

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE DANON.

Análisis del registro multicéntrico español.

TITLE: Clinical findings and prognosis of Danon's Disease. An analysis from the Spanish multicenter Danon Registry

Título abreviado: Características y pronóstico de la Enfermedad de Danon.

Autores:

Ángela López-Sainz^{1,14}

Joel Salazar-Mendiguchía^{2,3}

Ana García-Álvarez⁴

Oscar Campuzano Larrea^{5,14}

Luis García Guereta⁶

Jose M García Pinilla^{7,14}

María Eugenia Fuentes Cañamero⁸

Vicente Climent Payá^{9,10}

Maria Luisa Peña-Peña¹¹

Esther Zorio Grima, MD, PhD^{12,13}

Pablo Garcia-Pavia MD, PhD^{1,14,15}

¹Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid. (4)

²Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona (6)

³Departamento de Genética Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona

⁴Hospital Clinic, Barcelona (4)

⁵Institut d'investigacions Biomediques de Girona, Girona (4)

⁶Hospital Universitario La Paz, Madrid (3)

⁷Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga (2)

⁸Hospital Infanta Cristina, Badajoz (2)

⁹Hospital General Universitario Alicante, Alicante (1)

¹⁰Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

¹¹Unidad de Imagen y Cardiopatías Familiares. Servicio de Cardiología. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla (1)

¹²Unidad de Cardiopatías Familiares, Muerte Súbita y Mecanismos de Enfermedad (CaFaMuSMe). Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia (1)

¹³Hospital Universitario y Policlínico La Fe, Valencia

¹⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

¹⁵Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Francisco de Vitoria (UFV), Pozuelo de Alarcón, Madrid.

Recuento de palabras: 4591

Conflictos de interés: ninguno

Financiación: Este trabajo se ha realizado en parte gracias a ayudas del Instituto de Salud Carlos III. Las ayudas del ISCIII cuentan con financiación de fondos FEDER “otra forma de hacer Europa”.

Dirección de correspondencia:

Dr Pablo García-Pavía

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares

Servicio de Cardiología

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Manuel de Falla, 2. Majadahonda, Madrid, 28222, Spain

Tel: +34-911917297, Fax: +34-911917718

Email: pablogpavia@yahoo.es

RESUMEN

Introducción y objetivos:

La enfermedad de Danon (ED) es una enfermedad poco frecuente producida por mutaciones en el gen *LAMP2*. Se considera una enfermedad multisistémica caracterizada por: miocardiopatía hipertrófica con preexcitación y gran hipertrofia, discapacidad intelectual, miopatía, presentación infantil y peor pronóstico en varones. Existen pocas series que permitan conocer las características clínicas y el pronóstico de la ED en detalle.

Métodos

Estudio retrospectivo basado en el análisis de los registros clínicos de los pacientes con ED seguidos en 10 hospitales españoles.

Resultados

Se incluyeron 28 pacientes (32±20 años, 79% mujeres). Los varones demostraron una elevada prevalencia de manifestaciones extracardiacas: miopatía (80%), trastornos del aprendizaje (83%) y alteraciones visuales (60%), siendo hallazgos infrecuentes en las mujeres (5%, 0% y 24%, respectivamente). Aunque la miocardiopatía hipertrófica era la cardiopatía más habitual (67%), el grosor máximo ventricular fue 15±7 mm y 12 pacientes (10 mujeres) se presentaron con miocardiopatía dilatada. Sólo 11 pacientes (46%) (4 hombres y 7 mujeres) mostraron preexcitación y en 16 (67%) la enfermedad debutó por encima de los 20 años. Tras una mediana de seguimiento de 4 años (P₂₅₋₇₅ 2-9), 4 varones (67%) y 9 mujeres (41%) fallecieron o requirieron un trasplante. Tanto la afectación cardiaca como los eventos adversos ocurrieron más tardíamente en mujeres (37±9 vs 23±16 y 38±21 vs 20±11 años, respectivamente).

Conclusiones.

Las características clínicas de la ED difieren substancialmente de lo tradicionalmente considerado. La edad de presentación de la ED es más tardía, no se expresa como una patología multisistémica en mujeres y la preexcitación es poco frecuente. Aunque las mujeres presentan mal pronóstico, los eventos adversos ocurren a una edad más avanzada.

Recuento palabras resumen: 267

Palabras clave: Enfermedad de Danon, Miocardiopatía hipertrófica, Preexcitación, miopatía, alteraciones del aprendizaje

ABSTRACT:

Background

Danon's disease (DD) is a rare disease caused by mutations in the *LAMP2* gene. It is considered a multisystemic disease characterized by: hypertrophic cardiomyopathy with preexcitation and ventricular hypertrophy, intellectual disability, myopathy, childhood presentation and worse prognosis in men. Available data regarding clinical characteristics and the prognosis of the DD are scarce.

Methods

Retrospective study based on the analysis of the clinical records of patients with ED from 10 Spanish hospitals.

Results

Twenty-eight patients were included (32 ± 20 years, 79% women). Males showed a high prevalence of extracardiac manifestations: myopathy (80%), learning disorders (83.7%) and visual alterations (60%), which were uncommon findings in women (5%, 0% and 24%, respectively). Although hypertrophic cardiomyopathy was the most common form of heart disease (67%), maximum wall thickness was 15 ± 7 mm and 12 patients (10 women) presented as dilated cardiomyopathy. Only 11 patients (46.7%) (4 men and 7 women) showed preexcitation and in 16 (67%) the disease started above 20 years-old. After a median follow-up of 4 years (P_{25-75} : 2-9), 4 men (67%) and 9 women (41%) died or required a heart transplant. Both cardiac involvement and adverse events occurred later in women (37 ± 9 vs 23 ± 16 and 38 ± 21 vs 20 ± 11 years, respectively).

Conclusions

Clinical characteristics of DD differ substantially from what has been traditionally considered. ED usually presents at an increased age, is not a multisystemic disease in women and preexcitation is rare. Even though, women show also a poor prognosis, adverse events occur at a later age.

Key words: Danon disease, Hypertrophic cardiomyopathy, preexcitation, myopathy, intellectual disability.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Danon (ED) es una patología muy poco frecuente, clasificada dentro del grupo de las enfermedades por depósito de glucógeno. Presenta una herencia ligada al cromosoma X, y se produce por una mutación en el gen *LAMP2*, el cual codifica para la proteína asociada a la membrana lisosomal 2 (OMIM# 309060.0005)¹. El déficit de esta proteína provoca un acúmulo de glucógeno a nivel sistémico, pudiendo afectar a órganos como el corazón o los músculos. Así pues, el cuadro clínico clásico de la ED descrito por Danon et al en 1981², se caracteriza por miocardiopatía, afectación muscular y retraso mental. Asimismo, la ED se considera una enfermedad asociada a muy mal pronóstico y que suele debutar en la infancia o adolescencia³.

A nivel cardíaco la afectación típica de la ED consiste en una Miocardiopatía hipertrófica (MCH) con grosores ventriculares muy elevados y con preexcitación en el electrocardiograma (ECG)^{3,4}.

La ED es una enfermedad pobremente caracterizada, de la cual existe muy poca información en la literatura en relación a clínica, evolución, y pronóstico. Además, los datos son especialmente escasos en lo relativo a la población femenina.

Analizamos los datos procedentes del registro español de pacientes con ED con el fin de determinar el perfil clínico y el curso evolutivo de los pacientes con ED.

MÉTODOS

Se analizaron de forma retrospectiva la información clínica y las pruebas de 29 pacientes con ED procedentes de 10 hospitales universitarios españoles. El criterio de inclusión en el registro fue la presencia de una mutación confirmada genéticamente y considerada como patogénica en el gen *LAMP2*.

La patogenicidad de las variantes detectadas (Tabla 1) se catalogó en función de la presencia de descripciones previas de la misma, su presencia en bases de datos públicas de la población general (Exome Aggregation Consortium y ClinVar) y en base a la demostración de cosegregación familiar, de acuerdo con los criterios publicados por el American College of Medical Genetics and Genomics⁵.

La información correspondiente a cada paciente se obtuvo a través de una hoja de recogida de datos estandarizada común. Para su cumplimentación se realizó una revisión exhaustiva de los registros clínicos, tanto en papel como en soporte electrónico.

Análisis estadístico

Los resultados numéricos se expresaron como media \pm desviación estándar en el caso de las variables numéricas continuas con distribución normal y como mediana (valor máximo y mínimo) para las continuas no normales o como porcentajes en las categóricas. Para las comparaciones entre ambos sexos, se utilizaron pruebas de la t de Student bilaterales para muestras independientes en las variables continuas de distribución normal, pruebas no paramétricas en el caso de las no normales y test exacto de Fisher para las variables binarias. El nivel de significación de las mismas se estableció en un valor de $p < 0,05$. El tratamiento estadístico se llevó a cabo mediante el paquete SPSS versión 20 (IBM Corp.; Armonk, New York, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se analizaron los datos de una cohorte de 28 pacientes con mutaciones patogénicas en el gen *LAMP2*. Sólo el 21% de individuos eran varones (n = 6). En 18 de los pacientes incluidos (64%), se trató de los primeros sujetos diagnosticados en sus familias mientras que 10 fueron diagnosticados en el transcurso de la evaluación familiar tras el diagnóstico de ED en otro de los integrantes de sus familias. Un total de 22 pacientes mostraron algún tipo de afectación de la enfermedad en el momento el diagnóstico de ED, 2 las desarrollaron durante el seguimiento y 4 sujetos (3 mujeres y un hombre) eran portadores sin signos de afectación en el seguimiento. En 2 individuos el diagnóstico de la enfermedad se realizó en el transcurso de su autopsia tras su fallecimiento (autopsia molecular).

La media de edad en el momento del diagnóstico fue de 32 ± 20 años. Los hombres fueron por lo general diagnosticados a una edad más precoz con respecto a las mujeres (14 ± 7 vs 36 ± 19 años), demostrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,02$) (tabla 2).

En 8 pacientes se objetivaron antecedentes familiares de muerte súbita (un 29% de la cohorte global).

Afectación multisistémica

En lo que se refiere a la patología extracardiaca, las mujeres sólo presentaron manifestaciones de afectación muscular, visual, hepática o del nivel de aprendizaje de manera esporádica (tabla 2, figura 1). Así pues, mientras que el 80% de los varones presentaban afectación muscular, ésta sólo estaba presente en el 5% de las mujeres.

Estos datos se correlacionan con el hallazgo de unos niveles de creatina kinasa en sangre significativamente más elevados en los varones con respecto a las mujeres (1255 ± 1296 vs 78 ± 48 U/L $p < 0,05$). Los únicos 5 individuos de la cohorte que presentaban un trastorno del aprendizaje eran varones (83% de la población masculina). La afectación en estos casos se demostró como un retraso mental leve-moderado, a pesar de lo cual, todos los individuos eran totalmente autónomos para las actividades de la vida diaria. La elevación de enzimas hepáticas fue también un rasgo que se encontró más frecuentemente en la población masculina con un valor medio de AST y ALT superior en los varones con respecto a las mujeres (Tabla 2).

Afectación cardíaca

La sintomatología clínica descrita en los pacientes con ED fue síncope, dolor torácico y síntomas de insuficiencia cardíaca (clase funcional NYHA III-IV), en el 23%, 19% y 39% de los pacientes, respectivamente. Cabe resaltar que ninguno de los varones con ED presentó dolor torácico (Tabla 3).

En la revisión sistemática de los ECG de los pacientes con ED incluidos en el registro sólo se documentó la presencia de patrón de preexcitación en 11 individuos (46%), de los cuales 4 eran varones (Figura 2). La presencia de fibrilación auricular fue muy habitual y tanto la mitad de los hombres como la mitad de las mujeres presentaron esta arritmia (Figura 3). Además, cabe resaltar que mientras 4 mujeres presentaron una taquicardia ventricular sostenida durante el seguimiento (una de las cuales degeneró en fibrilación ventricular), ninguno de los hombres presentó alguna de estas arritmias.

En nuestra serie 12 pacientes recibieron un desfibrilador automático implantable. De ellos, sólo en dos la indicación fue en prevención secundaria, y sólo un individuo presentó descargas en el seguimiento.

El desarrollo de trastornos de conducción también fue habitual con el desarrollo de bloqueo auriculo-ventricular completo en el 50% de los varones (n=3) y el 29% de las mujeres (n=6).

Los niveles de NT-proBNP se encontraron elevados de manera generalizada en todos los pacientes en los que fueron testados (n=12), con una tendencia a ser mayores en la población masculina (1219(511-10984) vs 916 (101-8245) ng/ml; $p>0,05$)

En lo referente a los hallazgos ecocardiográficos, el grosor medio de ventrículo izquierdo fue de 15 ± 7 mm, con una fracción de eyección de ventrículo izquierdo en el límite de la normalidad para toda la cohorte ($45\pm 19\%$). De forma interesante, en 12 de los sujetos incluidos en el registro (40%), la miocardiopatía que presentaban en el momento del diagnóstico fue una miocardiopatía dilatada (MCD) con una fracción de eyección de ventrículo izquierdo media en estos sujetos de $27\pm 8\%$. Por sexos, las mujeres presentaron una tendencia unos grosores discretamente inferiores (14 ± 4 vs 19 ± 14 mm; $p=0,19$) y una fracción de eyección de ventrículo izquierdo también menor (43 ± 19 vs $48\pm 15\%$; $p=0,56$). En el 46% de las mujeres frente al 33% de los varones presentaban MCD en el momento del diagnóstico ($p=0,67$).

Evolución

La mediana de seguimiento de los pacientes que no fueron diagnosticados tras el estudio de su autopsia fue de 4 años ($P_{25-75} 2-9$). Durante dicho periodo, un 48% de los individuos con ED fueron ingresados a causa de insuficiencia cardiaca, correspondiendo

al 50% de la población masculina y al 47% de la femenina (tabla 4). La edad media cuando ocurrió el primer episodio de IC fue de 23 ± 16 años en los hombres y de 37 ± 9 años en las mujeres ($p=0,09$).

En nuestra cohorte global se reportaron un total de 6 fallecimientos (21% de la población) (figura 4). Tres de los casos ocurrieron en varones lo que supone un 60% de los mismos. La causa de muerte fue insuficiencia cardiaca (IC) en uno de los casos y muerte súbita en los restantes. En las mujeres la causa de muerte fue también insuficiencia cardiaca avanzada en dos de ellas, y muerte súbita en una más. Adicionalmente, 7 individuos fueron sometidos a trasplante cardiaco (TC), de los cuales sólo uno era varón. El TC tuvo lugar en el varón a la edad de 14 años mientras en las mujeres se realizó a una edad media de 32 ± 9 , correspondiendo a las edades de 18, 24, 32, 36 y 38 y 43 años.

Al igual que en lo relativo a la IC, también se encontró que la media de edad de trasplante o fallecimiento fue superior en las mujeres con respecto a los hombres aunque la diferencia no fue significativa (38 ± 21 vs 20 ± 11 años; $p=0,11$) (figura 4).

DISCUSIÓN

En este trabajo recogemos las características clínicas y el curso clínico de una de las cohortes más numerosas de pacientes con ED descritas hasta la fecha. El análisis de los pacientes con ED recogidos en nuestro trabajo muestra que las características clínicas de la ED difieren substancialmente de lo tradicionalmente considerado en esta enfermedad. Nuestros datos muestran que la ED no se expresa habitualmente como una patología multisistémica en mujeres, que la preexcitación es un hallazgo electrocardiográfico poco frecuente en los pacientes con ED y que la edad de

presentación habitual de los pacientes con ED es más tardía que lo descrito hasta la fecha. Además, nuestros datos confirman que aunque las mujeres con ED tienen un pronóstico clínico desfavorable, los eventos adversos en ellas ocurren a una edad sustancialmente más avanzada que en los varones.

La ED es una enfermedad muy poco frecuente ligada al cromosoma X. Se produce por mutaciones en el gen *LAMP2*, que provocan un déficit total o parcial de la actividad de la proteína LAMP-2. El déficit de actividad de la enzima LAMP-2 conduce a la acumulación de glucógeno en el interior de los lisosomas lo que constituye el sustrato histopatológico de la ED. Hasta la fecha se han descrito más de 60 mutaciones diferentes en *LAMP2* que dan lugar a ED⁶.

La ED se considera una enfermedad multisistémica que está caracterizada por la tríada clásica discapacidad intelectual, miopatía y miocardiopatía hipertrófica con gran hipertrofia ventricular y presencia de preexcitación en el ECG^{3,4}. Además los pacientes con ED pueden asociar también, aunque de manera menos frecuente, retinopatía, patología pulmonar o hepática². Generalmente, y dado el contexto de herencia ligada al cromosoma X, los varones suelen presentar un cuadro clínico más grave y de aparición más precoz que las mujeres, comenzando con síntomas y signos de la enfermedad en la infancia o en la adolescencia³. En cambio, en el caso de las mujeres, su condición de heterocigosis para la mutación, hace que se considerase que era poco frecuente la presencia de síntomas antes del inicio de la edad adulta.⁷

La prevalencia exacta de la ED es desconocida pero publicaciones recientes apuntan a que es mayor que la previamente descrita y pudiendo alcanzar el 1-6% de los pacientes con MCH de etiología desconocida^{4,8}. Esta prevalencia puede aumentar hasta el 17% si

seleccionamos pacientes con MCH que se asocia a otras características como la elevación de creatina kinasa o la presencia de patrón de preexcitación en el ECG⁴.

Aunque la afectación muscular en los pacientes con ED se manifiesta como debilidad, intolerancia al ejercicio y elevación de creatina kinasa, esta tríada la encontramos en nuestra población casi de manera exclusiva en los varones y sólo una de las 22 mujeres incluidas en nuestro registro aquejaba dolencias musculares.

Encontramos alteraciones del aprendizaje en sólo un 19 % de los pacientes con ED lo que constituye unos valores mucho más bajos que los descritos clásicamente en la literatura (70-100% varones y hasta el 47% de las mujeres)⁹. En concordancia con nuestro hallazgo, un estudio muy reciente en el que se realizó una evaluación psicológica y cognitiva detallada ha mostrado que las alteraciones cognitivas y psiquiátricas no son tan comunes en los pacientes con ED¹⁰. En cambio, en este estudio reciente se destaca que los trastornos del ánimo y ansiedad son frecuentes en los pacientes con ED y que podrían afectar a en torno al 70% de los enfermos con ED y con igual afectación de ambos sexos¹⁰.

A nivel cardíaco la manifestación más comúnmente descrita en la ED es la presencia de MCH con fracción de eyección preservada. Es por este motivo que la ED se considera una fenocopia de la MCH¹¹, la cual, además, ha demostrado tener un peor pronóstico que la MCH provocada por mutaciones sarcoméricas.^{8,12} La hipertrofia cardíaca de los pacientes con ED puede ser extrema (Figura 5) y de hecho el corazón más grande reportado hasta la fecha corresponde con el corazón de un paciente de 14 años con ED que tenía un grosor de 65 mm y un peso de 1,425 kg en la autopsia.

Además de la afectación cardíaca en forma de MCH es relevante destacar que un subgrupo de pacientes con ED presenta afectación en forma de MCD. Este grupo está

compuesto particularmente por mujeres y en nuestra cohorte alcanza el 41% de las mujeres que presentaban algún tipo de miocardiopatía. Por este motivo no se debe descartar la ED en caso de evidenciar MCD y particularmente recomendamos su sospecha en individuos con MCH que evolucione a forma dilatada¹³. Así pues, y especialmente en mujeres con MCD de etiología desconocida, será recomendable la realización de un estudio genético con next generation sequencing con el fin de descartar esta patología.¹¹

En pacientes diagnosticados de ED es común la presencia de alteraciones de la conducción y arritmias. El patrón de preexcitación en el ECG ha sido descrito en un 68% de los varones y en un 27% de las mujeres ⁷ y constituye un importante signo que permite sospechar la ED¹¹. Desgraciadamente nuestra serie muestra que la preexcitación es menos frecuente de lo que se ha reportado tradicionalmente y nosotros sólo la encontramos en 42% de los pacientes.

En cuanto a las arritmias, diversos trabajos previos con un número más reducido de sujetos que en nuestra serie, han comunicado una tasa elevada de arritmias ventriculares particularmente entre los varones con ED. En nuestra serie 2 individuos varones y una mujer con ED fallecieron súbitamente pero sólo encontramos taquicardias ventriculares en 4 individuos durante el seguimiento, siendo todos los pacientes mujeres. Publicaciones recientes también están en la línea de nuestros hallazgos y ofrecen datos similares a los de nuestra cohorte con una tasa de arritmias ventriculares/muerte súbita en torno al 14%.¹⁴

Los datos de nuestro registro confirman que la ED es una patología con mal pronóstico en ambos sexos, en la que, en ausencia de un trasplante cardiaco, la supervivencia de los varones no alcanza los 25 años de vida. Asimismo, hay que destacar que se han

descrito diversos casos de descargas inefectivas de DAI que no han conseguido la terminación de las arritmias ventriculares en algunos sujetos con ED ³.

Es por ello que el diagnóstico precoz de la enfermedad, basado en un alto nivel de sospecha, resulta de vital importancia, ya que es necesario establecer una estrategia terapéutica y un plan de cuidados que nos permita adelantarnos a las posibles complicaciones que pueden presentar estos pacientes. En familias afectas, en las que existe mutación identificada, la realización del estudio genético se deberá realizar por ello en edades tempranas.

En la actualidad no existen guías específicas para el tratamiento de la ED y tampoco se han llevado a cabo ensayos clínicos en este campo. Recientemente han sido publicadas una serie de recomendaciones para profesionales sobre el seguimiento y manejo de la ED ¹⁵. Uno de los aspectos más relevante a destacar es que el manejo de los pacientes con ED requiere un abordaje multidisciplinar. El equipo médico ha de reunir a cardiólogos, neurólogos, oftalmólogos, psiquiatras y genetistas clínicos.

LIMITACIONES

Aunque nuestro trabajo recoge una de las series más extensas de ED descritas hasta la fecha, hay que reconocer que incluye un número limitado de sujetos. Asimismo, los datos fueron recogidos de forma retrospectiva mediante revisión de las historias clínicas de los pacientes, con los sesgos de información o de selección que esto puede suponer. Igualmente, cabe destacar el bajo número de pacientes varones, y su posible consecuencia sobre el análisis estadístico que esto conlleva

CONCLUSIONES

La ED es una enfermedad de mal pronóstico, el cual está vinculado a la afectación cardiaca. Ésta se produce en sujetos de ambos sexos, pero característicamente aparece más tardíamente en las mujeres.

La ausencia de la triada clásica no permite descartar la enfermedad, sobre todo en mujeres, puesto que, en ellas, la afectación puede ser exclusivamente cardiaca. Además, signos característicos considerados como típicos como la preexcitación en el ECG, pueden aparecer sólo en una minoría de los individuos con ED.

El conocimiento más en profundidad de las características clínicas y de los mecanismos fisiopatológicos de la ED facilitará el diagnóstico de esta entidad para la que es importante establecer una estrategia apropiada de tratamiento que incluya la consideración precoz para un trasplante cardiaco.

PUNTOS CLAVE

¿Qué se sabe del tema?

La enfermedad de Danon (ED) es una enfermedad poco frecuente ligada al cromosoma X y producida por mutaciones en el gen *LAMP2*. Se considera una enfermedad multisistémica caracterizada por: miocardiopatía hipertrófica con preexcitación y gran hipertrofia, discapacidad intelectual, miopatía, presentación infantil y peor pronóstico en varones.

Se trata de una patología pobremente caracterizada, con muy pocas series publicadas en la literatura, y de la cual existe muy poca información en lo que a clínica, evolución y pronóstico se refiere. Además, los datos son especialmente escasos en lo relativo a la población femenina.

¿Qué aporta de nuevo?

Las características clínicas de la ED difieren substancialmente de lo tradicionalmente considerado. De acuerdo con nuestros datos, la ED no se expresa como una patología multisistémica en mujeres y la edad de presentación en éstas es más tardía. La preexcitación en el electrocardiograma aparece en una minoría de pacientes. Siendo la afectación cardíaca la que marca el pronóstico, en ausencia de un trasplante cardíaco, la supervivencia de los varones no alcanza los 25 años de vida. Aunque las mujeres presentan también mala evolución, los eventos adversos aparecen a una edad más avanzada. A la vista de nuestros datos, la ED podría considerarse fenocopia tanto de MCH como de MCD puesto que un porcentaje no desdeñable (especialmente de mujeres) debutan directamente como MCD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nishino I, Fu J, Tanji K, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). *Nature*. 2000;406(6798):906-910. doi:10.1038/35022604.
2. Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology*. 1981;31(1):51-57.
3. Maron BJ, Roberts WC, Arad M, et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. *JAMA*. 2009;301(12):1253-1259. doi:10.1001/jama.2009.371.
4. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):362-372. doi:10.1056/NEJMoa033349.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30.
6. Cheng Z, Fang Q. Danon disease: focusing on heart. *J Hum Genet*. 2012;57(7):407-410. doi:10.1038/jhg.2012.72.
7. Boucek D, Jirikowic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med*. 2011;13(6):563-568. doi:10.1097/GIM.0b013e31820ad795.
8. Charron P, Villard E, Sebillon P, et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. *Heart*. 2004;90(8):842-846. doi:10.1136/hrt.2003.029504.
9. D'souza RS, Levandowski C, Slavov D, et al. Danon disease: clinical features,

Código de campo cambiado

Con formato: Español (España)

evaluation, and management. *Circ Heart Fail*. 2014;7(5):843-849.

doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001105.

10. Yardeni M, Weisman O, Mandel H, et al. Psychiatric and cognitive characteristics of individuals with Danon disease (LAMP2 gene mutation). *Am J Med Genet A*. 2017;173(9):2461-2466. doi:10.1002/ajmg.a.38320.
11. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, et al. Plan of Action for Inherited Cardiovascular Diseases: Synthesis of Recommendations and Action Algorithms. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(3):300-309. doi:10.1016/j.rec.2015.11.029.
12. Alejandra Restrepo-Cordoba M, Campuzano O, Ripoll-Vera T, et al. Usefulness of Genetic Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy: an Analysis Using Real-World Data. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017;10(1):35-46. doi:10.1007/s12265-017-9730-8.
13. Garcia-Pavia P, Vazquez ME, Segovia J, et al. Genetic basis of end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(11):1193-1201. doi:10.1093/eurjhf/hfr110.
14. Konrad T, Sonnenschein S, Schmidt FP, et al. Cardiac arrhythmias in patients with Danon disease. *Eur Eur pacing, arrhythmias, Card Electrophysiol J Work groups Card pacing, arrhythmias, Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2017;19(7):1204-1210. doi:10.1093/europace/euw215.
15. D'souza RS, Mestroni L, Taylor MRG. Danon disease for the cardiologist: case report and review of the literature. *J community Hosp Intern Med Perspect*. 2017;7(2):107-114. doi:10.1080/20009666.2017.1324239.

Tabla 1 Variantes patogénicas encontradas en *LAMP2*. Frecuencia y distribución por sexo (n=28).

Posición genómica	Nivel de proteína (NP_002285.1)	Frecuencia (n=28)	Varones (n=6)	Mujeres (n=22)
g.119590551C>T	p.Trp46*	6	3	3
g.119576454C>T	p.Val310Ile	2	0	2
g.119580245_119580246insT	p.His260Glnfs*14	3	0	3
ChrX:119573044-119636423del [ChrX:119635816-119635989]ins	p.0?	2	0	2
g.119580246G>A	p.His260Tyr	2	1	1
g.119575626delC	p.Val352Phefs*6	2	0	2
g.119581776C>T	p.Gly221Arg	1	0	1
g.119589350_119589351insT	p.Ile88Asnfs*25	1	0	1
g.119582963delG	p.Leu140Phefs*8	1	0	1
g.119576505G>A	p.Arg293*	2	0	2
g.119582962delA	p.Leu141Trpfs*7	1	0	1
g.119590506delA	p.Tyr61*	2	1	1
g.119576454C>A	p.Val310Phe	1	0	1
	p. Leu239fs	1	0	1
g.119575602_119575603insT	p.Gly360Argfs*13	1	1	0

Variantes referidas a (GRCh37.p13).

Tabla 2. Características clínicas y hallazgos analíticos de afectación extracardiaca en pacientes con enfermedad de Danon por sexo (n=28).

	Varones (n=6)	Mujeres (n=22)	p
Edad al diagnóstico, (años)	14 ±7	36 ±19	0,02
Antecedentes familiares de MS, n (%)	2 (40)	6 (29)	NS
Antecedentes personales de actividad física intensa n (%)	0	1 (5)	NS
Afectación extracardiaca			
Miopatía, n (%)	4 (80)	1 (5)	0,004
Trastorno del aprendizaje, n (%)	5 (83)	0	0,001
Alteraciones visuales, n (%)	3 (60)	5 (24)	NS
Accidente cerebrovascular, n (%)	0	2 (10)	NS
Datos analíticos			
AST (U/L),	344 ±138	71 ±45	0,001
ALT (U/L),	403 ±263	55 ±66	0,001
GGT (U/L),	56 ±67	52 ±90	NS
LDH (U/L),	1359 ±1153	512 ±306	0,03
CK (U/L),	1255 ±1296	78 ±48	0,001

Tabla 3. Datos de afectación cardiaca en pacientes con enfermedad de Danon por sexo (n=28).

	Varones (n=6)	Mujeres (n=22)	p
Síncope, n (%)	2 (40)	4 (20)	NS
Dolor torácico, n (%)	0	5 (24)	NS
NYHA III-IV, n (%)	2 (40)	8 (39)	NS
Datos electrocardiográficos			
Fibrilación auricular, n (%)	3 (60)	12 (60)	NS
Preexcitación, n (%)	4 (80)	7 (33)	NS
Bloqueo auriculoventricular completo, n (%)	3 (60)	6 (29)	NS
Datos ecocardiográficos			
Grosor máximo septal, mm	19±14	14±3	NS
Fracción eyección ventrículo izquierdo, (%)	48±15	46 ±19	NS
Diámetro aurícula izquierda, mm	43±14	40±8	NS
Datos analíticos			
NT-proBNP, pg/ml (n=12)	1219(511-10984)	916 (101-8245)	NS

Tabla 4. Eventos y edad de aparición de los mismos en pacientes con enfermedad de Danon por sexos (n=28).

	Varones (n=6)	Mujeres (n=22)	p
Ingreso por insuficiencia cardiaca, n (%)	2 (50)	10 (48)	NS
Edad en el primer episodio de insuficiencia cardiaca, años	23±16	37±9	NS
Trasplante cardiaco, n (%)	1 (20)	6 (29)	NS
Edad trasplante cardiaco, años (n=7)	14	32±9	NS
Muerte, n (%)	3 (50)	3 (14)	NS
Edad al fallecimiento, años (n=6)	19 ±10	41±20	0,03
Muerte o trasplante cardiaco, n (%)	4 (57)	7 (32)	NS
Edad muerte o trasplante cardiaco, años (n=13)	20 ±11	38 ±21	NS

Figura 1. Afectación extracardiaca en la enfermedad de Danon, diferenciación por sexos.

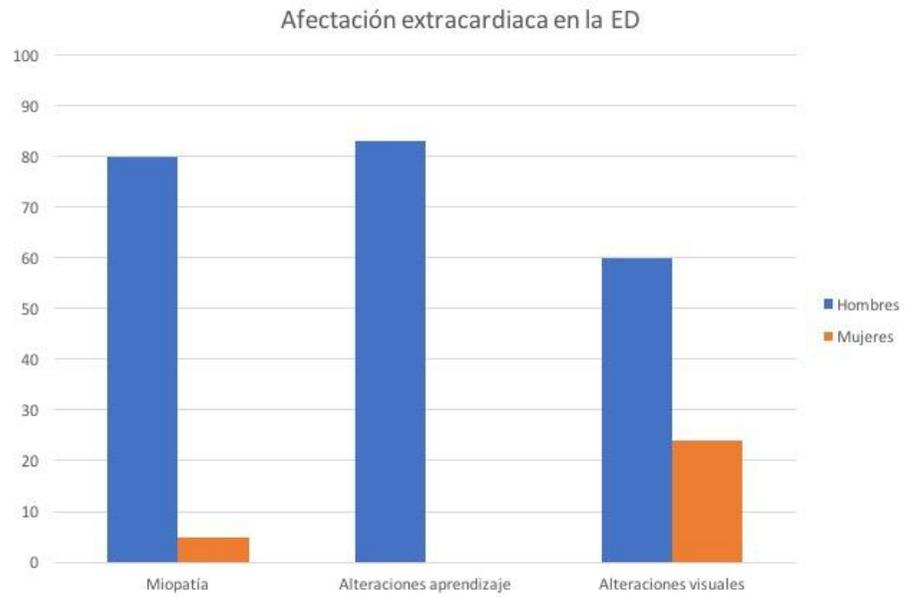


Figura 2. Afectación cardiaca en la Enfermedad de Danon, diferenciación por sexos.

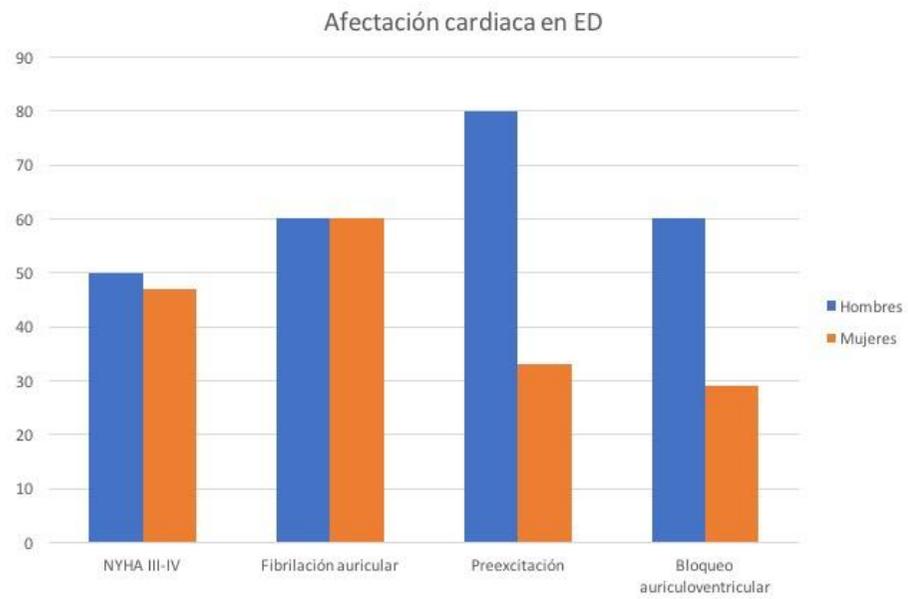


Figura 3. Hallazgos electrocardiográficos en 2 pacientes con Enfermedad de Danon. Panel A: electrocardiograma de un varón de 14 años con gran hipertrofia ventricular y preexcitación. Obsérvese que el ECG está realizado a mitad de voltaje. Panel B: electrocardiograma de varón de 23 años sin preexcitación ni signos de hipertrofia ventricular.

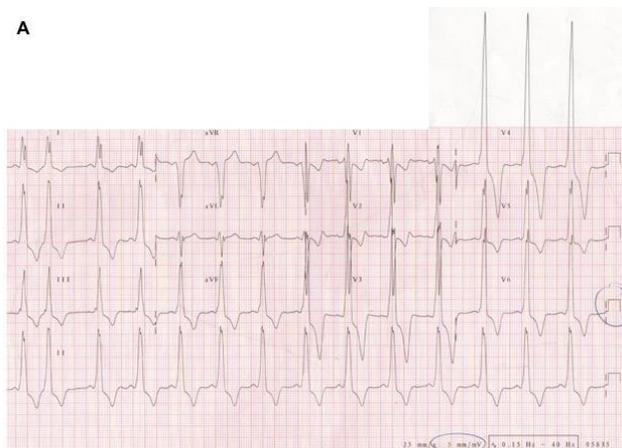


Figura 4. Eventos en el seguimiento de pacientes con Enfermedad de Danon, diferenciación por sexos.

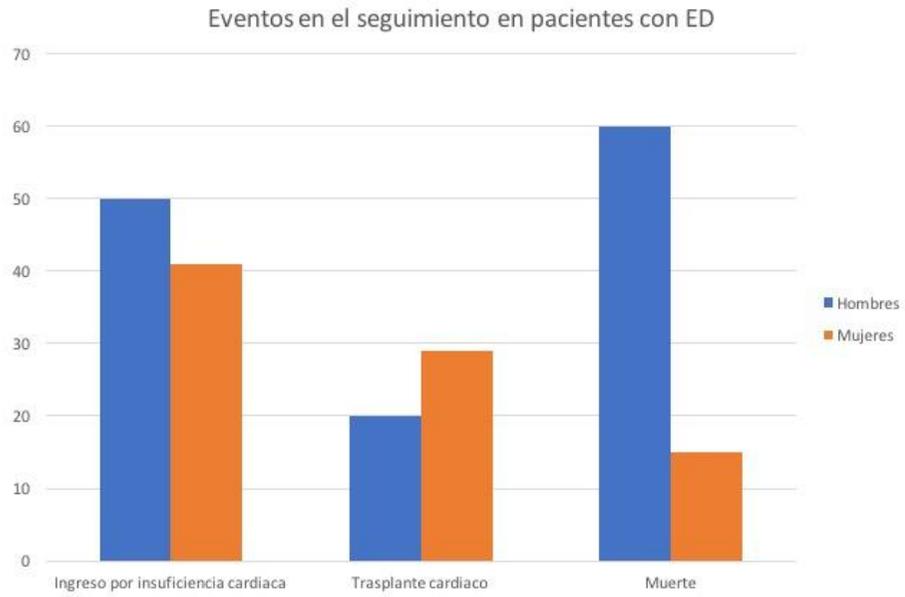


Figura 5. Imagen ecocardiográfica en modo M (Panel A) y macroscópica (Panel B) del corazón de un varón de 12 años con Enfermedad de Danon que presenta hipertrofia de ventrículo izquierdo masiva (septo interventricular de 43 mm).

