, autopsy, forensic pathology.

Cuad Med Forense 2007; 13(47):57-63

Correspondencia: Dr. Antonio Rico. Servicio de Patología Forense. IML de Sevilla. Avda. Sánchez Pizjuán s/n. 41009 SEVILLA. Tel. 954370644, Fax 954906834. E-mail: iaf.sevilla@andaluciajunta.es

¹ Servicio de Patología Forense. Instituto de Medicina Legal (Sevilla).

² Servicio de Histopatología. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses (Sevilla).

INTRODUCCIÓN:

La Miocardiopatía Hipertrófica (MCH) es una patología heterogénea tanto desde el punto de vista morfológico como desde el punto de vista clínico pudiendo presentarse con sintomatología variada que puede llegar hasta la muerte súbita. La MCH se hereda en un patrón autosómico dominante. En la actualidad se considera que la MCH es una enfermedad del sarcómero ya que todos los genes responsables de la miocardiopatía hipertrófica identificados hasta la fecha codifican proteínas sarcoméricas. Se caracteriza por la hipertrofia del ventrículo izquierdo y/o derecho, usualmente asimétrica y que compromete al tabique interventricular. Histopatológicamente se caracteriza por miocitos hipertróficos que se disponen de forma desorganizada (disarray) en una matriz de tejido conectivo prominente e hipertrofia de la íntima de las arterias coronarias intramurales. La desorganización de los miocitos se considera la característica patológica de la MCH.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Mujer de 25 años diagnosticada clínicamente de miocardiopatía hipertrófica obstructiva en tratamiento farmacológico con antiarrítmicos (Amiodarona) y betabloqueantes (Propranolol). La madre había fallecido súbitamente a los 48 años por la misma enfermedad. Una noche salió a cenar con los compañeros de trabajo regresando al domicilio sobre las 4 horas de la madrugada. No manifestó ninguna sintomatología y se acostó en el sofá del salón. Poco después el perro comenzó a ladrar por lo que el padre se levantó encontrándola inconsciente. Se avisó a los servicios de emergencia 061 que se limitaron a constatar el fallecimiento.

HALLAZGOS DE AUTOPSIA:

Talla 147 cm, peso 40,6 kg y perímetro de cintura de 69 cm. El IMC era de 18,8.

En el **examen externo** no se evidenciaron lesiones.

En el **examen interno** destacaban los hallazgos en el corazón: El corazón pesaba 540 g (peso medio estimado para su peso corporal: 221 g), presentaba hipertrofia del ventrículo izquierdo (Figuras 1 y 2), midiéndose a nivel de la pared lateral un espesor de 2,5 cm y de 2,2 cm en el tabique interventricular. El ventrículo derecho tenía un espesor de 0,6 cm. El tejido miocárdico presentaba zonas de aspecto blanquecino compatibles con fibrosis miocárdica, así como zonas de moteado oscuro, fundamentalmente a nivel de músculos papilares, compatibles con isquemia reciente. La válvula aórtica se encontraba estenosada como consecuencia de la hipertrofia ventricular, así como las valvas de la mitral estaban protruidas con acortamiento de los músculos papilares (Figura 3).

El resultado del análisis toxicológico fue negativo y el estudio histopatológico confirmó el diagnóstico del examen macroscópico, observándose la presencia de miocardiocitos destrutturados con ramificaciones anómalas de las miofibrillas (Figura nº 4), así como la presencia de hipertrofia de la media de las pequeñas arteriolas intramiocárdicas (Figura nº 5), típico de la MCH.

DISCUSIÓN:

La Miocardiopatía Hipertrófica (MCH) se caracteriza por la hipertrofia del ventrículo izquierdo y/o derecho, usualmente asimétrica y que compromete al tabique interventricular [1]. Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por miocitos hipertróficos que se disponen de forma desorganizada (disarray) en una matriz de tejido conectivo prominente e hipertrofia de la íntima de las arterias coronarias intramurales. La desorganización de los miocitos se considera la característica patológica de la MCH [1,2]. La MCH es una enfermedad genética cardíaca relativamente

común (con una frecuencia de 1:500 en la población general) [3]. Se estima que la prevalencia de MCH diagnosticada mediante ecocardiografía es de 1:1000 en individuos jóvenes y se considera que aumenta con la edad. Este aumento asociado a la edad reflejaría la penetrancia dependiente de la edad de ciertas mutaciones, por ejemplo, las observadas en las mutaciones de la proteína C de unión a la miosina [2]. La muerte súbita es la forma más común de fallecimiento y la complicación más devastadora e impredecible de la MCH [3]. Es el modo de presentación en más del 50% de los pacientes con MCH. Se estima que representa el 5-10% de los casos de muerte súbita en adultos jóvenes, aumentando a un 50% cuando se trata de atletas jóvenes la población estudiada [4]. En el período de octubre de 2003 a diciembre de 2004 supuso el 1% del total de muertes súbitas en la provincia de Sevilla y un 6,25% de los casos en el grupo de ≤ 35 años [5]. En la serie de Basso y cols [6, 7] en ≤ 35 años el porcentaje fue del 5,5%.



Figura nº 1.- Corte transversal del corazón fijado en el que se observa una severa hipertrofia del ventrículo izquierdo con disminución de la cavidad ventricular.

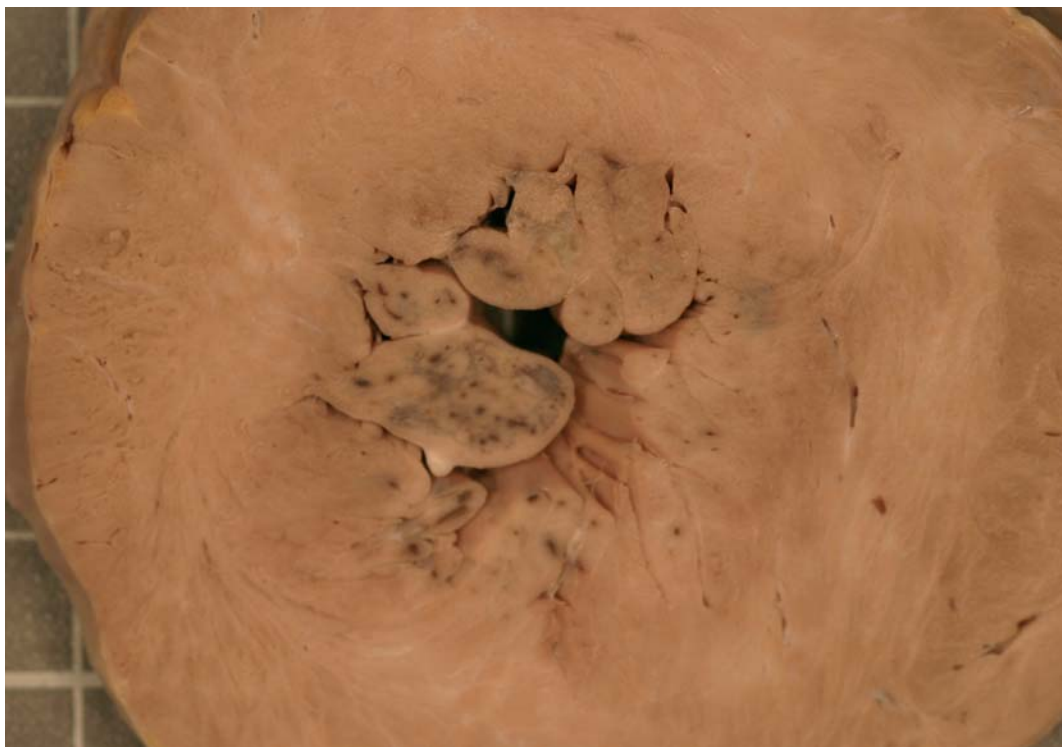


Figura 2.- Detalle de la desestructuración de las fibras del miocardio así como signos de isquemia en los músculos papilares.



Figura 3.- Protusión de las valvas de la válvula mitral con acortamiento de los músculos papilares).

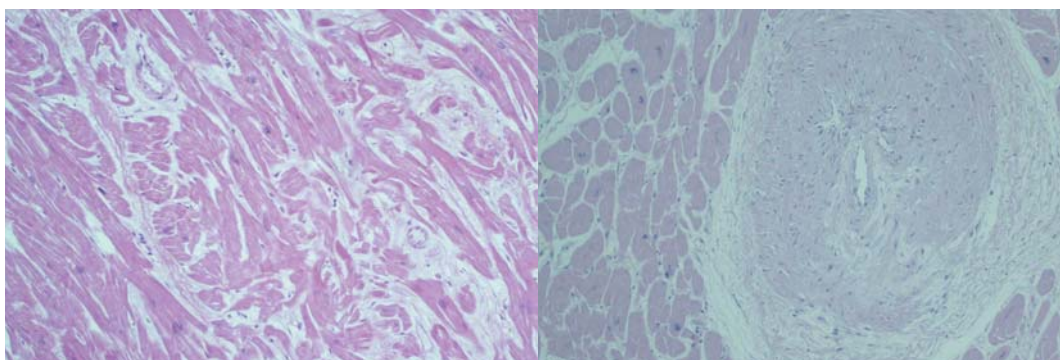


Figura 4.- MCH. Fibrosis y desestructuración de las miofibrillas con ramificación anómala de los miocardiocitos.

Figura 5.- Hipertrófia de la media de pequeñas arteriolas intramiocárdicas, características de la MCH.

La incidencia de muerte súbita entre los pacientes portadores de esta enfermedad varía según las series publicadas. Así, en series que provienen de centros de referencia se encuentran tasas de muerte súbita entre un 3 y un 6% por año. Sin embargo, en poblaciones no seleccionadas la tasa publicada de muerte súbita no superaría el 1% por año. La muerte súbita aparece con más frecuencia en niños y adultos jóvenes entre 14 y 15 años de edad, aunque también puede ocurrir en adultos y es extremadamente rara en niños menores de 5 años, ya que se necesita un período de tiempo suficiente para que la enfermedad desarrolle las alteraciones estructurales que la caracterizan. Habitualmente la muerte súbita es la primera manifestación de la enfermedad, incluso en pacientes asintomáticos previamente diagnosticados. Se han identificado cuatro mecanismos de muerte súbita o síncope en pacientes portadores de MCH: arritmias ventriculares, arritmias supraventriculares causantes de colapso cardíaco, bradicardias e isquemia severa. Entre las características clínicas que marcan peor pronóstico podemos considerar: la edad, per se, representa un primer marcador importante para la misma. De hecho, se registra un 6% de tasa de mortalidad anual en niños y jóvenes frente a un 1% en mayores de 40 años. Los antecedentes familiares de MS son un factor de riesgo clásico para que se produzca dicho evento, demostrándose como el mayor marcador de riesgo de forma individualizada. Así mismo, sobre todo en niños y jóvenes, es importante como factor de riesgo la presencia previa de episodios sincopales. La existencia de taquicardia ventricular sostenida, rara en la MCH, tiene muy mal pronóstico mientras que la taquicardia ventricular no sostenida sólo tiene este mal pronóstico en pacientes con antecedentes sincopales. En cuanto al papel de la isquemia miocárdica como factor de riesgo de la muerte súbita, es dudoso, aunque hay datos que hacen suponer su participación en la misma [8]. Igualmente una disminución de la respuesta vascular periférica es un factor de riesgo para la muerte súbita; pacientes con una anormal respuesta de la presión sanguínea durante el ejercicio tienen un marcado incremento del riesgo a sufrir muerte súbita [9, 10]. Aproximadamente en un tercio de pacientes con MCH falta un incremento de la presión sanguínea apropiado durante el ejercicio. El mecanismo preciso responsable de este control vascular anormal en la MCH es desconocido, si bien es secundario a un aumento de la actividad de los baroreceptores cardíacos [10]. La muerte súbita durante el ejercicio constituye en muchas ocasiones el primer síntoma de la enfermedad [11].

Maron, McKenna et al. [12] en su documento de consenso sobre la MCH establecen una serie de factores de riesgo de MS en la MCH (Tabla nº 1):

TABLA Nº 1: FACTORES DE RIESGO PARA LA MS EN MCH

MAYORES	POSIBLES EN PACIENTES INDIVIDUALES
Parada cardíaca (Fibrilación ventricular)	Fibrilación auricular
Taquicardia ventricular espontánea sostenida	Isquemia miocárdica
Historia familiar de muerte súbita	Obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo
Síncope inexplicado	Mutación con alto riesgo
Grosor del ventrículo izquierdo igual o superior a 30 mm	Ejercicio físico intenso (competición)
Respuesta anormal de la presión arterial al ejercicio	
Taquicardia ventricular no sostenida (Holter)	

Tomada de Maron, McKenna et al. [12]

La MCH manifiesta una heterogeneidad genética, con múltiples loci, identificándose para cada gen múltiples mutaciones [2]. Al menos se han identificado 10 genes causantes de la enfermedad [13] (Tabla nº 2).

TABLA Nº 2: GENES CAUSANTES DE LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

HCM GENE	SYMBOL	CHROMOSOME LOCUS	% OF ALL HCM
Beta-MHC	MYH7	14q12	30-35%
Myosin-binding protein C	MYBPC3	11p11.2	20-30%
Troponin T	TNNT2	1q32	10-15%
Alfa-tropomyosin	TPM1	15q22.1	< 5%
Troponin I	TNNI3	19q13.4	< 5%
Myosin light chains Essential	MYL3	3p21	< 1%
Regulatory	MYL2	12q24.3	<1%
Actin	ACTC	15q14	< 0,5%
Titin	TTN	2q24.3	< 0,5%
Alfa- MHC	MYH6	14q12	< 0,5%

HCM = hypertrophic cardiomyopathy; MHC = myosin heavy chain.

Tabla obtenida de Chung y cols [13].

El hecho de que todos los genes asociados con esta patología (beta-MHC, MBPC, Troponina cardíaca T, Miosina, Actina cardíaca) codifiquen proteínas sarcoméricas define la MCH como una enfermedad del sarcómero. El sarcómero forma la unidad básica de contracción en el músculo cardíaco y, por consiguiente, era razonable postular que el defecto básico es la disfunción contráctil. Los primeros estudios llevados a cabo han puesto de manifiesto que, en realidad,

la proteína mutante se incorpora en el sarcómero. Se está examinando la posibilidad de que la proteína mutante afecte al ensamblado de filamentos en el sarcómero. En los casos de MCH humana con mutaciones en beta-MHC, se observa un deterioro en el alineamiento de los filamentos del sarcómero. También aumentó la distancia entre filamentos de miosina próximos y, asimismo, el alineamiento de los filamentos sarcoméricos estaba deteriorado [2].

En el caso que exponemos, se trataba de un cuadro ya diagnosticado, con controles periódicos y tratamiento farmacológico. El fallecimiento se produjo en el propio domicilio de la víctima y en una situación de reposo. Tenía como factores de riesgo el ser una persona joven y fundamentalmente una historia familiar de MS por MCH (el factor de riesgo más importante), así como una obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo. El examen necrópsico puso de manifiesto una hipertrofia ventricular asimétrica con afectación de las válvulas aórtica y mitral de carácter obstructivo, compatible con una MCH. El examen histopatológico confirmó el diagnóstico.

El interés médico-forense del caso estribaba en realizar el diagnóstico de una muerte "sospechosa" fundamentalmente descartando la presencia de tóxicos como causa o factor coadyuvante en el mecanismo de la muerte; y desde el punto de vista sanitario este caso es paradigmático en el sentido de que puede ayudar al clínico a establecer criterios de control y tratamiento en pacientes con una patología susceptible de provocar la MS, ya que sigue siendo uno de los retos fundamentales de la cardiología actual el de construir un algoritmo diagnóstico de la MS que sirva para prevenir este tipo de eventos. □

BIBLIOGRAFÍA:

1. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-842.
2. Roberts R. Genética molecular de las miocardiopatías. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(3):292-302.
3. Maron MJ. Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA* 2002;287:1308-1320.
4. Virmani R, Burke AP, Farb A, Atkinson J. Cardiovascular Pathology. Sudden Cardiac Death, Second Edition, vol 40 in the series Major Problems in Pathology. Saunders Company, Philadelphia 2001, pp 340-385.
5. Rico A. Tesis Doctoral: Muerte Súbita del Adulto en la Provincia de Sevilla. Primer Estudio Médico-Forense Realizado en La Comunidad Autónoma Andaluza. Facultad de Medicina; Universidad de Sevilla, 2006.
6. Basso C, Corrado D, Thiene G. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes. *Cardiol Rev* 1999 May-Jun;7(3):127-35.
7. Thiene G, Basso C, Corrado D. Cardiovascular Causes of Sudden Death. En: Silver M, Gotlieb A, Schoen T. "Cardiovascular Pathology". 3ª ed. Ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2001. Cap. 11. pp 326-74.
8. Gutiérrez Díez A, Tamariz-Martel A, Baño A, Serrano A. Muerte súbita y fibrilación ventricular de posible origen isquémico en un niño con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:290-93.
9. Lim PO, Morris-Thurgood JA, Frenneaux MP. Vascular mechanisms of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy, including blood pressure responses to exercise. *Cardiol Rev* 2002 Jan-Feb;10(1):15-23.
10. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic Cardiomyopathy. *Lancet* 2004 Jun 5;363(9424):1881-91.
11. Charron P, Komajda M. Hypertrophic Cardiomyopathies. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2003;96(11):1042-7.
12. Maron BJ, McKenna WJ et al. ACC/ESC Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAAC.* Vol 42. Nº 9, 2003: 1687-713.
13. Chung MW, Tsoutsman T, Semsarian C. Hypertrophic cardiomyopathy: from gene defect to clinical disease. *Cell Research* 2003;13(1):9-20.