

Utilidad de la resonancia magnética cardíaca en pacientes con distrofias neuromusculares (distrofia neuromuscular de Duchene/Becker)

Usefulness of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Neuromuscular Dystrophies (Duchenne/Becker Muscular Dystrophy)

MARIO A. BURGOS^{1,2}, ÁLVARO D. CARRIZO^{1,2}, VÍCTOR D. CARRIZO¹, FRANCO L. SORIA², MARTIN V. GAYA¹, JULIO R. FERNÁNDEZ²

RESUMEN

Introducción: La Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) es cada vez más frecuentemente utilizada en pacientes con Distrofia Neuromuscular de Duchene y Becker (DMD y DMB). Por la capacidad de demostrar realce tardío con gadolinio (RTG), que identifica zonas de fibrosis de la pared media y subepicárdica, subendocárdica o global, y el cálculo de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), se considera el patrón oro en el diagnóstico y pronóstico de la afección cardíaca de estas distrofias.

Objetivos: Determinar por medio de RMC la presencia de fibrosis cardíaca en pacientes con distrofia neuromuscular. Determinar el compromiso neuromuscular y cardíaco. Definir la evolución cardiovascular de estos pacientes

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal de 16 pacientes consecutivos desde marzo de 2021 a julio de 2022 en el Área de imagen cardíaca de CEMET (Centro Médico Tafi Viejo) y Diagnóstico Médico Dr. Gaya de la provincia de Tucumán.

Resultados: Se evaluaron 16 pacientes, todos con diagnóstico confirmado de DMD/DMB por laboratorio, enzimas, y test genéticos. La edad promedio fue 19 años. Todos tenían estadio grave de la escala de Vignos y tratamiento neurológico. Todos tenían tratamiento con betabloqueantes o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. La RMC evidenció que 4 pacientes tenían deterioro grave de la FEVI (<35%); 8 pacientes tenían trastornos segmentarios o globales de la motilidad parietal del VI y en 12 se observó RTG, de distribución variable: difusa, mesocárdica, subendocárdica y subepicárdica. En 6 pacientes se observó miocardio no compacto y en 2 derrame pericárdico leve.

Conclusión: La RMC debe ser incluida como método de cribaje para pacientes con distrofias neuromusculares. Su aporte para la estadificación clínica y terapéutica es de suma importancia.

Palabras claves: Distrofia Muscular de Duchenne - Enfermedades Neuromusculares - Distrofias Musculares - Imagen por Resonancia Magnética - Prognosis

ABSTRACT

Introduction: Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) is commonly used in patients with Duchene (DMD) and Becker (DMB) Neuromuscular Dystrophies. Late gadolinium enhancement (LGE) identifies areas of middle, subepicardial, or subendocardial wall fibrosis, and volumetric left ventricular ejection fraction (LVEF) is considered the gold standard in the diagnosis and prognosis of these dystrophies. Myocardial fibrosis occurs in patients with neuromuscular dystrophies.

The purposes of our study were to determine the presence of cardiac fibrosis using CMR, to determine neuromuscular and cardiac involvement, and to evaluate the cardiovascular outcomes of these patients.

Methods: A descriptive cross-sectional study of 16 consecutive patients was conducted from March 2021 to July 2022 in the Cardiac Imaging Service of Diagnóstico Médico and CEMET- Tucumán.

Results: A total of 16 patients were evaluated, 100% of them with confirmed diagnosis of DMD/DMB by laboratory, enzymes and genetic tests. Mean age was 19 years. All patients had severe stage of the Vignos Scale and were under neurological treatment. All patients were also treated with beta-blockers or angiotensin-converting enzyme inhibitors.

CMR revealed severe LVEF impairment <35% in 4 patients, segmental or global left ventricular (LV) wall motion disorders in 8 patients, and variable distribution pattern (diffuse, mesocardial, subendocardial and subepicardial patterns) of LGE in 12 patients. Non-compacted myocardium was observed in 6, and mild pericardial effusions in 2 patients.

Conclusion: CMR should be included as a screening method in patients with neuromuscular dystrophies. Its contribution to clinical, echocardiographic and therapeutic staging is of utmost importance.

Key words: Muscular Dystrophy, Duchenne - Neuromuscular Diseases - Muscular Dystrophies - Imaging Magnetic Resonance Imaging - Pronóstico

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:359-362. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i5.20559>

Recibido: 04/05/2022 - Aceptado: 13/07/2022

Dirección para separatas: Mario Alejandro Burgos, Email: marioburgos1977@gmail.com

Financiamiento: Parte de los estudios fueron financiados por PTC therapeutics

¹ Área de Imagen Cardíaca. (Cardio RM) Diagnóstico Médico Martin Gaya. Concepción. Tucumán. Argentina

² Área de Imagen Cardíaca. (Cardio RM) CEMET (Centro Médico Tafi Viejo). Tafi Viejo. Tucumán. Argentina

INTRODUCCIÓN

Muchas de las distrofias neuromusculares (DNM) afectan al corazón, en ocasiones con relevancia clínica. Las distrofinopatías Distrofia Neuromuscular de Duchene (DMD) y Distrofia Neuromuscular de Becker (DMB) tienen repercusión cardiológica. (1) Desde el punto de vista anatómopatológico las DNM pueden producir diversas áreas de hipertrofia de los miocitos, atrofia, necrosis y fibrosis con la sustitución del miocardio por tejido conectivo y grasa, así como una sustitución generalizada de todo el miocardio ventricular. La afección cardíaca está presente en aproximadamente el 90% de los pacientes con DMD y DMB, pero es la causa de la muerte en aproximadamente el 20% de la DMD y 50% de la DMB. (2,3).

Hasta hace poco tiempo, los pacientes con DMD solían morir entre los 15 y los 20 años por complicaciones respiratorias, insuficiencia cardíaca congestiva o arritmias. Sin embargo, muchos pacientes viven ahora 20 años o más. La muerte de origen cardíaco o insuficiencia respiratoria generalmente ocurre en la quinta década de la DMB. Este aumento de la longevidad ha hecho que la función cardíaca y la salud cardiovascular sean una parte cada vez más importante de la evaluación y el tratamiento de los pacientes con DNM. (4,5)

Dentro de la evaluación de pacientes con DNM realizamos una RMC con la idea de completar su evaluación cardiológica. Fueron nuestros objetivos determinar la presencia de fibrosis miocárdica, objetivar el compromiso cardíaco, contribuir a definir el tratamiento, y valorar su evolución cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo de corte transversal, en el Área de imagen de CEMET (Centro Médico Tafi Viejo) y

Diagnóstico Médico Dr. Gaya de Tucumán entre marzo de 2021 y julio de 2022. Fueron incluidos pacientes con diagnóstico de distrofias neuromusculares (DMD, DMB y DMD/DMB). No hubo criterios de exclusión basados en edad, sexo, etnia o nivel sociocultural, pero sí se excluyó cualquier DNM que no fuera alguna de las citadas anteriormente, así como a pacientes con neuromiopatías periféricas. Se consideraron variables neurológicas evaluadas con la escala de Vignos (6) que se presenta en la Tabla 1; el tratamiento neurológico específico (corticoides o deflazacort), signos y síntomas de origen cardiovascular y tratamiento con betabloqueantes o inhibidores del sistema renina angiotensina. En la RMC se evaluó la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), la presencia de realce tardío con gadolinio (RTG) y su distribución, los trastornos segmentarios de motilidad, la presencia de miocardio no compactado y de derrame pericárdico.

RESULTADOS

Se evaluaron por RMC con contraste un total de 16 pacientes, 11 con DMD, 2 con DMB y 3 con DMD/DMB. Todos tenían confirmado el diagnóstico por laboratorio, CPK > 100 UI/L y test genéticos.

El promedio de edad fue de 19 años. Todos los pacientes eran de sexo masculino, con estadio grave en la escala de Vignos y tratamiento neurológico. El 100% tenía tratamiento con betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Siete estaban asintomáticos, el resto tenía síntomas diversos. Los resultados de la RMN se presentan en la Tabla 2. La FEVI promedio fue 50%. Se observó RTG en 13 pacientes, trastornos de la motilidad en 8. En cuanto a la distribución del RTG, el mismo fue difuso ventricular en 4, mesocárdico septal en 1, subepicárdico lateral e inferior en 7 y subendocárdico en 1. Se observó miocardio no compactado en 6, y derrame pericárdico leve en 2.

Tabla 1. Escala de Vignos (6)

Parámetro	Valor
1 Camina y sube escaleras sin ayuda	1
2 Camina y sube escaleras con ayuda de la barandilla	2
3 Camina y sube escaleras despacio con ayuda de la barandilla	3
4 Camina sin ayuda y se levanta de una silla pero no puede subir escaleras	4
5 Camina sin ayuda pero no puede levantarse de una silla ni subir escaleras	5
6 Camina solo con ayuda o camina independientemente con un aparato ortopédico de piernas largas	6
7 Camina con un aparato ortopédico de piernas largas, pero necesita ayuda para mantener el equilibrio	7
8 Se aguanta de pie con un aparato ortopédico de piernas largas, pero es incapaz de caminar incluso con ayuda	8
9 Está en silla de ruedas. Puede flexionar los codos contra la gravedad	9
10 Está en una silla de ruedas o en la cama. No puede flexionar los codos contra la gravedad	10
Total	
1: Menor compromiso. 10: Mayor compromiso.	
Estadio de deterioro:	
Mínimo: 1 leve: 2 a 4 moderado: 5 a 7 severo: 8 a 10	

Tabla 2. Hallazgos de la resonancia magnética cardíaca

Resultados	n = 16
FEVI Promedio 50%	
<35%	4
>35%-45%	1
45-55%	3
>55%	8
Realce tardío con gadolinio	13
Trastornos segmentarios de la motilidad parietal	8
Localización del trastorno segmentario	
Hipoquinesia global	4
Lateral	3
Inferior basal y media	1
Distribución del realce tardío	
Difuso ventricular	4
Mesocárdico septal	1
Subepicárdico lateral, inferior	7
Subendocárdico inferior	1
Miocardio no compactado	6
Derrame pericárdico	2

DISCUSIÓN

Las distrofias son enfermedades primarias del músculo, tienen una mutación de más de 50 genes que producen una serie de alteraciones anatomopatológicas (7-9). Se describen entre las más frecuentes la Distrofia neuromuscular de Duchenne (DMD) y la de Becker (DMB).

La DMD es la más letal, con una frecuencia de 1 cada 3500 a 6000 nacidos vivos; la herencia es ligada al sexo y no tiene cura. (10)

Debido a que el síntoma común de intolerancia al ejercicio es a menudo no apreciado por los pacientes con DMD y DMB, deberán tenerse en cuenta síntomas vagos, como trastornos del sueño, pérdida de apetito, náuseas, dolor abdominal o sensación de plenitud, aumento de la tos o secreciones, y pérdida de peso. Pueden experimentar síntomas cardíacos más clásicos, incluyendo dolor en el pecho, palpitaciones, mareos y síncope. Estos son generalmente relacionados con arritmias y no con insuficiencia cardíaca. (11,12)

Por esta razón, es muy importante que la función cardíaca en los pacientes con DMD sea controlada regularmente con electrocardiograma (ECG), ecocardiograma Doppler (ED) y sobre todo con la RMC (7)

La resonancia magnética cardíaca (RMC) es la técnica *gold standard* para analizar la función biventricular. Además, nos aporta importante información adicional, al permitirnos realizar caracterización tisular de forma no invasiva mediante secuencias de realce tardío de gadolinio (RTG). Esto nos permite analizar el riesgo

de muerte súbita y seleccionar la mejor estrategia terapéutica (13).

El RTG está presente en alrededor del 30% de los pacientes con DNM. Pero la relación entre su presencia, localización y características con el pronóstico no está totalmente establecida. Lo más típico es presentar realce lineal intramiocárdico a nivel septal, pero se pueden encontrar otros patrones como el subepicárdico en la pared libre del ventrículo izquierdo, focal o patrones mixtos. (14)

La RMC puede proporcionar información clínicamente útil incluso sin la administración de medios de contraste. (15)

La utilidad de la RMC en diferentes distrofias es de suma importancia para describir la fisiopatología de estas entidades, discutir su presentación clínica y evolución esperada. (16)

La evaluación funcional ventricular basada en ecocardiografía tiene una débil correlación con los parámetros de la RMC en niños y adultos jóvenes con DMD. Si bien esta correlación mejora en el subconjunto de sujetos con una calidad de imagen ecocardiográfica adecuada, sigue siendo modesta y potencialmente subóptima para el manejo clínico. En consecuencia, concluimos que la RMC debe realizarse de forma rutinaria y temprana en niños con DMD, no solo para obtener imágenes de LGE sino también para la evaluación funcional. (17,18)

La utilidad de la RMC para diagnóstico de fibrosis es superior a la de otros métodos de imágenes; se la debe asociar al uso rutinario de otros métodos complementarios de diagnóstico como el Electrocardiograma, Ecocardiograma Doppler y Strain por *speckle tracking* para con ello decidir conductas preventivas. Es el método de elección para valoración de la FEVI, volúmenes ventriculares y masa del VI. Tiene excelente resolución temporal y espacial; a diferencia del ecocardiograma no existe mala ventana ultrasónica. Recordemos que estos pacientes presentan un tórax en tonel o con aumento de depósito de tejido celular subcutáneo, por lo que la valoración por eco se hace más dificultosa. La caracterización tisular con el uso de contraste tardío es sin duda el aporte más importante de la RMC; permite, como evidenciamos en nuestros pacientes, la detección precoz de fibrosis incluso en estadios preclínicos (tanto neurológicos como cardíacos) de la enfermedad. El hallazgo, incluso a temprana edad, puede cambiar totalmente la conducta médica.

Un inconveniente que debe mencionarse es el desconocimiento por parte de la comunidad médica, del frecuente compromiso cardíaco en los pacientes con DNM. Es una enfermedad poco frecuente, y es rara la evaluación inicial por los cardiólogos. Otro problema importante es el costo de la RMC, y la poca accesibilidad al método. En nuestra provincia no está disponible en el sector público, y es solo parcialmente accesible en el sector privado. Para llevar a cabo este estudio hubo que pedir financiamiento a Fundaciones y la Industria Farmacéutica. Aumentar en un futuro el número de

RMC en pacientes con DNM es nuestro objetivo. Contamos con más de 70 pacientes de diferentes edades y estadios evolutivos en seguimiento, queda mucho por hacer y aprender.

Entendemos, en conclusión, que la RMC debe ser incluida como método de cribaje para pacientes con DNM; su aporte para la estadificación clínica y terapéutica es de suma importancia.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses (Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Posada Rodríguez IJ, Gutiérrez-Rivas E, Cabello A. Repercusión Cardíaca de las enfermedades neuromusculares. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:882-901. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(97\)74695-5](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(97)74695-5)
2. D'Orsogna L, O'Shea JP, Miller G. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 1988;9:205-13. <https://doi.org/10.1007/BF02078410>.
3. Finsterer J, Stöllberger C. The heart in human dystrophinopathies. *Cardiology* 2003;99:1-19. <https://doi.org/10.1159/000068446>.
4. Barona P, Narbona J, Álvarez MJ, Fidalgo ML, Sáenz J, Villa I. Estudio cronológico de los signos de miocardiopatía en las distrofas musculares progresivas. *An Esp Pediatr* 1993;38:173-7.
5. American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2005;116:1569-73. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2448>.
6. Bérard C, Payan C, Fermanian J, Girardot F; Groupe d'Etude MFM. Servicio de Rééducation Pédiatrique l'Escale, hospices Civille de Lyon, Centro Hospitalario Lyon-Sud, Pierre Bénite. La medida función motora -Escala para enfermedades neuromusculares -Descripción y estudio de validación *Revista de Neurología (Paris)* 2006;162:485-93.
7. Bhattacharyya KB, Basu N, Ray TN, Maity B. Profile of electrocardiographic changes in Duchenne muscular dystrophy. *J Indian Med Assoc* 1997;95:40-2, 47.
8. Luce L, Carcione M, Mazzanti C, Buonfiglio PI, Dalamón V, Mesa L. Theragnosis for Duchenne Muscular Dystrophy. *Front Pharmacol* 2021;12:648390. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.648390>.
9. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987;51:919-28. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90579-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90579-4).
10. Dra-Isabel-Lorda-Sanchez-Consejo-genético-DMD.pdf 2009-11
11. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990;26:271-7. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(90\)90082-g](https://doi.org/10.1016/0167-5273(90)90082-g).
12. Spurney F. Cardiomiopatía en Distrofia Muscular Duchenne: Actual Entendimiento y Futuras Direcciones. *Muscle Nerve* 2011;44:19
13. Power LC, Gusso S, Hornung TS, Jefferies C, Derraik JGB, Hofman PL. Exercise Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Without Cardiac Disease. *Pediatr Neurol* 2021;117:35-43. <https://doi.org/10.1016/j.pediatr-neurol.2020.12.011>
14. Panovský R, Pešl M, Holeček T, Máchal J, Feitová V, Mrázová L, et al. Cardiac profile of the Czech population of Duchenne muscular dystrophy patients: a cardiovascular magnetic resonance study with T1 mapping. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:10. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0986-0>
15. Sanchez F, Weitz C, Gutierrez JM, Mestroni L, Hanneman K, Vargas D. Cardiac MR Imaging of Muscular Dystrophies. *Curr Probl Diagn Radiol* 2022;51:225-34. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2020.12.010>.
16. Siegel B, Olivieri L, Gordish-Dressman H, Spurney CF. Myocardial Strain Using Cardiac MR Feature Tracking and Speckle Tracking Echocardiography in Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Pediatr Cardiol* 2018;39:478-483. <https://doi.org/10.1007/s00246-017-1777-4>.
17. Prakash N, Suthar R, Sihag BK, Debi U, Kumar RM, Sankhyan N. Cardiac MRI and Echocardiography for Early Diagnosis of Cardiomyopathy Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Cross-Sectional Study. *Front Pediatr* 2022;10:818608. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.818608>.
18. Buddhe S, Lewin M, Olson A, Ferguson M, Soriano BD. Comparison of left ventricular function assessment between echocardiography and MRI in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Radiol* 2016;46:1399-408. <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3622-y>.