

Repercusión cardíaca de las enfermedades neuromusculares

Ignacio J. Posada Rodríguez*, Eduardo Gutiérrez-Rivas* y Ana Cabello**

*Servicio de Neurología y **Sección de Neuropatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

enfermedades neuromusculares/ miocardiopatías/ distrofia muscular/ miopatías mitocondriales

Muchas de las enfermedades neuromusculares afectan al corazón y en ocasiones con gran relevancia clínica. Las distrofias musculares (distrofinopatías, distrofia muscular de cinturas, distrofia de Emery-Dreifuss o distrofia miotónica de Steinert), las miopatías congénitas, las miopatías inflamatorias y las enfermedades metabólicas (glucogenosis, parálisis periódicas o enfermedades mitocondriales) pueden producir miocardiopatía dilatada o hipertrófica, así como trastornos del ritmo y de la conducción. También algunas enfermedades hereditarias (ataxia de Friedreich y enfermedad de Kugelberg-Welander) y las neuropatías periféricas adquiridas (síndrome de Guillain-Barré) o hereditarias (enfermedad de Refsum y de Charcot-Marie-Tooth) pueden tener repercusión cardiológica.

Para un correcto diagnóstico es fundamental un alto grado de sospecha clínica del cardiólogo y la realización, en colaboración con el neurólogo, de un estudio simple pero sistemático del músculo esquelético y nervio periférico que incluya enzimas musculares, estudio neurofisiológico y biopsia muscular. En algunos casos serán necesarias técnicas más sofisticadas de análisis bioquímico y genético para completar el estudio. La realización de biopsia endomiocárdica para analizar el músculo cardíaco no suele ser necesaria.

CARDIAC INVOLVEMENT IN NEUROMUSCULAR DISORDERS

Many neuromuscular disorders involve the heart, occasionally with overt clinical disease. Muscular dystrophies (dystrophinopathies, limb girdle muscular dystrophy, Emery-Dreifuss muscular dystrophy, Steinert's myotonic dystrophy), congenital myopathies, inflammatory myopathies and metabolic diseases (glycogenosis, periodic paralysis, mitochondrial diseases) may produce dilated or hypertrophic cardiomyopathy and heart rhythm or conduction disturbances. Furthermore the heart is commonly involved in some hereditary and degenerative diseases (Friedreich's ataxia and Kugelberg-Welander syndrome) and acquired (Guillain-Barré syndrome) or inherited (Refsum's disease and Charcot-Marie-Tooth syndrome) polyneuropathies.

A cardiologist's high clinical suspicion and a simple but systematic skeletal muscle and peripheral nerve investigation, including muscle enzymes quantification, neurophysiological study and muscle biopsy, are necessary for an accurate diagnosis. In selected patients, more sophisticated biochemical and genetic analysis will be necessary. In most cases, endomyocardial biopsy is not essential for the diagnosis.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 882-901)

INTRODUCCIÓN

Al igual que existen enfermedades cardiovasculares que afectan al sistema nervioso, también algunas enfermedades neurológicas tienen repercusión sobre el corazón. Entre éstas, las enfermedades neuromusculares son quizá las más importantes, ya que la implicación del corazón es muy frecuente y muchas veces de gran relevancia clínica. El desarrollo reciente de la genética molecular y de las técnicas bioquímicas ha modificado sustancialmente el conocimiento de este tipo

Correspondencia: Dr. I.J. Posada Rodríguez.
Servicio de Neurología. Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid.
Correo electrónico: iposadar@meditex.es

TABLA 1
Clasificación de las distrofias musculares

	Herencia	Cromosoma	Proteína	Cardiopatía
<i>Distrofinopatías</i>	Rec. Lig X	X	Distrofina	
Enfermedad de Duchenne				+
Enfermedad de Becker				+
Portadoras				+
Miocardiopatía				+
Mialgias y calambres			–	
Hiper-CPKemia			–	
<i>Distrofia de cinturas</i>	AD o AR	2, 4, 5, 13, 15, 17	Calpaina, adhalina	+
<i>Distrofia muscular congénita</i>	AR	6,9	2-laminina/merosina	+/-
<i>Distrofia muscular distal</i>	AD o AR			–
<i>Distrofia fascioescapulohumeral</i>	AD	4		+
<i>Distrofia escapuloperoneal</i>	AD			–
<i>Distrofia oculo faríngea</i>	AD		14	–
<i>Distrofia de Emery-Dreifuss</i>	Rec. Lig X	X	Emerina	+
<i>Distrofia con miotonía</i>				
Enfermedad de Steinert	AD	19	Miotonina	+
Otras	AD o AR	7,17		–

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

de enfermedades, en su mayoría hereditarias, y también, en algunos casos, de su repercusión cardíaca.

DISTROFIAS MUSCULARES

Son enfermedades caracterizadas por la degeneración progresiva del tejido muscular sin afectación del sistema nervioso central ni periférico. Se han clasificado tradicionalmente según el tipo de herencia y los grupos musculares afectados, pero hoy día se están reclassificando según la alteración genética y el defecto molecular que las produce. Su clasificación actual y las entidades con más frecuente o importante repercusión cardíaca quedan reflejadas en la [tabla 1](#).

Distrofinopatías

Se conocen con este nombre varios síndromes clínicos producidos por alteraciones de la proteína distrofina. Ésta es una proteína que forma parte de un complejo proteico estructural que une el citosqueleto de la fibra muscular a la matriz extracelular y está presente tanto en la célula muscular esquelética como en la cardíaca. Está codificada por un gen localizado en el cromosoma X y todas estas enfermedades se producen por diferentes alteraciones en dicho gen que dan lugar a ausencia de la proteína o a distrofinas anormales. Se conocen actualmente seis cuadros clínicos y tienen relevancia cardiológica cuatro de ellos.

Enfermedad de Duchenne

Es la forma más grave. Se inicia alrededor de los tres años de edad con pérdida de fuerza progresiva en

las extremidades de predominio proximal y lleva al confinamiento en una silla de ruedas unos 8-10 años después. Se asocia a leve retraso intelectual. La muerte sobreviene antes de los 20 años de edad por insuficiencia respiratoria o cardíaca. Se hereda de forma autosómica recesiva ligada al cromosoma X, aunque existe un alto porcentaje de mutaciones de novo. El diagnóstico se realiza mediante el estudio de la distrofina en las biopsias de músculo esquelético por técnicas de inmunohistoquímica o de inmunoblot (Western blot) y con el estudio genético. Las enzimas musculares están muy elevadas.

El corazón se ve afectado frecuente y precozmente. Se producen alteraciones electrocardiográficas del ritmo y de la conducción. Las primeras pueden aparecer alrededor de los 6 años^{1,2} y al final de la adolescencia están presentes en el 95-100%^{1,3}. La alteración más frecuente es la taquicardia sinusal inapropiada. La causa no se conoce pero parece deberse a una regulación autonómica anormal de la frecuencia cardíaca^{3,4}. Minuciosos estudios del ritmo cardíaco han demostrado, además, arritmia sinusal, latidos ectópicos auriculares y extrasistolia ventricular^{3,4}. Es también muy frecuente el hallazgo de ondas R altas o cociente R/S incrementado en derivaciones precordiales derechas, así como ondas Q anormales^{1,3} ([fig. 1](#)). Casi un 50% de los casos tienen ondas T «melladas» por hiperactividad simpática⁵. Entre los trastornos de conducción, los más comunes son los defectos de conducción intraauricular e infranodal^{4,6}. Con ecocardiografía pueden detectarse los hallazgos típicos de una miocardiopatía dilatada como dilatación ventricular derecha e izquierda y disminución de la fracción de eyección⁷. También pueden observarse alteraciones segmentarias de la contracción

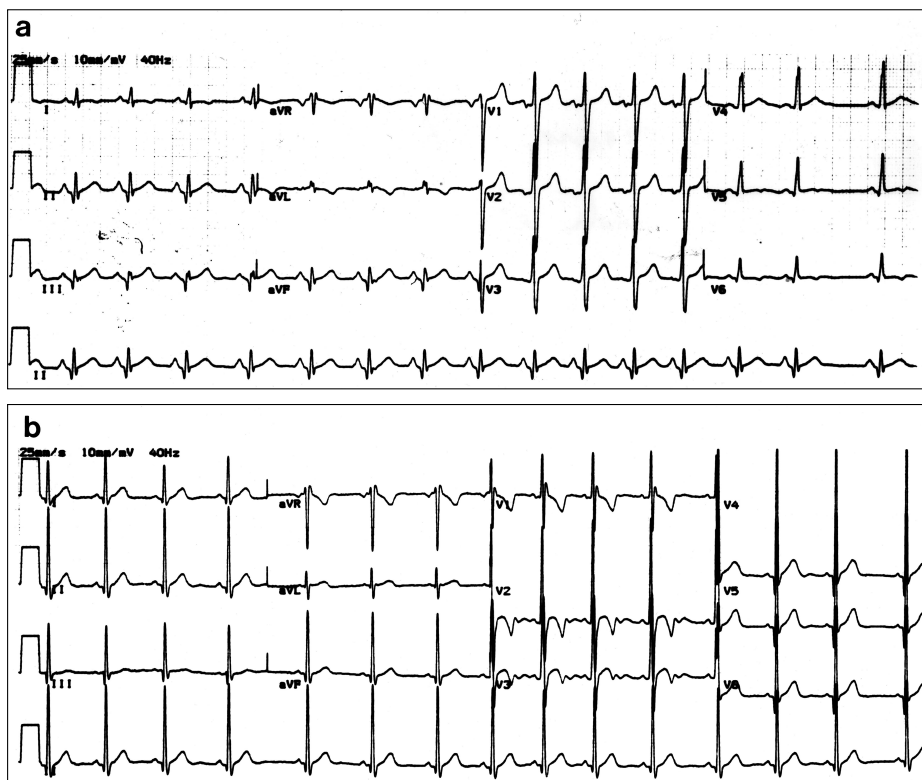


Fig. 1. Electrocardiogramas de dos pacientes con enfermedad de Duchenne con afectación cardíaca. A: varón de 15 años. Obsérvese la presencia de ondas Q anormales en II, III y aVF; B: varón de 5 años. En este caso las ondas Q anormales se presentan en V4-V6 y se acompañan de un patrón de hipertrofia biventricular con un marcado aumento de los voltajes del QRS y una relación R/S > 1 desde V1.

ventricular⁸ y se han descrito como el hallazgo ecocardiográfico más precoz las alteraciones de la distensibilidad ventricular izquierda⁹. Algunos pacientes presentaron prolapso de la válvula mitral³.

Es interesante destacar que todas estas alteraciones ECG y ecocardiográficas son normalmente subclínicas antes de los 10 años de edad¹⁰ y que en muchos de los estudios realizados o no progresan o lo hacen sólo lentamente^{1,3,7,10,11}, mientras que la enfermedad avanza inexorablemente en su afectación del músculo esquelético. De esta manera, se considera que la intensidad de la miocardiopatía no está directamente relacionada con la severidad de la enfermedad extracardíaca^{3,7,12}. Tradicionalmente se ha considerado que sólo la taquicardia sinusal inapropiada tiene relevancia clínica durante la vida del paciente y que el fracaso cardíaco, que aparece en un 40% en los estadios avanzados de la enfermedad parece más desencadenado por el fracaso ventilatorio y la hipertensión pulmonar, de tal modo que serían estas alteraciones, al menos tanto como las cardiológicas, las que habría que tratar de prevenir^{8,13}. Sin embargo, trabajos recientes que han utilizado técnicas de monitorización Holter han mostrado que la incidencia de arritmias es alta, de hasta un 75%, que se incrementa con los años y con la progresión de la enfermedad cardíaca y extracardíaca y, así mismo, que las arritmias ventriculares complejas son más frecuentes en los pacientes con mala función ventricular y muerte súbita^{14,15}.

Recientemente, se han descrito nuevas complicaciones cardiológicas en la enfermedad de Duchenne. Un

verdadero infarto de miocardio confirmado en la autopsia en un niño¹⁶ y un paciente con miocardiopatía con trombos intracavitarios en ventrículo izquierdo y aurícula derecha con embolias en pulmón, bazo y riñones¹⁷.

Enfermedad de Becker

Comienza más tarde que la enfermedad de Duchenne, entre los 5 y los 15 años y los enfermos mantienen su capacidad ambulatoria hasta más tarde. Raramente tienen retraso intelectual. Las enzimas musculares también están muy elevadas.

El diagnóstico de enfermedad de Becker era impreciso antes del empleo de técnicas inmunohistoquímicas para la distrofina (fig. 2), por lo que los datos sobre repercusión cardíaca en esta enfermedad anteriores a 1987 son cuestionables. Numerosas series posteriores han demostrado que la afectación cardíaca se puede producir desde estadios preclínicos de la enfermedad y es muy frecuente, entre un 65 y un 75%¹⁸⁻²¹. En el ECG pueden observarse alteraciones similares a las de la enfermedad de Duchenne. Ondas R altas (R/S > 1) en precordiales derechas, ondas Q anormales, intervalo PR acortado, retrasos en la conducción intraventricular y bloqueo de rama derecha. En la ecocardiografía pueden apreciarse signos de miocardiopatía dilatada^{19,20}.

La incidencia de la miocardiopatía se incrementa con la edad (15% < 16 años, 73% > 40 años)^{18,20} pero, sin embargo, su severidad clínica es independiente de

ella, pudiendo tener incluso los pacientes más jóvenes disfunción ventricular izquierda severa^{19,21}. El grado de compromiso cardiológico tampoco tiene relación con la intensidad de los síntomas extracardíacos¹⁸, pudiendo incluso la miocardiopatía ser el síntoma inicial de la enfermedad^{22,23}. A diferencia de la enfermedad de Duchenne, la miocardiopatía en la enfermedad de Becker puede comprometer la vida del paciente dado que las manifestaciones clínicas extracardíacas son poco relevantes, producen poca repercusión funcional y alteran poco la expectativa media de vida de los enfermos. Esto exige un control exhaustivo de los enfermos en este sentido. En algunos casos refractarios a tratamiento médico se ha realizado trasplante cardíaco con buena evolución^{24,25}. Se han estudiado las características de la distrofina en la biopsia de músculo cardíaco en esta enfermedad y se ha observado que los distintos patrones inmunohistoquímicos de la misma se correlacionan con la severidad de la miocardiopatía. Aquellos casos con más severa miocardiopatía tienen tinciones de distrofina más alteradas²⁶.

Miocardiopatía dilatada ligada al cromosoma X

Son casos familiares de miocardiopatía dilatada debidos a alteración de la distrofina²⁷⁻²⁹. Los enfermos se presentan con fallo cardíaco en la segunda o tercera décadas de la vida y tienen un mal pronóstico. No existe afectación clínica del músculo esquelético aunque algún caso se ha asociado a intolerancia muscular al ejercicio²³. Las enzimas musculares están elevadas, lo que debe hacer sospechar el diagnóstico y estudiar la distrofina en la biopsia muscular y desde el punto de vista genético.

Se supone que las diferentes alteraciones del gen de la distrofina son las que causan las diferencias fenotípicas entre estos casos y los pacientes con la enfermedad de Becker con miocardiopatía predominante^{27,29}.

Portadoras

El 90-95% de las portadoras de estas distrofinopatías ligadas al cromosoma X son asintomáticas, sin debilidad muscular, pero sin embargo el 60-70% de ellas tienen una CPK moderadamente elevada y un EMG con características miopáticas³⁰. Un 5-10% son sintomáticas, manifestando una miopatía leve o moderada similar a la distrofia de cinturas con CPK moderadamente elevada y EMG miopático³¹.

La afectación miocárdica, clínica o subclínica, alcanza el 84% y su incidencia se incrementa con la edad³². Las alteraciones ECG y ecocardiográficas son similares a las de la enfermedad de Duchenne: relación R/S incrementada en derivaciones precordiales derechas, ondas Q anormales, bloqueo completo de rama derecha y extrasistolia ventricular, así como incremento del tamaño ventricular izquierdo en telediás-

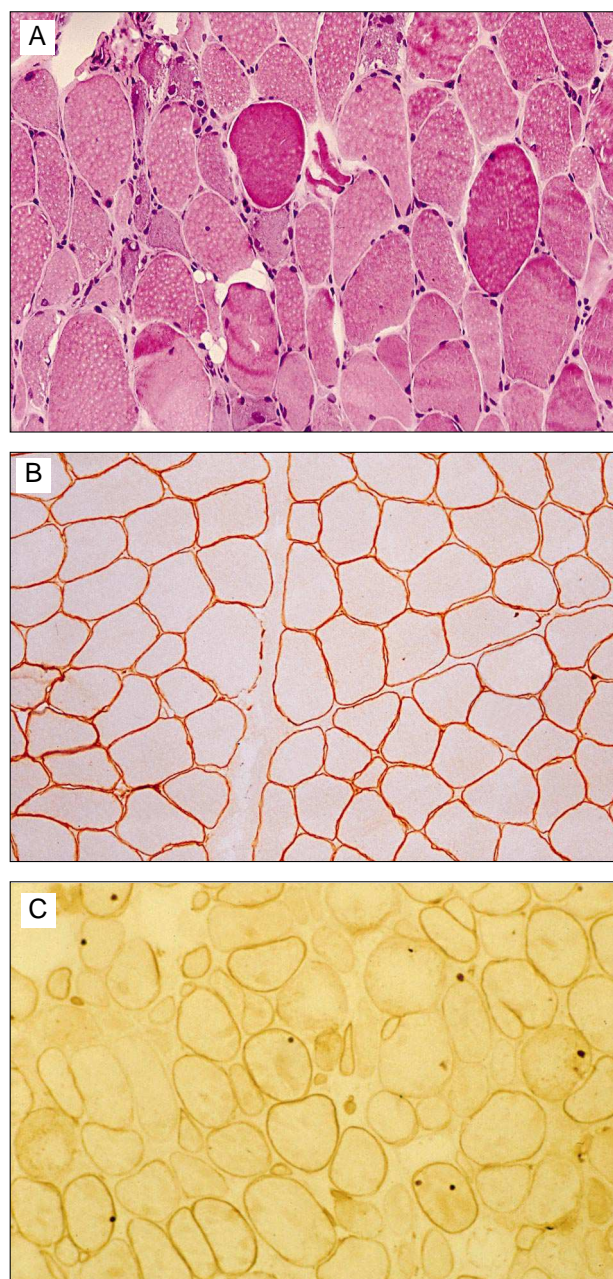


Fig. 2. Enfermedad de Becker. Biopsia de músculo esquelético. A: hematoxilina-eosina. Obsérvese la variabilidad en el diámetro de las fibras, un pequeño grupo de fibras regenerativas y alguna fibra hipertrofica «opaca»; B técnica inmunohistoquímica para la distrofina (DYS 1). En B: se aprecia un patrón «en mosaico» con membranas positivas y otras parcial o totalmente negativas; en C, control normal.

tole y disminución de la fracción de eyección característica de una miocardiopatía dilatada. Ocurre tanto en portadoras sintomáticas³³ como en asintomáticas^{34,35}. En el caso de portadoras asintomáticas, sin clínica miopática, la miocardiopatía dilatada puede parecer idiopática. Unas cifras de CPK elevadas deben hacer sospechar la posibilidad de que se trate de una portadora de distrofinopatía.

En los estudios inmunohistoquímicos en las biopsias de músculo cardíaco se observan, como en el músculo esquelético, alteraciones en la distrofina, lo que demuestra que las alteraciones genéticas pueden ser consideradas la causa primaria de la lesión miocárdica³².

Distrofia de cinturas

Aunque inicialmente se consideró como sólo una enfermedad con varios subgrupos, hoy día se acepta que son un grupo de enfermedades bien diferenciadas desde el punto de vista genético. Clínicamente, todas se presentan con pérdida de fuerza progresiva en las cinturas escapular y pélvica y tienen características histológicas comunes en la biopsia muscular, aunque algunos aspectos clínicos e histológicos las diferencian. Las enzimas musculares están elevadas.

El compromiso cardiológico considerado de forma global es frecuente y oscila desde el 50% hasta el 73% según las series³⁶⁻³⁸. Las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes son una relación R/S aumentada en V1 y defectos de conducción infranodal³⁷, pero pueden producirse diversas alteraciones del ritmo, incluso taquicardia ventricular^{38,39}. Mediante ecocardiografía se detecta generalmente una miocardiopatía dilatada^{40,41} y en alguna ocasión hipertrófica⁴². A diferencia de otras distrofias, estas alteraciones cardíacas son generalmente subclínicas y no tienen relación con la edad del paciente, la duración de la enfermedad ni el grado de debilidad muscular en cinturas³⁶. No obstante, en alguna ocasión se pueden producir síncope, precisando incluso marcapasos³⁸, fallo cardíaco⁴⁰ y muerte súbita³⁸.

Distrofia facio-escápulo-humeral

Es una forma autosómica dominante de distrofia que se inicia entre los 10 y 30 años (algunos casos infantiles) y afecta inicialmente a los músculos faciales y de la cintura escapular y posteriormente a los músculos tibio-peroneos y de la cintura pelviana. Tiene un curso insidioso y las enzimas musculares pueden estar elevadas o ser normales. Se ha encontrado disfunción del nodo sinusal en un 10% de los pacientes y alteraciones de la conducción del nodo AV o infranodales en un 27%⁴³.

Distrofia muscular de Emery-Dreyfuss

Esta distrofia es poco frecuente, pero de gran relevancia clínica tanto en su repercusión sobre el músculo esquelético como sobre el corazón. Se presenta en el adolescente o adulto joven y se caracteriza por la tríada de contracturas precoces (a diferencia de las contracturas tardías comunes al resto de las distrofias) en codos, tendón de Aquiles y musculatura cervical;

debilidad muscular lentamente progresiva con distribución húmero-peroneal o escápulo-peroneal y cardiopatía. La mayoría de los casos se transmiten con herencia ligada al cromosoma X y se ha identificado el gen responsable y varias mutaciones del mismo en diferentes familias⁴⁴⁻⁴⁶. Este gen codifica una proteína, la emerina, que parece estar localizada en la membrana nuclear de las células musculares esqueléticas y cardíacas. La enfermedad, sin embargo, es genéticamente heterogénea ya que existe también una forma autosómica dominante⁴⁷. Las enzimas musculares se encuentran moderadamente elevadas.

El compromiso cardíaco consiste, principalmente, en defectos de conducción con diferentes tipos de bloqueo AV, desde bloqueo de primer grado a bloqueo auriculoventricular completo, y la mayoría de los casos requieren marcapasos⁴⁸. También son habituales ondas P pequeñas en el ECG y fibrilación y *flutter* auricular que pueden progresar a una parálisis auricular permanente (*atrial standstill*)^{49,50}. Este cuadro de parálisis auricular permanente se produce en esta enfermedad de manera característica, lo que la diferencia del resto de enfermedades neuromusculares. En una reciente revisión de 109 casos sobre esta entidad, el 33% tenían una distrofia de Emery-Dreyfuss⁵¹. Se han descrito también enfermedad del seno⁵² y extrasistolia ventricular^{48,53}. La ecocardiografía puede detectar un aumento del diámetro telediastólico y una contractilidad disminuida e incluso los pacientes pueden desarrollar fracaso cardíaco^{48,53}.

Un exhaustivo estudio sobre la repercusión cardiológica en esta enfermedad realizado en varios miembros de dos familias reveló que los varones afectados menores de 20 años no tenían alteraciones electrocardiográficas y todos los mayores de 35 años tenían arritmias, observándose que el riesgo de presentarlas se incrementa con la edad. En algún caso, las más severas aparecieron durante el sueño, lo que indicaría la necesidad de monitorización Holter de 24 h para el estudio de los pacientes. La colocación de un marcapasos puede prolongar la vida de los enfermos con bloqueos de conducción y, por ello, aumentar la posibilidad de desarrollar miocardiopatía con fracaso cardíaco y arritmias ventriculares⁴⁸. Las manifestaciones cardiológicas pueden presentarse antes que cualquier otro síntoma de la enfermedad⁵³.

Las portadoras no tienen habitualmente síntomas musculoesqueléticos, pero sí suelen tener alteraciones cardiológicas como intervalo P-R prolongado, bradicardia y arritmias^{54,55}, incluso llegando a precisar marcapasos⁴⁸.

Distrofia miotónica de Steinert

Es una enfermedad con compromiso panmuscular, músculo esquelético, músculo cardíaco y músculo liso, aunque las manifestaciones clínicas más llama-

vas son la debilidad distal y la miotonía. Se asocian además cataratas, calvicie precoz, alteraciones endocrinas y a veces cierto retraso intelectual. Las enzimas musculares están discretamente elevadas. Se hereda de forma autosómica dominante con penetrancia casi completa. Es una de las enfermedades producidas por expansión de tripletes, en este caso la expansión de un triplete CTG en un gen del cromosoma 19 que codifica una proteincinasa (miotonina)⁵⁶. Como en la mayoría de las enfermedades producidas por expansión de tripletes, el número de repeticiones condiciona la edad de aparición y la gravedad de los síntomas^{57,58}. La forma del adulto comienza entre los 15 y 45 años y existe una forma congénita con síntomas desde el nacimiento.

El corazón se ve afectado muy frecuentemente, hasta en el 84% de los casos en alguna serie⁵⁹, pero la mayoría no tienen síntomas cardíacos. La incidencia aumenta con la edad pero el corazón puede verse afectado incluso en pacientes asintomáticos desde el punto de vista musculoesquelético, pues tampoco hay correlación entre la severidad de la lesión muscular y las manifestaciones cardíacas^{59,60}.

Las alteraciones cardíacas predominantes tanto en frecuencia como en severidad son las alteraciones del sistema de conducción de His-Purkinje. Se han descrito defectos de conducción auriculoventricular e intra-ventricular⁶¹⁻⁶⁵, como prolongación del intervalo H-V, bloqueo de rama derecha, bloqueo fascicular anterior izquierdo y bloqueo AV.

Globalmente, las arritmias auriculares o ventriculares se presentan hasta en el 50% de los enfermos^{59,66-68}, pero las arritmias ventriculares graves son poco frecuentes^{61,69}. Se han descrito bradicardia sinusal, extrasístoles auriculares y ventriculares, fibrilación y *flutter* auricular y taquicardia ventricular. Se han utilizado técnicas de promediado de señales para intentar predecir arritmias ventriculares sostenidas en la enfermedad de Steinert⁶⁹ y se ha publicado la ablación por catéter de un caso de taquicardia ventricular interfascicular⁷⁰.

A pesar de su alta incidencia, la mayoría de las alteraciones de la conducción y del ritmo de estos enfermos son leves y, por tanto, subclínicas⁵⁹. No obstante, aunque sea sólo ocasionalmente, pueden producirse síncope o incluso muerte súbita por bloqueo AV completo o arritmias ventriculares^{60,68,70,71}. En excepcionales ocasiones, una taquicardia ventricular sostenida puede ser la forma de presentación de la repercusión cardíaca de la enfermedad⁶².

La lesión miocárdica es poco importante y menos del 10% de los casos desarrollan fracaso cardíaco^{72,73}. A pesar de ello, el ecocardiograma o la resonancia magnética revelan alteraciones en porcentajes que oscilan desde el 33% hasta el 78% según las series⁵⁹⁻⁶¹. Se han descrito hipertrofia ventricular izquierda, hipertrofia ventricular derecha, dilatación ventricular derecha, disminución de la fracción de eyección del ven-

TABLA 2
Tipos de afectación cardíaca descritos
en las miopatías congénitas (los números indican
las referencias bibliográficas)

Miopatía	Miocardiopatía dilatada	Miocardiopatía hipertrófica	Miocardiopatía restrictiva	Alteraciones de la conducción	Defecto septal
Nemalínica Central	74	75			
core	76, 77				
Multicore	78, 90	79		80	81
Centro-nuclear	82, 83				
Almacenamiento de desmina	84	85, 86	87		
Agregados tubulares	88, 89				

trículo izquierdo, infiltración grasa y fibrosis en ventrículo derecho o biventricular. Otro hallazgo ecocardiográfico frecuente es el prolapso de la válvula mitral^{59,61}.

En otras distrofias con miotonía, diferentes a la enfermedad de Steinert, no se detectan alteraciones cardíacas, excepto las secundarias a alteraciones de las cifras de potasio sérico que se asocian a alguna de ellas.

MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Son un grupo de miopatías caracterizadas en general por ser hereditarias, presentarse desde el nacimiento y ser nada o poco progresivas. No obstante, existen excepciones a todas estas reglas con casos esporádicos, de inicio tardío y progresivas. Clínicamente, se presentan todas de forma similar con hipotonía desde el nacimiento o infancia precoz y, si el inicio es más tardío, con debilidad predominantemente proximal. Las enzimas musculares son normales o sólo están discretamente elevadas. Se clasifican según la lesión estructural que presenta el músculo estriado, ya que los hallazgos histopatológicos en la biopsia muscular son específicos para cada una de ellas (nemalina, central *core*, *multicore*, centronuclear, desproporción congénita de fibras, agregados tubulares, acumulación de desmina, etc.).

La repercusión sobre el corazón es poco habitual, pero sí se han descrito casos aislados de alteraciones cardíacas en muchas de ellas (tabla 2)⁷⁴⁻⁹⁰. En general, la lesión cardíaca es paucisintomática o subclínica pero alguna vez excepcionalmente puede dominar el cuadro clínico^{82,83,85,86}, incluso como forma de presentación de la enfermedad⁸³ y puede ser la causa de muerte del paciente^{74,89,90}.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Polimiositis y dermatomiositis

Aparecen a cualquier edad desde la infancia a la vida adulta pero la mayoría de las dermatomiositis (DM) infantiles se presentan entre los 5 y 14 años y la mayoría de los casos de polimiositis (PM) y DM del adulto entre la quinta y sexta décadas de la vida. Pueden tener un origen idiopático, asociarse a otras enfermedades autoinmunes o a neoplasias y su patogenia es autoinmune. Se manifiestan con debilidad muscular de cinturas, músculos paraespinales y de los flexoextensores del cuello, dolor muscular y disfagia. La DM, además, se asocia a lesiones cutáneas características. Las enzimas musculares están elevadas y la biopsia muscular tiene infiltrados inflamatorios característicos.

Son enfermedades sistémicas y se ven afectados, además del músculo esquelético, el corazón, los pulmones y las articulaciones. El electrocardiograma detecta alteraciones hasta en el 50% de los casos pero generalmente son subclínicas⁹¹. Consisten en ausencia de progresión de la onda R en derivaciones precordiales derechas, alteraciones no específicas del segmento ST y la onda T, así como arritmias auriculares, defectos de conducción AV y bloqueos de rama⁹²⁻⁹⁹. En algunos casos fue preciso utilizar marcapasos^{93,96}. Se ha descrito fracaso cardíaco por miocardiopatía dilatada^{96,99,100} y estado hiperdinámico⁹¹. El compromiso cardiológico puede observarse en cualquier estadio de la enfermedad^{91,101} y no depende del diagnóstico de DM o PM ni de la presencia de fenómeno de Raynaud o calcinosis⁹¹.

Miositis por cuerpos de inclusión

Es una miopatía inflamatoria que ocurre principalmente en los varones y en la séptima década de la vida con diferencias clínicas e histológicas de la PM y DM. Se ven afectados los músculos proximales y distales y no hay dolor muscular. La CPK es normal y la biopsia muscular revela inclusiones granulares específicas. Se ha descrito alguna alteración cardíaca hasta en el 18% de los pacientes en alguna serie, algunos con franca miocardiopatía^{102,103}.

Miositis orbital idiopática

Es una enfermedad de inicio agudo que se manifiesta con dolor periorbitario, inflamación ocular y oftalmoplejía unilateral con o sin síntomas sistémicos como fiebre, vómitos, anorexia o dolor abdominal. Se produce por una inflamación idiopática de uno o varios músculos extraoculares y estructuras orbitarias adyacentes. Se ha descrito un caso de miocarditis de

células gigantes asociada a esta enfermedad que incluso precisó trasplante cardíaco¹⁰⁴.

ENFERMEDADES METABÓLICAS

Glucogenosis

Existen 11 glucogenosis producidas por déficit enzimáticos del metabolismo del glucógeno y la glucólisis. Tienen repercusión sobre el músculo esquelético los tipos de glucogenosis II, III, IV, V, VII, VIII, IX, X y XI y de éstas sólo la II, III, IV y VIII afectan al músculo cardíaco de forma relevante. En muchas de estas enfermedades suelen estar afectados otros órganos y existe una gran heterogeneidad clínica y diferentes edades de aparición de los síntomas. Las formas infantiles y del adulto de cada enfermedad pueden tener características clínicas totalmente diferentes.

Glucogenosis tipo II, déficit de maltasa ácida o enfermedad de Pompe

Se hereda de forma autosómica recesiva y se conocen el gen que codifica la maltasa ácida en el cromosoma 17^{105,106} y diversas mutaciones causantes de la enfermedad¹⁰⁷. Tiene diversos fenotipos clínicos y dos de ellos con repercusión cardiológica.

Forma infantil severa. Se presenta en los primeros meses de vida con debilidad rápidamente progresiva, hipotonía, cardiomegalia, hepatomegalia y macroglosia. El niño tiene dificultades respiratorias y para alimentarse, falleciendo normalmente antes de los 2 años de vida por fracaso cardiorrespiratorio. En el ECG se observa un intervalo PR corto, QRS de alto voltaje e hipertrofia ventricular izquierda^{108,109}. La ecocardiografía y la angiocardiografía demuestran un importante engrosamiento del septum interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo, obstrucción al flujo de salida del ventrículo izquierdo e hipertrofia trabecular^{110,111}. En un paciente se describió un síndrome de Wolff-Parkinson-White¹¹².

Forma del adulto. Los primeros síntomas aparecen después de los 20 años con debilidad muscular proximal, como en la distrofia de cinturas o la polimiositis. En un tercio de los casos comienza con fracaso respiratorio con un patrón restrictivo por una severa y desproporcionada repercusión de la enfermedad sobre el diafragma. No obstante, también el resto de casos tienen compromiso respiratorio y ésta es la causa de muerte habitual. No se observan cardio ni hepatomegalia, pero sí se presentan signos electrocardiográficos de hipertensión pulmonar en pacientes con fracaso ventilatorio^{113,114}.

La CPK está elevada en los dos tipos y en la biopsia muscular se observa una miopatía vacuolar con depósitos de glucógeno intralisosomal.

Tipo III, déficit de enzima desramificante o enfermedad de Cori-Forbes

Es autosómica recesiva, ligada al cromosoma 1. Aparece en la infancia y tiene un comportamiento benigno con hepatomegalia, disfunción hepática e hipoglucemia de ayuno con o sin debilidad muscular. Las alteraciones hepáticas y las crisis hipoglucémicas suelen resolverse al llegar a la pubertad poniéndose de manifiesto después los síntomas miopáticos. Existe también una forma de inicio en la vida adulta, en la tercera o cuarta décadas, que se manifiesta como leve miopatía distal sin alteraciones hepáticas que puede confundirse con una enfermedad de motoneurona o una neuropatía.

La repercusión cardiológica es habitual en los pacientes con miopatía pero generalmente es subclínica^{115,116}. En el ECG se observan intervalos PR acortados y complejos QRS anchos y en la ecocardiografía, hipertrofia ventricular izquierda o biventricular^{115,116}. Algún caso con esta enfermedad desarrolló fracaso cardíaco¹¹⁵⁻¹¹⁷.

La CPK está elevada y en la biopsia muscular se detecta también una miopatía vacuolar, pero la acumulación de glucógeno es extralisosomal.

Tipo IV, déficit de enzima ramificante o enfermedad de Andersen

Se hereda de forma autosómica recesiva pero no se conoce ni el gen al que está ligada la enfermedad ni la localización cromosómica de éste. Es muy poco frecuente pero muy grave. Se inicia en la infancia y el cuadro clínico está dominado por una severa disfunción hepática con hepatosplenomegalia y cirrosis quedando la miopatía y miocardiopatía «ocultas» por la alteración hepática. No obstante, también en esta glucogenosis existe una gran heterogeneidad clínica y se han descrito otros pacientes, algunos de mayor edad, con cuadros clínicos diferentes en los que predominaba la miocardiopatía¹¹⁸⁻¹²¹. Por ejemplo, un neonato con severa hipotonía pre y posnatal con miocardiopatía dilatada en la temprana infancia pero sin manifestaciones clínicas de fallo hepático¹¹⁸ y dos hermanos que iniciaron la enfermedad en la adolescencia con miocardiopatía dilatada. Uno de ellos tuvo además severo fracaso cardíaco, hepatosplenomegalia, ascitis, edema periférico y miopatía, falleciendo de muerte súbita¹¹⁹. Se ha propuesto el trasplante hepático como tratamiento beneficioso en estos pacientes¹²² con ausencia de progresión de la enfermedad a otros órganos e incluso regresión de los depósitos de amilopectina (glucógeno no ramificado) en el músculo cardíaco. Sin embargo, un niño desarrolló fracaso cardíaco intratable y muerte cardiológica tras un trasplante hepático¹²³.

La CPK es normal y la biopsia muscular es poco expresiva, con depósitos de amilopectina. En algunos ca-

sos con manifestaciones cardíacas predominantes se realizó biopsia endomiocárdica demostrándose estos depósitos en el músculo cardíaco^{119,122,123}.

Tipo VIII, déficit de fosforilasa B cinasa

Existen cuatro síndromes clínicos según el tipo de herencia y órganos afectados. Uno de ellos consiste en una miocardiopatía hipertrófica de aparición infantil y curso fatal que se hereda de forma autosómica recesiva, producida por déficit de fosforilasa B cinasa específica cardíaca¹²⁴⁻¹²⁶. El estudio histológico revela acumulación de glucógeno en el músculo cardíaco.

Otras enfermedades relacionadas, con repercusión cardiológica

La enfermedad por cuerpos de poliglucosanos del adulto aparece en la quinta-sexta décadas de la vida y se caracteriza por compromiso de primera-segunda motoneuronas, alteraciones sensitivas, vejiga neurógena y ocasionalmente demencia. La actividad de la enzima ramificante es habitualmente normal pero se ha descrito algún caso con actividad enzimática disminuida, lo que asocia la enfermedad a la glucogenosis tipo IV¹²⁷. Recientemente se ha descrito una familia con dos miembros afectados de esta enfermedad por sus características histológicas pero de inicio en la adolescencia con severa miopatía, miocardiopatía dilatada con fallo cardíaco, características dismórficas y neuropatía subclínica con nula actividad de la enzima desramificante¹²⁸. Desde el punto de vista bioquímico sería una verdadera glucogenosis tipo IV.

Se ha descrito una miocardiopatía hipertrófica no obstructiva con miopatía proximal y retraso mental ocasional en 8 pacientes¹²⁹⁻¹³⁴. Todos murieron de fracaso cardíaco en la segunda-tercera décadas y uno recibió trasplante cardíaco a los 24 años. Las características histológicas de las biopsias musculares son similares a las de la glucogenosis tipo II pero la actividad de la maltasa ácida es normal. Se presenta de forma familiar pero no se conocen el tipo de herencia ni el defecto bioquímico.

Parálisis periódicas

Son un grupo de enfermedades caracterizadas por la aparición de episodios transitorios de pérdida de fuerza. Se clasifican según las concentraciones de potasio sérico durante el episodio en hipo, hiper y normopotásémicas y según sean primarias, heredadas de forma autosómica dominante, o secundarias (hipertiroidismo, diuréticos, enfermedad renal, etc.). La base común de estas enfermedades es la inexcitabilidad de la fibra muscular durante el episodio de debilidad, aunque el trastorno molecular origen de esa inexcitabilidad es diferente para cada tipo. Las formas hiperpotásémicas

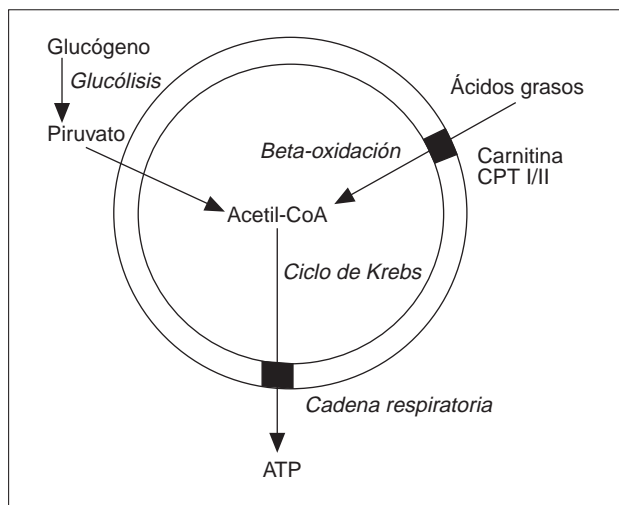


Fig. 3. Rutas metabólicas para la síntesis de ATP en la mitocondria; CPT I/II: carnitina palmitil transferasa I y II.

primarias están relacionadas con trastornos genéticamente heredados del canal del sodio de la membrana de la célula muscular esquelética. También alguna forma normopotasémica, la paramiotonía congénita y otras enfermedades relacionadas se producen por trastornos de este tipo, por lo que se las denomina actualmente y de forma global como enfermedades de los canales del sodio o complejo adinamia-paramiotonía. No se conoce el defecto genético de la parálisis periódica hipopotasémica.

Desde el punto de vista clínico, todas las formas comparten algunas características comunes. Los ataques duran desde una a varias horas, la pérdida de fuerza puede ser localizada o generalizada, los reflejos osteotendinosos disminuyen o desaparecen en los episodios, los músculos respiratorios y craneofaciales no se ven afectados, el reposo tras el ejercicio o las comidas ricas en hidratos de carbono pueden desencadenar las crisis y son totalmente reversibles, aunque después de varios años con la enfermedad puede persistir cierta debilidad entre los episodios.

La repercusión cardiológica en estas enfermedades es escasa. Lo habitual es que se produzcan sólo alteraciones electrocardiográficas dependientes de las cifras séricas de potasio. En la parálisis periódica hipopotasémica aparece bradicardia sinusal y ondas U, aplanamiento progresivo de la onda T y depresión del segmento ST¹³⁵, pero no hay alteraciones clínicas ni histopatológicas de miocardiopatía¹³⁶. Cuando el potasio sérico se eleva, la onda T incrementa su amplitud. No obstante, sí existen algunos casos, familiares y esporádicos, en los que la parálisis periódica se asoció a extrasistolia y taquicardia ventricular, en ocasiones bidireccional¹³⁷⁻¹⁴⁴ o *torsade de pointes*¹⁴⁵ que puede producir síncope e incluso muerte súbita^{138,140}. Algunos casos han sido de tipo hipopotasémico^{140,144,145} y otros, hiperpotasémicos^{137,141,143}. Estos trastornos del ritmo

TABLA 3
Clasificación bioquímica de las enfermedades mitocondriales

Ruta metabólica alterada
Transporte de sustratos
Déficit de carnitina
Déficit de carnitina palmitil transferasa (CPT)
Déficit de carnitina acil-carnitina translocasa
Utilización de sustratos
Déficit de la oxidación de ácidos grasos (betaoxidación)
Déficit de la oxidación del piruvato
Ciclo de Krebs
Déficit enzimáticos del ciclo de Krebs
Cadena respiratoria mitocondrial
Déficit del complejo I
Déficit del complejo II
Déficit de la coenzima Q10
Déficit del complejo III
Déficit del complejo IV
Déficit múltiples
Sistema de transporte de energía
Déficit del complejo V
Enfermedad de Luft

ocurren independientemente de los ataques paralíticos e incluso miembros de una misma familia, todos con episodios de parálisis, pueden tener o no trastornos del ritmo¹⁴⁴. En todos estos casos, es más importante tratar las arritmias que los ataques paralíticos. Un paciente con parálisis periódica tirotóxica (hipopotasémica), coincidiendo con las alteraciones de la hipopotasemia, tuvo en el ECG un bloqueo sinoauricular tipo Wenckebach normalizándose todo con la corrección de las cifras de potasio sérico¹⁴⁶. La razón por la que unos pacientes presentan trastornos del ritmo cardíaco y otros no es desconocida.

Enfermedades mitocondriales

Son enfermedades poco conocidas habitualmente, tanto por los cardiólogos como por los neurólogos, pero no son tan infrecuentes y su estudio se está desarrollando de forma muy importante en los últimos años en los aspectos tanto bioquímico como genético.

En las mitocondrias celulares se lleva a cabo, entre otros procesos bioquímicos, la oxidación aeróbica del piruvato, ácidos grasos y aminoácidos produciéndose energía en forma de ADP/ATP, así como dióxido de carbono y agua como productos residuales. Esta energía se utiliza para todos los procesos celulares y, en el caso de la célula muscular, también para la contracción muscular (fig. 3). Intervienen en ello diferentes sistemas enzimáticos, unos situados en la estroma mitocondrial, como el del ciclo de Krebs, y otros en la membrana mitocondrial como el complejo de la cadena respiratoria. Según esto, se puede realizar una clasi-

ficación bioquímica de las enfermedades mitocondriales a partir de la ruta metabólica afectada y el defecto enzimático que lo produce, como la de la [tabla 3](#).

La mayoría de estas enfermedades se expresan y pueden ser identificadas en el músculo esquelético aunque la miopatía sea subclínica o sea sólo una afectación menor en el seno de una enfermedad multisistémica que afecte de manera predominante a otros órganos, fundamentalmente el sistema nervioso central. De hecho, las alteraciones histológicas que se pueden identificar en la biopsia muscular son habitualmente el primer paso en el estudio diagnóstico de los pacientes con estas enfermedades. Cualquier alteración bioquímica mitocondrial que tuviera repercusión muscular podría denominarse miopatía mitocondrial. No obstante, se utiliza este término no de forma genérica sino para referirse sólo a aquellas enfermedades producidas por alteraciones de la cadena respiratoria. Para evitar confusiones terminológicas, lo más útil es dividir estas enfermedades según el defecto bioquímico que las produce.

Defectos de la cadena respiratoria (miopatías y encefalomiopatías mitocondriales)

La cadena de transporte de electrones se localiza en la membrana interna de la mitocondria y es la ruta final del oxígeno molecular. Se lleva a cabo mediante una serie de procesos enzimáticos que se agrupan en varios complejos. La mayoría de las proteínas que intervienen en ellos son codificadas por el ADN nuclear y sintetizadas en el citoplasma generalmente como grandes precursores que son transportados posteriormente al interior de la organela. Pero para el entendimiento de estas enfermedades mitocondriales hay que saber que, además, cada mitocondria posee su propio material genético, una o varias cadenas de ADN mitocondrial que codifican 13 polipéptidos, 2 ARN ribosómicos y 22 ARN transferentes. Estos ARN intervienen en la síntesis de las proteínas mitocondriales siguiendo un sistema de codificación diferente del regulado por el ADN nuclear y los 13 polipéptidos forman parte de los diferentes complejos enzimáticos de la cadena respiratoria. Estos péptidos codificados por el ADN mitocondrial deben tener interacciones con los codificados por el ADN nuclear para formar complejos enzimáticos funcionalmente activos y es la normalidad de todos ellos y su adecuada interacción lo que condiciona la normalidad funcional de la cadena respiratoria. La relación entre unos y otros es aún mayor ya que muchos de los procesos de replicación y transcripción del ADN mitocondrial están regulados por el ADN nuclear. Este origen genético dual de los componentes proteicos de la cadena respiratoria hace que los defectos de esta vía puedan ser múltiples.

Otro aspecto importante para el entendimiento de los defectos de la cadena respiratoria es el tipo de he-

rencia con que se transmiten. Aquellos trastornos producidos por déficit enzimáticos codificados por el ADN nuclear se heredarán según las leyes de Mendel. Sin embargo, los déficit de proteínas codificadas por el ADN mitocondrial siguen una herencia materna, no mendeliana, dado que todas las mitocondrias de todas las células del organismo proceden de las del óvulo materno, ya que en la formación del cigoto, el espermatozoide sólo aporta el núcleo. Cada célula tiene decenas o cientos de mitocondrias y cada mitocondria varias copias de ADN. Una alteración de un ADN mitocondrial durante el proceso embrionario se transmitirá en la mitosis de forma aleatoria junto con las organelas y, en sucesivas mitosis, la carga de ADN mitocondrial alterado será muy diferente en unas y en otras células. En cada célula existirán mitocondrias con ADN normal y alterado en proporción variable (heteroplasmia). En el individuo adulto, distintos tejidos tendrán diferente carga de ADN mitocondrial alterado. La expresión fenotípica en un tejido u órgano concreto de esa alteración genética va a depender de que alcance un determinado nivel crítico y de mecanismos reguladores o compensadores entre diferentes genes del ADN mitocondrial (complementación genética). Si una mutación concreta no se ha transmitido de la madre sino que se ha producido de novo durante la oogénesis o embriogénesis, el estadio de desarrollo en el que se produce también influirá en la diferente carga de ADN mitocondrial alterado en los diferentes tejidos. Además, la carga genética global del individuo, factores ambientales y el propio proceso de envejecimiento intervienen en la expresión fenotípica de una alteración genética mitocondrial. Todo esto hace que exista una gran variabilidad fenotípica en estas enfermedades y sea muy difícil su clasificación ya sea clínica, bioquímica o genética. Una misma alteración genética puede producir mayor o menor repercusión clínica, a veces ninguna, en miembros de diferentes familias o incluso en miembros de la misma familia. Así mismo, diferentes fenotipos clínicos tienen idéntica alteración bioquímica de la cadena respiratoria y viceversa.

La alteración histológica clave en este grupo de enfermedades es la fibra rojo-rasgada que representa una célula muscular alterada por acumulaciones de mitocondrias anormales subsarcolémicas e intermiofibrilares ([fig. 4](#)). Por lo ya comentado, esta alteración histológica puede no estar presente si el trastorno mitocondrial no se expresa en el músculo esquelético, pero son muy frecuentes incluso con miopatías subclínicas. Las características histológicas de la célula muscular cardíaca no están bien caracterizadas. La CPK puede estar moderadamente elevada.

Desde el punto de vista clínico, existen unos grandes síndromes en este tipo de enfermedades (MERRF: epilepsia mioclónica y fibras rojo-rasgadas; MELAS: encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica e ictus;

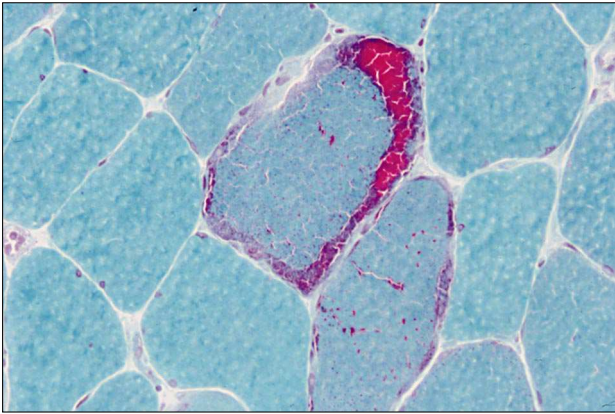


Fig. 4. Fibras rojo-rasgadas en la biopsia de músculo esquelético de un paciente con una miopatía mitocondrial (tricroómico de Engel).

OPCH [KSS]: oftalmoplejía progresiva crónica hereditaria [síndrome de Kearns-Sayre]; NOHL: neuropatía óptica hereditaria de Leber; Leigh: encefalomiopatía necrosante subaguda) y diversas manifestaciones clínicas cuya presencia, sobre todo en combinación y en varios miembros de una misma familia, debe hacernos sospechar la presencia de una miopatía o encefalomiopatía mitocondrial (miopatía, sordera neurosensorial, retinopatía pigmentaria, atrofia óptica, ataxia cerebelosa, convulsiones, cefaleas vasculares, demencia, mioclonías, diabetes, elevación sérica del ácido láctico o pirúvico). Pero también la presencia de alteraciones cardíacas es relativamente frecuente en estas enfermedades y hay tan numerosos casos descritos con diferentes combinaciones fenotípicas, alteraciones bioquímicas y defectos genéticos, que su clasificación parece imposible. En el aspecto cardiológico y con un sentido práctico podemos afirmar: *a*) la repercusión cardíaca de estas enfermedades se expresa mayoritariamente como miocardiopatía hipertrófica o dilatada y con trastornos de la conducción (fig. 5). Como excepciones a esta regla se encuentran los casos de mio-

cardiopatía histiocitoide que se manifiestan con severos trastornos del ritmo^{147,148}. Se han descrito casos aislados de taquicardia ventricular en un paciente adulto¹⁴⁹ y de síndrome de Wolff-Parkinson-White en un paciente con fenotipo mixto MELAS-KSS¹⁵⁰; *b*) algunos de los grandes síndromes clínicos de patología mitocondrial se asocian con mayor frecuencia que otros a cardiopatía. El MELAS se asocia a miocardiopatía¹⁵¹⁻¹⁵⁹, generalmente hipertrófica y el KSS a bloqueos de conducción con o sin miocardiopatía dilatada¹⁶⁰⁻¹⁶⁴. Un paciente con el defecto genético más habitual en el síndrome MELAS tuvo sólo miocardiopatía¹⁶⁵; *c*) la miocardiopatía puede ser subclínica pero también sintomática e incluso la causa de muerte del paciente, tanto en la vida adulta¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ como en la infancia¹⁶⁸⁻¹⁷¹; *d*) puede presentarse de forma aislada^{147,148,170,172}, incluso con defectos genéticos que normalmente producen otros fenotipos¹⁶⁵, pero es más frecuente su asociación a otros síntomas clínicos de patología mitocondrial, y *e*) las diversas alteraciones cardíacas se producen con muy diferentes alteraciones genéticas y bioquímicas pero, no obstante, se ha sugerido que mutaciones en el ARNt isoleucina tienen muy intensa expresión cardiológica^{173,174} e incluso selectiva¹⁷².

Dada la gran variabilidad fenotípica, es necesaria una alta perspicacia clínica para el diagnóstico de estas enfermedades pero, en general, podemos afirmar que una miocardiopatía o un trastorno de conducción, sobre todo en combinación con alguno de los síntomas reseñados anteriormente deben hacer sospechar un origen mitocondrial y ser estudiados desde el punto de vista histológico (fibras rojo-rasgadas), bioquímico (defectos de la cadena respiratoria) y genético. Este estudio puede realizarse en células de cualquier tejido, pero la probabilidad de un estudio positivo será mayor en órganos sintomáticos. No obstante, no es estrictamente necesaria la biopsia miocárdica y puede realizarse el estudio en linfocitos o músculo esquelético. Si existe una herencia materna o mendeliana la posibili-

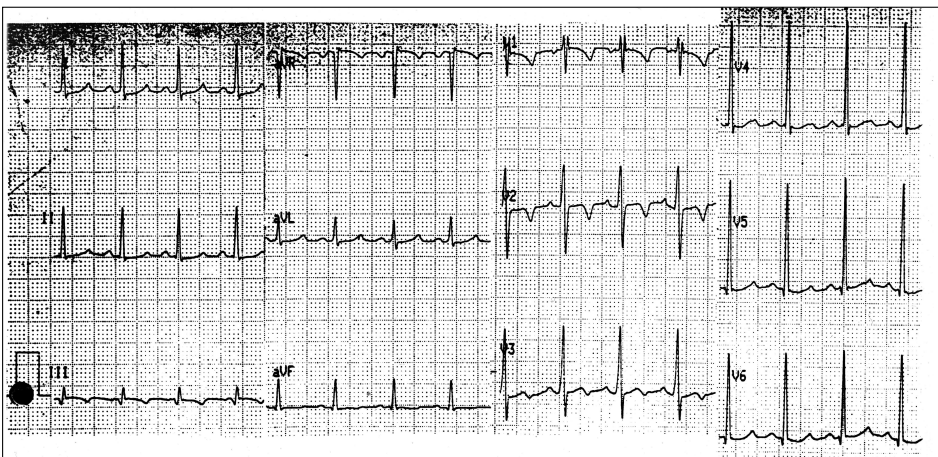


Fig. 5. ECG de una paciente de 11 años con una miopatía mitocondrial tipo MERRF y miocardiopatía subclínica. Presenta bloqueo incompleto de rama derecha y voltajes altos en precordiales. En el ecocardiograma se observó hipertrofia asimétrica del septo.

dad de un defecto mitocondrial es mayor pero, como pueden producirse mutaciones de novo, la ausencia de historia familiar no debe excluir el estudio. En este sentido, trabajos recientes han estudiado el metabolismo o el ADN mitocondrial en pacientes con miocardiopatía de origen desconocido sin historia familiar, incluso mediante biopsia endomiocárdica, en busca de posibles alteraciones mitocondriales. Aunque los resultados no han sido concluyentes, se piensa que algunos casos también podrían tener un origen mitocondrial¹⁷⁵⁻¹⁸¹.

Se ha intentado tratamiento con coenzima Q en pacientes con miopatías mitocondriales sin conseguirse modificaciones significativas electro o ecocardiográficas¹⁸². Sin embargo, pacientes en los que se demostró déficit de carnitina plasmática en el seno de su miopatía mitocondrial y fueron tratados con L-carnitina mejoraron sustancialmente su sintomatología clínica, incluida la miocardiopatía en aquellos que la presentaban¹⁸³. En algunos casos se ha realizado trasplante cardíaco^{160,164,166,184}.

Déficit de carnitina

La carnitina se encarga del transporte de los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria para su posterior metabolización en la betaoxidación y producción de energía (fig. 3). Intervienen en el proceso las enzimas carnitina palmitil transferasa (CPT) 1 y 2 y carnitina acil-carnitina translocasa. Los trastornos de la carnitina pueden producir alteración miocárdica y conviene conocerlos ya que en ocasiones responden al tratamiento con L-carnitina. Pueden ser primarios y se heredan de forma autosómica recesiva, o secundarios a enfermedad renal, fármacos u otros. La CPK está generalmente elevada de forma moderada y en la biopsia muscular se observan acumulaciones lipídicas intracelulares. Los déficit de carnitina primarios son de tres tipos:

Déficit de carnitina sistémico. Está alterada su síntesis en el hígado por lo que descienden sus concentraciones plasmáticas y su concentración en el hígado y músculo. El síndrome se caracteriza por ataques intermitentes similares al síndrome de Reye con acidosis metabólica, hipoglucemia, vómitos y encefalopatía, junto con hepatomegalia fluctuante y debilidad muscular progresiva desde la primera infancia. La afectación cardíaca no es relevante. El tratamiento con L-carnitina es generalmente inefectivo.

Déficit de carnitina muscular. La carnitina en el hígado y plasma son normales pero está disminuida en el músculo esquelético. Puede aparecer en la infancia o en la vida adulta. Se produce una miopatía proximal con llamativa repercusión en los músculos paraespinales, del cuello y de la mandíbula. Puede producir alteración miocárdica leve y mejorar con L-carnitina¹⁸⁵.

No se conoce el trastorno que origina el déficit selectivo en el músculo.

Déficit de carnitina sistémica y miocardiopatía. En este tipo de déficit de carnitina se producen ataques hipoglucémicos y miopatía, pero el trastorno predominante es una miocardiopatía dilatada que si no se trata conduce a la muerte¹⁸⁶⁻¹⁸⁹. El trastorno se debe a un defecto en el transporte de la carnitina a través de las membranas celulares. La respuesta terapéutica a la L-carnitina en este caso es espectacular. La fuerza muscular y la alteración cardíaca se normalizan y desaparecen los ataques hipoglucémicos. Con un tratamiento crónico, los pacientes pueden hacer vida normal pero sin tratamiento fallecen por fracaso cardíaco a temprana edad¹⁸⁷.

También se han descrito casos neonatales e infantiles de miocardiopatía con déficit de CPT¹⁹⁰⁻¹⁹² y de carnitina acil-carnitina translocasa¹⁹³.

Alteraciones de la betaoxidación

Recuerdan clínicamente al déficit de carnitina sistémico con episodios transitorios de encefalopatía similares al síndrome de Reye pero más graves y con miocardiopatía asociada^{194,195}. Estos trastornos son causa de muerte súbita infantil frecuentemente^{196,197}. En algunos casos la miocardiopatía es hipertrófica^{194,198} y presentan arritmias¹⁹⁹. El diagnóstico se realiza mediante estudio bioquímico en fibroblastos de cultivo y no tienen tratamiento conocido.

ENFERMEDADES HEREDODEGENERATIVAS

Ataxia de Friedreich

Se inicia en la primera o segunda décadas de la vida, produciéndose ataxia cerebelosa, ataxia sensorial y piramidismo, asociándose además leve neuropatía periférica, pie cavo, retinopatía, sordera y cardiopatía. Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva producida por una expansión de tripletes GAA en un gen del cromosoma 9 que codifica la proteína frataxina²⁰⁰. Hoy día, el estudio genético es la forma de diagnóstico.

El compromiso cardiológico en esta enfermedad es la regla. Mediante electro y ecocardiograma se detectan alteraciones hasta en el 95-100% de los enfermos^{201,202} conformando un patrón de miocardiopatía dilatada o hipertrófica.

Miocardiopatía hipertrófica

El patrón ecocardiográfico más frecuente es la hipertrofia ventricular izquierda, en alguna serie mayoritariamente concéntrica²⁰³ y en otras predominantemen-

te asimétrica o septal²⁰⁴. La presentan del 28 al 75% de los enfermos según las series^{203,205,206}. En ocasiones, se produce también hipertrofia ventricular derecha²⁰⁵. Desde un punto de vista funcional, los índices de función sistólica biventricular y de función diastólica son habitualmente normales o se encuentran sólo discretamente alterados^{203,207-209}. Además, la aparición de arritmias ventriculares, a diferencia de otras miocardiopatías hipertróficas, es excepcional. Por todo ello, la miocardiopatía hipertrófica es generalmente oculta y asintomática²⁰². No obstante, aunque sea poco expresiva cardiológicamente, la presencia de miocardiopatía hipertrófica del ventrículo izquierdo fue un factor pronóstico de la enfermedad analizada globalmente en un reciente estudio, en el que los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda tuvieron una progresión más rápida de la enfermedad y una esperanza de vida menor²¹⁰.

Miocardiopatía dilatada

Es menos frecuente, hasta un 20%, pero más grave^{202,204,211,212}. Produce repercusión funcional con fracaso cardíaco^{202,205,211} y es la causa más frecuente de muerte por la enfermedad²⁰⁵. Además, los pacientes con este tipo de miocardiopatía pueden tener arritmias auriculares (*flutter* o fibrilación) y ventriculares^{202,205,213}, generalmente de aparición simultánea con el fracaso cardíaco y son causa de muerte súbita²⁰⁵. La presencia de ondas Q patológicas en los electrocardiogramas puede identificar precozmente a aquellos pacientes con alteraciones de la motilidad ventricular con mayor probabilidad de desarrollar dilatación de ventrículo izquierdo y con peor pronóstico²¹².

Se considera que las miocardiopatías hipertrófica y dilatada son dos formas diferentes de repercusión cardiológica con distinto sustrato histopatológico y no dos estadios evolutivos de la misma enfermedad. No obstante, algunos pacientes con patrón electrocardiográfico y ecocardiográfico inicial de miocardiopatía hipertrófica evolucionan ecocardiográfica y clínicamente a una miocardiopatía dilatada^{205,212,214}.

Atrofias musculares espinales

Las atrofias musculares espinales son enfermedades hereditarias en las que se produce pérdida de fuerza y atrofia muscular progresiva pero, a diferencia de las miopatías, como consecuencia de una degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal. El sistema sensorial es siempre normal. Se dividen según la edad de aparición, tipo de herencia y grado de severidad clínica. De todas ellas, la forma de inicio juvenil, enfermedad de Kugelberg-Welander, se ha considerado tradicionalmente como la única en la que se producen alteraciones cardíacas como miocardiopatía dilatada, alteraciones de la conducción (prolongación del intervalo H-V, bloqueo AV completo), fibrilación

auricular y parálisis auricular (*atrial standstill*)^{215,216}. No obstante, se ha constatado también en los otros tipos una alteración electrocardiográfica consistente en «temblores» de la línea isoeletrica que son sólo fasciculaciones musculares transmitidas al electrocardiograma y que no representan una alteración estructural ni funcional del corazón²¹⁷⁻²¹⁹. También pueden observarse signos electrocardiográficos de sobrecarga ventricular derecha por hipertensión pulmonar secundaria a los trastornos ventilatorios de la enfermedad²²⁰.

NEUROPATÍAS

Síndrome de Guillain-Barré

Es un síndrome clínico adquirido consistente en pérdida de fuerza rápidamente progresiva en las extremidades con hipo o arreflexia osteotendinosa con o sin alteraciones sensoriales. Hoy día se sabe que puede tener distintos sustratos histopatológicos y diferente mecanismo patogénico. La forma más común es la de una enfermedad monofásica aguda debida a una polirradiculoneuropatía desmielinizante que afecta predominantemente a los nervios motores con un buen pronóstico. Otra forma menos frecuente es una neuropatía motora axonal aguda con severa pérdida de fuerza y mal pronóstico. También existe una forma axonal sensitivomotora. La severidad clínica del cuadro varía desde los casos banales con total recuperación funcional hasta casos severos con invalidez permanente e incluso muerte.

Las alteraciones cardiológicas en el síndrome son poco frecuentes pero pueden ser graves y comprometer la vida del paciente. Se producen por disfunción autonómica en el seno de la neuropatía y puede detectarse con los tests de función autonómica^{221,222}. En el electrocardiograma pueden observarse depresión de segmento ST, onda T alta, aplanada o invertida e intervalo QT prolongado^{221,223}. Los trastornos más graves son bradiarritmias (paro sinusal o bloqueo cardíaco), taquiarritmias (auriculares o ventriculares) y asistolia, que puede ser causa de muerte súbita²²³⁻²²⁸. Por todo ello se recomienda la monitorización de los pacientes y en ocasiones ha sido preciso un marcapasos profiláctico^{225,227,229,230}. Las alteraciones cardíacas son reversibles.

Enfermedad de Refsum

Es una polineuropatía sensitivomotora hereditaria autosómica recesiva con retinitis pigmentosa y ataxia que se acompaña frecuentemente también de malformaciones esqueléticas, ceguera nocturna, sordera y miocardiopatía que puede ser dilatada o hipertrófica²³¹. La edad de aparición varía desde la infancia a la segunda década. Se produce por un defecto en la metabolización del ácido fitánico de la dieta y puede tratarse excluyéndolo de ésta.

La miocardiopatía puede ser relevante clínicamente sólo en los estadios finales de la enfermedad, incluso fallecer los pacientes por fracaso ventricular izquierdo o arritmias. No obstante, el electrocardiograma es generalmente anormal con taquicardia, alteraciones de la conducción, anomalías de la onda P y complejos QRS anchos^{232,233}. En algunos casos la enfermedad se ha puesto de manifiesto con la miocardiopatía^{231,234}.

Síndrome de Charcot-Marie-Tooth

Es el nombre genérico con que se conocen varias neuropatías hereditarias sensitivomotoras. En algunos casos se han descrito miocardiopatías dilatadas y trastornos de la conducción²³⁵⁻²³⁷, pero se discute si es o no una asociación fortuita.

CONCLUSIONES

Por todo lo expuesto, y como consideraciones finales, podemos decir que el cardiólogo debe conocer y pensar también en este tipo de enfermedades como posible origen de los trastornos cardiológicos a los que se enfrenta, máxime teniendo en cuenta que muchas veces las alteraciones cardiológicas son predominantes e incluso la forma de manifestación de la enfermedad. Un estudio simple pero sistemático del músculo esquelético y nervio periférico, normalmente en colaboración con el neurólogo, que incluya enzimas musculares, estudio neurofisiológico y biopsia muscular son fundamentales para un correcto diagnóstico. En algunos casos serán necesarias técnicas más sofisticadas de análisis bioquímico y genético para completar el estudio. La realización de biopsia endomiocárdica para analizar el músculo cardíaco no es realmente necesaria para el diagnóstico aunque, en algunos casos, sí podría ayudar a mejorar el conocimiento de la repercusión cardiológica en estas enfermedades.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos al Dr. Federico Gutiérrez Larraya sus registros electrocardiográficos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Backman E, Nylander E. The heart in Duchenne muscular dystrophy: a non-invasive longitudinal study. *Eur Heart J* 1992; 13: 1.239-1.244.
2. Barona P, Narbona J, Álvarez MJ, Fidalgo ML, Sáenz J, Villa I. Estudio cronológico de los signos de miocardiopatía en las distrofias musculares progresivas. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 173-177.
3. D'Orsogna L, O'Shea JP, Miller G. Cardiomyopathy of Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 1988; 9: 205-213.
4. Perloff JK. Cardiac rhythm and conduction in Duchenne's muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1.263-1.268.

5. Maruyama T, Fujino T, Fukoaka Y, Tsukamoto K, Mawatari S. Notched T wave as evidence of autonomic nervous lability in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Jpn Heart J* 1995; 36: 741-750.
6. Sanyal SK, Johnson WW. Cardiac conduction abnormalities in children with Duchenne's progressive muscular dystrophy: electrocardiographic features and morphologic correlates. *Circulation* 1982; 66: 853-863.
7. Angelini C, Fanin M, Freda MP, Martinello F, Miorin M, Melacini P et al. Prognostic factors in mild dystrophinopathies. *J Neurol Sci* 1996; 142: 70-78.
8. Melacini P, Vianello A, Villanova C, Fanin M, Miorin M, Angelini C et al. Cardiac and respiratory involvement in advanced stage Duchenne muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 1996; 6: 367-376.
9. Grinneiser D, Bottasso B, Benoit P, Mariani R. Apport supplémentaire de l'électrocardiographie a haute amplification dans le suivi cardiologique des enfants myopathes. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84: 727-732.
10. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990; 26: 271-277.
11. Hunsaker RH, Fulkerson PK, Barry FJ, Lewis RP, Leier CV, Unverferth DV. Cardiac function in Duchenne's muscular dystrophy: results of 10-year follow-up study and non-invasive tests. *Am J Med* 1982; 73: 235-238.
12. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley R, Florence J et al. Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy. *Neurology* 1989; 39: 475-481.
13. Yotsukura M, Miyagawa M, Tsuya T, Ishihara T, Ishikawa K. Pulmonary hypertension in progressive muscular dystrophy of the Duchenne type. *Jpn Circ J* 1988; 52: 321-326.
14. Yanasigawa A, Miyagawa M, Yotsukura M, Tsuya T, Shirato C, Ishihara C et al. The prevalence and prognostic significance of arrhythmias in Duchenne type muscular dystrophy. *Am Heart J* 1992; 124: 1.244-1.250.
15. Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, De Kermadec JM, Weiss YA. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. *Neuromusc Disord* 1993; 3: 201-206.
16. Towbin JA, Bricker JT, Garson A Jr. Electrocardiographic criteria for diagnosis of acute myocardial infarction in childhood. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1.545-1.548.
17. Gaffney JF, Kingston WJ, Metlay LA, Gramiak R. Left ventricular thrombus and systemic emboli complicating the cardiomyopathy of Duchenne's muscular dystrophy. *Arch Neurol* 1989; 46: 1.249-1.252.
18. Nigro G, Comi LI, Politano L, Limongelli FM, Nigro V, De Rimini E. Evaluation of the cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1995; 18: 283-291.
19. Steare SE, Dubowitz V, Benatar A. Subclinical cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Br Heart J* 1992; 68: 304-308.
20. Melacini P, Fanin M, Danieli GA, Villanova C, Martinello F, Miorin M et al. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. *Circulation* 1996; 94: 3.168-3.175.
21. McDonald CM, Abresch RC, Carter GC, Fowler WM Jr, Johnson ER, Kilmer DD. Profiles of neuromuscular diseases. Becker's muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74 (Supl): 93-103.
22. Casazza F, Brambilla G, Salvato A, Morandi L, Gronda E, Bonacina E. Cardiac transplantation in Becker muscular dystrophy. *J Neurol* 1988; 235: 496-498.
23. Gold R, Kress W, Meurers B, Meng G, Reichmann H, Muller CR. Becker muscular dystrophy: detection of unusual disease courses by combined approach to dystrophin analysis. *Muscle Nerve* 1992; 15: 214-218.
24. Casazza F, Brambilla G, Salvato A, Morandi L, Gronda E, Bonacina E. Dilated cardiomyopathy and successful cardiac

- transplantation in Becker muscular dystrophy. Follow-up after two years. *G Ital Cardiol* 1988; 18: 753-757.
25. Donofrio PD, Challa VR, Hackshaw BT, Mills SA, Cordell AR. Cardiac transplantation in a patient with muscular dystrophy and cardiomyopathy. *Arch Neurol* 1989; 46: 705-707.
 26. Maeda M, Nakao S, Miyazato H, Setoguchi M, Arima S, Higuchi I et al. Cardiac dystrophin abnormalities in Becker muscular dystrophy assessed by endomyocardial biopsy. *Am Heart J* 1995; 129: 702-707.
 27. Muntoni F, Cau M, Ganau A, Congiu R, Arvedi G, Mateddu A et al. Brief report: deletion of the dystrophin muscle-promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 921-925.
 28. Towbin JA, Hejtmanick JF, Brink P, Gelb B, Zhu XM, Chamberlain JS et al. X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. *Circulation* 1993; 87: 1.854-1.865.
 29. Yoshida K, Ikeda SI, Nakamura A, Kagoshima K, Takeda S, Shoji S et al. Molecular analysis of the Duchenne muscular dystrophy gene in patients with Becker muscular dystrophy presenting with dilated cardiomyopathy. *Muscle Nerve* 1993; 16: 1.161-1.166.
 30. Emery AE. Duchenne muscular dystrophy. En: Motulsky AG, Harper PS, Bobrow M, Scriver Ch, editores. *Oxford Monographs on Medical Genetics Duchenne Muscular Dystrophy* (2.^a ed.). Oxford: Oxford University Press, 1993; 24: 219.
 31. Vainzof M, Pavanello RC, Pavanello I, Tsanaclis AM, Levy JA, Passos-Bueno MR. Dystrophin immunofluorescence pattern in manifesting and asymptomatic carriers of Duchenne's and Becker muscular dystrophies of different ages. *Neuromusc Disord* 1991; 1: 177-183.
 32. Politano L, Nigro V, Nigro G, Petretta VR, Passamano L, Papparella S et al. Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *JAMA* 1996; 275: 1.335-1.338.
 33. Shigihara-Yasuda K, Tonoki H, Goto Y, Arahata K, Ishikawa N, Kajii N et al. A symptomatic female patient with Duchenne muscular dystrophy diagnosed by dystrophin-staining: a case report. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 66-68.
 34. Rinaldi JP, Artigou JY, Thomas D, Duboc D, Herrera M, Bournazel V et al. L'atteinte myocardique chez deux femmes transmettrices de la maladie de Duchenne de Boulogne. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84: 401-404.
 35. Kinoshita H, Goto Y, Ishikawa M, Uemura T, Matsumoto K, Hayashi YK et al. A carrier of Duchenne muscular dystrophy with dilated cardiomyopathy but no skeletal muscle symptom. *Brain Dev* 1995; 17: 202-205.
 36. Stubgen JP. Limb girdle muscular dystrophy: a non-invasive cardiac evaluation. *Cardiology* 1993; 83: 324-330.
 37. McDonald CM, Johnson ER, Abresch RT, Carter GT, Fowler WM Jr, Kilmer DD. Profiles of neuromuscular diseases. Limb-girdle syndromes. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74 (Supl): 117-130.
 38. Van der Kooi AJ, Ledderhof TM, De Vogt WG, Res CJ, Bouwsma G, Troost D. A newly recognized autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with cardiac involvement. *Ann Neurol* 1996; 39: 636-642.
 39. Hoshio A, Kotake H, Saitoh M, Ogino K, Fujimoto Y, Hasegawa J et al. Cardiac involvement in a patient with limb-girdle muscular dystrophy. *Heart Lung* 1987; 16: 439-441.
 40. Kawashima S, Ueno M, Kondo T, Yamamoto J, Iwasaki T. Marked cardiac involvement in limb-girdle muscular dystrophy. *Am J Med Sci* 1990; 299: 411-414.
 41. Mascarenhas DA, Spodick DH, Chad DA, Gilchrist J, Townes PL, DeGirolami U et al. Cardiomyopathy of limb-girdle muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1.328-1.333.
 42. Terashima S, Katoh S, Tatsukawa H, Kondoh M, Nakahara Y, Ida K. Case report: left ventricular apical hypertrophy in progressive limb-girdle muscular dystrophy. *Am J Med Sci* 1993; 305: 166-170.
 43. Stevenson WG, Perloff JK, Weiss JN, Anderson TL. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: evidence for selective, genetic electrophysiologic cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 292-299.
 44. Bione S, Maestrini E, Rivella S, Mancini M, Regis S, Romeo G et al. Identification of a novel X-linked gene responsible for Emery-Dreyfuss muscular dystrophy. *Nat Genet* 1994; 8: 323-327.
 45. Bione S, Small K, Aksmanovic VM, D'Urso M, Ciccodicola A, Merlini L et al. Identification of new mutations in the Emery-Dreyfuss muscular dystrophy gene and evidence for genetic heterogeneity of the disease. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1.859-1.863.
 46. Consalez GC, Thomas NS, Stayton CL, Knight SJ, Johnson M, Hopkins LC et al. Assignment of Emery-Dreyfuss muscular dystrophy to the distal region of Xq28: the results of a collaborative study. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 468-480.
 47. Becker PE. Dominant autosomal muscular dystrophy with early contractures and cardiomyopathy (Hauptmann-Thannhauser). *Hum Genet* 1986; 74: 184.
 48. Bialer MG, McDaniel NL, Kelly TE. Progression of cardiac disease in Emery-Dreyfuss muscular dystrophy. *Clin Cardiol* 1991; 14: 411-416.
 49. Ward D, Ho SY, Shinebourne SA. Familial atrial standstill and inexcitability in childhood. *Am J Cardiol* 1984; 53: 965-967.
 50. Disertori M, Guarnerio M, Vergara G, Del Favero A, Bettini R, Inama G et al. Familial endemic persistent atrial standstill in a small mountain community. *Eur Heart J* 1983; 4: 354-361.
 51. Bensaid J, Vallat JM, Amsallem D, Bernard Y, Rauscher M, Borsotti JP. La paralysie auriculaire permanente totale. *Revue de la littérature a propos de 109 cas. Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1995; 44: 139-145.
 52. Yoshioka M, Saida K, Itagaki Y, Kamiya T. Follow up study of cardiac involvement in Emery-Dreyfuss muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1989; 64: 713-715.
 53. Voit T, Krogmann O, Lenard HG, Neuen-Jacob E, Wechsler W, Goebel HH et al. Emery-Dreyfuss muscular dystrophy: disease spectrum and differential diagnosis. *Neuropediatrics* 1988; 19: 62-71.
 54. Emery AE. Emery-Dreyfuss syndrome. *J Med Genet* 1989; 26: 637-641.
 55. Dikey RP, Ziter FA, Smith RA. Emery-Dreyfuss muscular dystrophy. *J Pediatr* 1984; 104: 555-559.
 56. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG. Molecular basis of myotonic dystrophy expansion of a trinucleotide CTG repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein-kinase family member. *Cell* 1992; 68: 799-808.
 57. López de Muniain A, Cobo AM, Poza JJ, Sáenz A. Enfermedades por inestabilidad del ADN. *Neurología* 1995; 10 (Supl 1): 12-19.
 58. Melacini P, Villanova C, Menegazzo E, Novelli G, Danieli G, Rizzoli G et al. Correlation between cardiac involvement and CTG trinucleotide repeat length in myotonic dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 239-245.
 59. Katz A, Meites I, Bornstein N, Escher J, Korczyn AD. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy. *Funct Neurol* 1989; 4: 355-361.
 60. Melacini P, Buja G, Fasoli G, Angelini C, Armani M, Scognamiglio R et al. The natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: an eight-year follow-up in 17 patients. *Clin Cardiol* 1988; 11: 231-238.
 61. De Ambroggi L, Raisaro A, Marchiano V, Radice S, Meola G. Cardiac involvement in patients with myotonic dystrophy: characteristic features of magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1995; 16: 1.007-1.010.
 62. Kuzmicic B, Valls V, Brugada J, Navarro X, Navarro F. Taquicardia ventricular monomórfica sostenida en la distrofia miotónica. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 843-846.
 63. Perloff JK, Stevenson WG, Roberts NK, Cabeen W, Weiss J. Cardiac involvement in myotonic muscular dystrophy (Stein-

- ner's disease): a prospective study of 25 patients. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1.074-1.081.
64. Prystowsky EN, Pritchett E, Roses AD, Gallagher JJ. The natural history of conduction system disease in myotonic muscular dystrophy as determined by serial electrophysiologic studies. *Circulation* 1979; 60: 1.360-1.364.
 65. Petkovich NJ, Dunn M, Reed W. Myotonia dystrophica with AV dissociation and Stokes-Adams attacks. *Am Heart J* 1964; 68: 391-396.
 66. Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K, Takata S, Hattori N, Nishimura M. A family with myotonic dystrophy associated with diffuse cardiac conduction disturbances as demonstrated by His bundle electrocardiography. *Am Heart J* 1986; 111: 85-91.
 67. Olofsson B, Forsberg H, Anderson S, Bjerle P, Henriksson A, Wedin I. Electrocardiographic findings in myotonic dystrophy. *Br Heart J* 1988; 59: 47-52.
 68. Grigg LE, Chan W, Mond HG, Vohra JK, Downey WF. Ventricular tachycardia and sudden death in myotonic dystrophy: clinical, electrophysiologic and pathologic features. *Am J Cardiol* 1985; 6: 254-256.
 69. Fragola PV, Calo L, Antonini G, Morino S, Luzi M, De Nardo D et al. Signal-averaged electrocardiography in myotonic dystrophy. *Int J Cardiol* 1995; 50: 61-68.
 70. Berger RD, Orias D, Kasper EK, Calkins H. Catheter ablation of coexistent bundle branch and interfascicular reentrant ventricular tachycardias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 341-347.
 71. Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K, Hattori N, Coto H, Maldonado C. Ventricular tachycardia and sudden death in myotonic dystrophy. *Am Heart J* 1988; 115: 914-915.
 72. Nguyen HH, Wolfr JT, Holmes DR Jr, Edwards WD. Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 662-671.
 73. Fall L, Young WW, Power JA, Faulkner CS II, Hettleman BD, Robb JF. Severe congestive heart failure and cardiomyopathy as a complication of myotonic dystrophy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 481-485.
 74. Ishibashi H, Imakita M, Yutani C, Takahashi S, Yazawa K, Kamiya T et al. Congenital nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy: an autopsy study. *Hum Pathol* 1990; 21: 77-82.
 75. Van Antwerpen CL, Gospe SM Jr, Dentinger MP. Nemaline myopathy associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Neurol* 1988; 4: 306-308.
 76. Patterson VH, Hill TRG, Fletcher PJH, Heron JR. Central core disease: clinical and pathological evidence of progression within a family. *Brain* 1979; 102: 581-594.
 77. Shuaib A, Paasuke RT, Brownell KW. Central core disease: clinical features in 13 patients. *Medicine* 1987; 66: 389-396.
 78. Magliocco AM, Mitchell LB, Brownell AK, Lester WM. Dilated cardiomyopathy in multicore myopathy. *Am J Cardiol* 1989; 63: 150-151.
 79. Ohkubo M, Ino T, Shimazaki S, Yabuto K, Okada R, Sato T. Multicore myopathy associated with multiple pterygium syndrome and hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 53-56.
 80. Martin JJ, Bruyland M, Busch HF, Farriaux JP, Krivosic I, Ceuterick C. Pleocore disease: multimicore disease and focal loss of cross-striations. *Acta Neuropathol Berl* 1986; 72: 142-149.
 81. Engel AG, Gomez MR. Congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibers. *Trans Am Neurol Assoc* 1966; 91: 222-228.
 82. Manouvrier J, Leys L, Ducloux G, Devillers M, Krivosic Y, Sots G et al. Myocardiopathie revelatrice d'une myopathie centronucleaire de l'adulte. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1986; 35: 557-559.
 83. Gospe SM Jr, Armstrong DL, Gresik MV, Hawkins HK. Life-threatening congestive heart failure as the presentation of centronuclear myopathy. *Pediatr Neurol* 1987; 3: 117-120.
 84. Baeta AM, Figarella-Branger D, Bille-Turc F, Lepidi H, Pellissier JF. Familial desmin myopathies and cytoplasmic body myopathies. *Acta Neuropathol Berlin* 1996; 92: 499-510.
 85. Stoeckel ME, Osborn M, Porte A, Sacrez A, Batzenschlager A, Weber K. An unusual familial cardiomyopathy characterized by aberrant accumulations of desmin-type intermediate filaments. *Virchows Arch (A)* 1981; 393: 53-60.
 86. Sabatelli M, Bertini E, Ricci E, Salvati G, Magi S, Papacci M et al. Peripheral neuropathy with giant axons and cardiomyopathy associated with desmin type intermediate filaments in skeletal muscle. *J Neurol Sci* 1992; 109: 1-10.
 87. Bertini E, Bosman C, Ricci E, Servidei S, Boldrini R, Sabatelli M et al. Neuromyopathy and restrictive cardiomyopathy with accumulation of intermediate filaments: a clinical, morphological and biochemical study. *Acta Neuropathol Berlin* 1991; 81: 632-640.
 88. Lindsay DC, Lovegrove CA, Dunn MJ, Bennet JG, Pepper JR, Yacoub MH et al. Histological abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1.239-1.250.
 89. Figarella-Branger D, Pellissier JF, Pérez-Castillo AM, Desnuelle C, Pouget J, Serratrice G. Myopathie lentement progressive avec accumulation d'agregats tubulaires. *Rev Neurol (Paris)* 1991; 147: 586-594.
 90. Shuaib A, Martin JM, Mitchell LB, Brownell AK. Multicore myopathy: not always a benign entity. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 10-14.
 91. González L, Gámez JI, Sánchez L, Rosas E, Suárez M, Cardona C et al. Cardiac manifestations in dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 373-379.
 92. Denbrow CE, Lie JT, Tancredi RG, Bunch TW. Cardiac involvement in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 1.088-1.092.
 93. Henderson A, Cumming WJK, Williams DO, Hudgson P. Cardiac complications in polymyositis. *J Neurol Sci* 1980; 47: 425-428.
 94. Strongwater SL, Annesley T, Schnitzer TJ. Myocardial involvement in polymyositis. *J Rheumatol* 1983; 10: 459-463.
 95. Askari AD, Huettner TL. Cardiac abnormalities in polymyositis/dermatomyositis. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12: 208-219.
 96. Brottier L, Coste P, Combe C, Bruchere C, Bonnet J, Bricaud H. Cardiac complications of dermatomyositis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1987; 80: 1.133-1.138.
 97. Askari AD. The heart in polymyositis and dermatomyositis. *Mt Sinai J Med* 1988; 55: 479-482.
 98. Purice S, Luca R, Vintila M, Tanaseanu S, Balanescu E. Cardiac involvement in progressive systemic sclerosis and polymyositis: a comparative study in 116 patients. *Med Intern* 1989; 27: 209-213.
 99. Pardo J, Meruane J, Staeding J, Drago G, Etchart M. Compromiso cardiaco en polimiositis-dermatomiositis asociada a síndrome de Sjögren. *Rev Med Chil* 1995; 122: 550-555.
 100. Ferrans VJ, Rodríguez ER. Cardiovascular lesions in collagen-vascular diseases. *Heart Vessels Suppl* 1985; 1: 256-263.
 101. Gottdiener JS, Sherber HS, Hawley RJ, Engel WK. Cardiac manifestations in polymyositis. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1.141-1.149.
 102. Lindberg C, Oldfors A, Hedström A. Inclusion body myositis: peripheral nerve involvement. Combined morphological and electrophysiological studies on peripheral nerves. *J Neurol Sci* 1990; 99: 327-338.
 103. Lake BD, Payan P, Pike M, Wilson J, Jacobs J. Inclusion body myositis and peripheral axonal neuropathy in a 14 year old boy. *J Neurol Sci* 1990; 98 (Supl): 179.
 104. Leib ML, Odel JG, Cooney MJ. Orbital polymyositis and giant cell myocarditis. *Ophthalmology* 1994; 101: 950-954.
 105. Hoefsloot LH, Hoogveen-Westerveld M, Reuser AJJ, Oostra BA. Characterization of the human lysosomal alpha glucosidase gene. *Biochem J* 1990; 272: 493-497.
 106. Martiniuk F, Bodkin M, Tzall S, Hirschhorn R. Isolation and partial characterization of the structural gene for human acid alpha glucosidase (GAA). *DNA Cell Biol* 1991; 10: 283-292.
 107. Engel AG, Hirschhorn R. Acid maltase deficiency. En: Engel AG, Francini-Armstrong C, editores. *Myology. Basic and clinical* (2ª ed.). Nueva York: McGraw-Hill, 1994; 1.533-1.553.

108. Caddell J, Whittemore R. Observations on generalised glycogenosis with emphasis on electrocardiographic changes. *Pediatrics* 1962; 29: 743-763.
109. Bharati S, Serrato M, DuBrow I, Paul MH, Swiryn S, Miller RA et al. The conduction system in Pompe's disease. *Pediatr Cardiol* 1982; 2: 25-32.
110. Gussenhoven WJ, Busch HFM, Kleijer WJ, De Villeneuve VH. Echocardiographic features in the cardiac type of glycogen storage disease II. *Eur Heart J* 1983; 4: 41-43.
111. Dickinson DF, Houlby WT, Wilkinson JL. Unusual angiographic appearances of the left ventricle in 2 cases of Pompe's disease (glycogenosis type II). *Br Heart J* 1979; 41: 238-240.
112. Bulkley BH, Hutchins GM. Pompe's disease presenting as hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am Heart J* 1978; 96: 246-252.
113. Keunen RW, Lambregts PC, Op de Coul AA, Joosten EMG. Respiratory failure as initial symptom of acid maltase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 549-552.
114. Sivak DE, Salanga VD, Wilbourn AJ, Mitsumoto H, Golish J. Adult-onset acid maltase deficiency presenting as diaphragmatic paralysis. *Ann Neurol* 1981; 9: 613-615.
115. Moses SW, Wanderman KL, Myroz K, Frydman M. Cardiac involvement in glycogen storage disease type III. *Eur J Pediatr* 1989; 148: 764-766.
116. Brunberg JA, McCormick WF, Schochet WS. Type III glycogenosis: an adult with diffuse weakness and muscle wasting. *Arch Neurol* 1971; 25: 171-178.
117. Miller CG, Alleyne GA, Brooks SH. Gross cardiac involvement in glycogen storage disease type III. *Br Heart J* 1972; 34: 862-864.
118. Tang TT, Segura AD, Chen YT, Ricci LM, Franciosi RA, Splaingard ML et al. Neonatal hypotonia and cardiomyopathy secondary to type IV glycogenosis. *Acta Neuropathol (Berlín)* 1994; 87: 531-536.
119. Nase S, Kunze KP, Sigmund M, Schroeder JM, Shin Y, Hanrath P. A new variant of type IV glycogenosis with primary cardiac manifestation and complete branching enzyme deficiency. In vivo detection by heart muscle biopsy. *Eur Heart J* 1995; 16: 1.698-1.704.
120. Servidei S, Riepe RE, Langston C, Tani LY, Bricker JT, Crisp-Lindgren N et al. Severe cardiopathy in branching enzyme deficiency. *J Pediatr* 1987; 111: 51-56.
121. Ferrans VJ, Hibbs RG, Walsh JJ, Burch GE. Cardiomyopathy, cirrhosis of the liver and deposits of a fibrillar polysaccharide. *Am J Cardiol* 1966; 17: 457-469.
122. Selby R, Starzl TE, Yunis E, Brown BI, Kendall RS, Tzaquis A. Liver transplantation for type IV glycogen storage disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 39-42.
123. Sokal EM, Van Hoof F, Alberti D, De Ville J, De Barys T, Otte JB. Progressive cardiac failure following orthotopic liver transplantation for type IV glycogenosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 200-203.
124. Elleder M, Shin YS, Zuntova A, Vojtovic P, Chaluppecky V. Fatal infantile hypertrophic cardiomyopathy secondary to deficiency of heart specific phosphorylase b kinase. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993; 423: 303-307.
125. Mizuta K, Hashimoto E, Tsutou A. A new type of glycogen storage disease caused by deficiency of cardiac phosphorylase kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 119: 582-587.
126. Servidei S, Metlay LA, Chodosh J, DiMauro S. Fatal infantile cardiopathy caused by phosphorylase b kinase deficiency. *J Pediatr* 1988; 113: 82-85.
127. Lossos A, Barash W, Soffer D, Argou Z, Gomori M, Ben-Nariah Z et al. Hereditary branching enzyme dysfunction in adult polyglucosan body disease: a possible metabolic cause in two patients. *Ann Neurol* 1991; 30: 655-662.
128. Schroeder JM, May R, Shin YS, Sigmund M, Nase-Huppmeier S. Juvenile hereditary polyglucosan body disease with complete branching enzyme deficiency (type IV glycogenosis). *Acta Neuropathol (Berlín)* 1993; 85: 419-430.
129. Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, Manaligod JR, Eastwood A, Naidu S et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. *Neurology* 1981; 31: 51-57.
130. Riggs JE, Schochet SS Jr, Gutmann L, Shanske S, Neal W, DiMauro S. Lysosomal glycogen storage disease without acid maltase deficiency. *Neurology* 1983; 33: 873-877.
131. Bergia B, Sybeers HD, Butler IJ. Familial lethal cardiomyopathy with mental retardation and scapuloperoneal muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1.423-1.426.
132. Byrne E, Dennett X, Crotty B, Trounce I, Sands JM, Hawkins R et al. Dominantly inherited cardioskeletal myopathy with lysosomal glycogen storage and normal acid maltase levels. *Brain* 1986; 109: 523-536.
133. Hart ZH, Servidei S, Peterson PL, Chang CH, DiMauro S. Cardiomyopathy, mental retardation and autophagic vacuolar myopathy. *Neurology* 1987; 37: 1.065-1.068.
134. Dworzak F, Casazza F, Morandi L, Mora M, Carrara F, Cornelio F. Heart transplant in a patient with lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase [resumen]. *Neurology* 1991; 41: 421.
135. Weisler MJ. The electrocardiogram in periodic paralysis. *Dis Chest* 1961; 40: 217-218.
136. Links TP, Zwartz MJ, Wilmink JT, Molenaar WM, Oosterhuis HJ. Permanent muscle weakness in familial hypokalemic periodic paralysis. *Brain* 1990; 113: 1.873-1.889.
137. Gould RJ, Steeg CN, Eastwood AB, Audrey SP, Rowland LP, De Vivo DC. Potentially fatal cardiac dysrhythmia and hyperkalemic periodic paralysis. *Neurology* 1985; 35: 1.208-1.218.
138. Klein R, Ganelin R, Marks JF, Usher P, Richards C. Periodic paralysis with cardiac arrhythmia. *J Pediatr* 1963; 62: 371-385.
139. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles and multiple developmental anomalies. *Acta Paediatr Scand* 1971; 60: 559-564.
140. Levitt LP, Rose LI, Dawson DM. Hypokalemic periodic paralysis with arrhythmia. *N Engl J Med* 1972; 286: 253-254.
141. Lisak RP, Lebeau J, Tucker SH, Rowland LP. Hyperkalemic periodic paralysis and cardiac arrhythmia. *Neurology* 1972; 22: 810-815.
142. Stubbs WA. Bidirectional ventricular tachycardia in familial hypokalaemic periodic paralysis. *Proc R Soc Med* 1976; 69: 223-224.
143. Yoshimura T, Kaneuji M, Okuno T, Yoshioka M, Ueda T, Mikawa H et al. Peiriodis paralysis with cardiac arrhythmia. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 338-343.
144. Fukuda K, Ogawa S, Yokozuka H, Handa S, Nakamura Y. Long-standing bidirectional tachycardia in a patient with hypokalemic periodic paralysis. *J Electrocardiol* 1988; 21: 71-75.
145. Chalak W, Taha A, Araoya M, Rifaat M. Torsade de pointe. Report of 18 cases. *J Med Liban* 1993; 41: 62-69.
146. Chia BL, Lee KH, Cheah JS. Sino-atrial Wenckebach conduction in thyrotoxic periodic paralysis: a case report. *Int J Cardiol* 1995; 47: 285-289.
147. Malhotra V, Ferrans VJ, Virmani R. Infantile histiocytoid cardiomyopathy: three cases and literature review. *Am Heart J* 1994; 128: 1.009-1.021.
148. Otani M, Hoshida H, Saji T, Matsuo N, Kawamura S. Histiocytoid cardiomyopathy with hypotonia in an infant. *Pathol Int* 1995; 45: 774-780.
149. Schwartzkopff B, Zier S, Frenzel H, Block M, Neuen-Jacob E, Renner K et al. Ultrastructural abnormalities of mitochondria and deficiency of myocardial cytochrome C oxidase in a patient with ventricular tachycardia. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 419: 63-68.
150. Destee A, Martin JJ, Muller JP, Scholte HR, Verier A, Largilliere C. Myopathie mitochondriale. Encephalopathie avec acidose lactique et infarctus cerebraux. *Rev Neurol (Paris)* 1989; 145: 37-48.

151. Fujii T, Okuno T, Ito M, Mutoh K, Horiguchi Y, Tashiro H et al. MELAS of infantile onset: mitochondrial angiopathy or cytopathy. *J Neurol Sci* 1991; 103: 37-41.
152. Reis F, Goncalo L, Machado I, Coelho I, Almeida J. Alterações cardíacas num caso de encefalomiopatia mitocondrial. *Rev Port Cardiol* 1993; 12: 255-260.
153. Jaksch M, Hofmann S, Kaufhold P, Obermaier-Kusser B, Zierz S, Gerbitz KD. A novel combination of mitochondrial t-RNA and ND1 gene mutations in a syndrome with MELAS, cardiomyopathy and diabetes mellitus. *Hum Mutat* 1996; 7: 358-360.
154. Damian MS, Seibel P, Reichmann H, Schachenmayr W, Laube H, Bachmann G et al. Clinical spectrum of the MELAS mutation in a large pedigree. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 409-415.
155. Ishikawa Y, Asuwa N, Ishii T, Masuda S, Kiguchi H, Hirai S et al. Severe mitochondrial cardiomyopathy and extra-neuromuscular abnormalities in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episode (MELAS). *Pathol Res Pract* 1995; 191: 64-69.
156. Cristofari M, Bertocchi P, Vigano M. Síndrome MELAS e cardiomiopatia dilatativa-ipterofica: descrizione di un caso. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 69-76.
157. Sato W, Tanaka M, Sugiyama S, Nemoto T, Harada K, Miura H et al. Cardiomyopathy and angiopathy in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes. *Am Heart J* 1994; 128: 733-741.
158. Manouvrier S, Rotig A, Hannebique G, Gheerbrandt JD, Royerlegrain G, Munnich A et al. Point mutation of the mitochondrial tRNA (leu) gene (A 3243 G) in maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy, diabetes mellitus, renal failure and sensorial deafness. *J Med Genet* 1995; 32: 654-656.
159. Yoshida R, Ishida Y, Abo K, Hozumi T, Ueno H, Shiotani H et al. Hypertrophic cardiomyopathy in patients with diabetes mellitus associated with mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene mutation. *Intern Med* 1995; 34: 953-958.
160. Tranchant C, Mousson B, Mohr M, Dumoulin R, Welsch M, Weess C et al. Cardiac transplantation in a complete Kearns-Sayre syndrome with mitochondrial DNA deletion. *Neuromuscul Disord* 1993; 3: 561-566.
161. Muller-Hocker J, Seibel P, Schneiderbanger K, Zietz C, Obermaier-Kusser B, Gerbitz KD. In situ hybridization of mitochondrial DNA in the heart of a patient with Kearns-Sayre syndrome and dilatative cardiomyopathy. *Hum Pathol* 1992; 23: 1.431-1.437.
162. Channer KS, Channer JL, Campbell MJ, Rees JR. Cardiomyopathy in the Kearns-Sayre syndrome. *Br Heart J* 1988; 59: 486-490.
163. Melacini P, Angelini C, Buja G, Micaglio J, Valente ML. Evolution of cardiac involvement in progressive ophthalmoplegia with deleted mitochondrial DNA. *Jpn Heart J* 1990; 31: 115-120.
164. Bohlega S, Tanji K, Santorelli FM, Hirano M, Ai Jishi A, DiMauro S. Multiple mitochondrial DNA deletions associated with autosomal recessive ophthalmoplegia and severe cardiomyopathy. *Neurology* 1996; 46: 1.329-1.334.
165. Hiruta Y, Chin K, Shitomi K, Ichihara T, Mochizuki M, Adachi K et al. Mitochondrial encephalomyopathy with A to G transition of mitochondrial transfer RNA (Leu[UUR]) 3243 presenting hypertrophic cardiomyopathy. *Intern Med* 1995; 34: 670-673.
166. Robbins RC, Bernstein D, Berry GJ, VanMeurs KP, Frankel LR, Reitz BA. Cardiac transplantation for hypertrophic cardiomyopathy associated with Sengers syndrome. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1.425-1.427.
167. Taniike M, Fukushima H, Yanagihara I, Tsukamoto H, Tanaka J, Fujimura H et al. Mitochondrial tRNA(Ile) mutation in fatal cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 186: 47-53.
168. Somalainen A, Paetau A, Leinonen H, Majander A, Peltonen L, Somer H. Inherited idiopathic dilated cardiomyopathy with multiple deletions of mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1.319-1.320.
169. Silvestri G, Santorelli FM, Shanske S, Whitley CB, Schimmenti LA, Smith SA et al. A new mtDNA mutation in the tRNA (Leu[UUR]) gene associated with maternally inherited cardiomyopathy. *Hum Mutat* 1994; 3: 37-43.
170. Ozawa T, Tanaka M, Ino H, Ohno K, Sano T, Wada Y et al. Distinct clustering of point mutations in mitochondrial DNA among patients with mitochondrial encephalomyopathies and with Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 176: 938-946.
171. Figarella-Branger D, Pellisier JF, Scheiner C, Wernert F, Desnuelle C. Defects of the mitochondrial respiratory chain complexes in three pediatric cases with hypotonia and cardiac involvement. *J Neurol Sci* 1992; 108: 105-113.
172. Casali C, Santorelli FM, D'Amati G, Bernucci P, DeBiase L, DiMauro S. A novel mtDNA point mutation in maternally inherited cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 213: 588-593.
173. Kaido M, Fujimura H, Taniike M, Yoshikawa H, Toyooka K, Yorifuji S et al. Focal cytochrome c oxidase deficiency in the brain and dorsal root ganglia in a case with mitochondrial encephalomyopathy (tRNA[Ile] 4269 mutation): histochemical, immunohistochemical and ultrastructural study. *J Neurol Sci* 1995; 131: 170-176.
174. Santorelli FM, Mack SC, Vázquez-Acevedo M, González-Astiazarán A, Ridaura-Sanz C, González-Halphen D et al. A novel mitochondrial DNA point mutation associated with mitochondrial encephalocardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 216: 835-840.
175. Figulla HR, Bardosi A, Dechant K, Kreuzer H. Enzyme histochemistry of endomyocardial biopsies in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1991; 78: 282-290.
176. Sidi D, Le-Bidois J, Piechaud JF, Da-Cruz E, Marchal C, Gournay V et al. Activités enzymatiques de la chaîne respiratoire mitochondriale dans les myocardiopathies de l'enfant. Etude prospective de 34 cas par biopsies endomyocardiques. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992; 85: 541-546.
177. Rustin P, LeBidois J, Chretien D, Bourgeron T, Piechaud JF, Rotig A. Endomyocardial biopsies for early detection of mitochondrial disorders in hypertrophic cardiomyopathies. *J Pediatr* 1994; 124: 224-228.
178. Remes AM, Hassinen IE, Ikaheimo MJ, Herva R, Hirvonen J, Peuhkurinen KJ. Mitochondrial DNA deletions in dilated cardiomyopathy: a clinical study employing endomyocardial sampling. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 935-942.
179. Zeviani M, Mariotti T, Antozzi C, Fratta GM, Rustin P, Prellè A. OXPHOS defects and mitochondrial DNA mutations in cardiomyopathy. *Muscle Nerve* 1995; 3 (Supl): 170-174.
180. Obayashi T, Hattori K, Sugiyama S, Tanaka M, Tanaka T, Itoyama S et al. Point mutations in mitochondrial DNA in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1992; 124: 1.263-1.269.
181. Ozawa T, Tanaka M, Sugiyama S, Hattori K, Ito T, Ohno K et al. Multiple mitochondrial DNA deletions exist in cardiomyocytes of patients with hypertrophic or dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 830-836.
182. Bresolin N, Bet L, Binda A, Moggio M, Comi G, Nador F et al. Clinical and biochemical correlations in mitochondrial myopathies treated with coenzyme Q 10. *Neurology* 1988; 38: 892-899.
183. Campos Y, Huertas R, Lorenzo G, Bautista J, Gutiérrez E, Aparicio M et al. Plasma carnitine insufficiency and effectiveness of L-carnitine therapy in patients with mitochondrial myopathy. *Muscle Nerve* 1993; 16: 150-153.
184. Ozawa T, Katsumata K, Hayakawa M, Tanaka M, Sugiyama S, Tanaka T et al. Genotype and phenotype of severe mitochondrial cardiomyopathy: a recipient of heart transplantation and the genetic control. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 207: 613-620.
185. Bautista J, Rafel E, Martínez A, Sainz I, Herrera J, Segura L et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy and muscle carnitine deficiency. *Muscle Nerve* 1990; 13: 192-194.

186. Bennet MJ, Hale DE, Pollitt RJ, Stanley CA, Variend S. Endocardial fibroelastosis and primary carnitine deficiency due to a defect in the plasma membrane carnitine transporter. *Clin Cardiol* 1996; 19: 243-246.
187. Tripp ME, Katcher ML, Peters HA, Gilbert EF, Arya S, Hodach RJ. Systemic carnitine deficiency presenting as familial endocardial fibroelastosis: a treatable cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1981; 305: 385-390.
188. Stanley CA, DeLeeuw S, Coates PM, Vianey-Liaud C, Diury P, Bonnefont JP et al. Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake. *Ann Neurol* 1991; 30: 709-716.
189. Waber LJ, Valle D, Neill C, DiMauro S, Shug A. Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: a treatable defect in carnitine transport. *J Pediatr* 1982; 101: 700-705.
190. Hug G, Bove KE, Soukup S. Lethal neonatal multiorgan deficiency of carnitine palmitoyl-transferase II. *N Engl J Med* 1991; 325: 1.862-1.864.
191. Demaugre F, Bonnefont JP, Colonna M, Cepanec C, Leroux JC, Saudubray JM. Infantile form of carnitine palmitoyl-transferase II deficiency with hepatomuscular symptoms and sudden death. *J Clin Invest* 1991; 87: 859-864.
192. North KN, Hoppel CL, De Girolami U, Kozakewich HP, Korson MS. Lethal neonatal deficiency of carnitine palmitoyltransferase II associated with dysgenesis of the brain and kidneys. *J Pediatr* 1995; 127: 414-420.
193. Niezen-Koning KE, Van Spronsen FJ, Ijlst L, Wanders RJ, Brivet M, Duran M et al. A patient with lethal cardiomyopathy and a carnitine-acylcarnitine translocase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 230-232.
194. Aoyama T, Souri M, Ushikubo S, Kamijo T, Yamaguchi S, Kelley RI et al. Purification of human very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase and characterization of its deficiency in seven patients. *J Clin Invest* 1995; 95: 2.465-2.473.
195. Tyni T, Palotie A, Viinikka L, Valanne L, Salo MK, Von Döbeln U et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with the G1528C mutation: clinical presentation of thirteen patients. *J Pediatr* 1997; 130: 67-76.
196. Coates PM. New developments in the diagnosis and investigation of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. *Eur J Pediatr* 1994; 153 (Supl): 49-56.
197. Brackett JC, Sims HF, Rinaldo P, Shapiro S, Powell CK, Bennett MJ et al. Two alpha subunit donor splice site mutations cause human trifunctional protein deficiency. *J Clin Invest* 1995; 95: 2.076-2.082.
198. Orii KO, Aoyama T, Souri M, Orii KE, Kondo N, Hashimoto T. Genomic DNA organization of human mitochondrial very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase and mutation analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 217: 987-992.
199. Pollitt RJ. Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 473-490.
200. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271: 1.423-1.427.
201. Muller-Felber W, Rossmanith T, Spes C, Chamberlain S, Pongratz D, Deufel T. The clinical spectrum of Friedreich's ataxia in German families showing linkage to the FRDA locus on chromosome 9. *Clin Invest* 1993; 71: 109-114.
202. Child JS, Perloff JK, Bach PM, Wolfe AD, Perlman S, Kark RA. Cardiac involvement in Friedreich's ataxia. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 1.370-1.378.
203. Giunta A, Maione S, Biagini R, Filla A, De Michele G, Campanella G. Noninvasive assessment of systolic and diastolic function in 50 patients with Friedreich's ataxia. *Cardiology* 1988; 75: 321-327.
204. Gunal N, Saraclar M, Ozkutlu S, Senocak F, Topaloglu H, Karaaslan S. Heart disease in Friedreich's ataxia: a clinical and echocardiographic study. *Acta Paediatr Jpn* 1996; 38: 308-311.
205. Casazza F, Ferrari F, Piccone U, Maggiolini S, Capozzi A, Morpurgo M. Evoluzione della cardiopatia nell'ataxia di Friedreich: studio clinico-instrumentale. *Cardiologia* 1990; 35: 423-431.
206. De Michele G, Di Maio L, Filla A, Majello M, Coccozza S, Cavalcanti F et al. Childhood onset of Friedreich ataxia: a clinical and genetic study of 36 cases. *Neuropediatrics* 1996; 27: 3-7.
207. Palagi B, Picozzi R, Casazza F, Possa M, Magri G, Zoccarato O et al. Biventricular function in Friedreich's ataxia: a radionuclide angiographic study. *Br Heart J* 1988; 59: 692-695.
208. Pellicelli AM, Borgia C, Ferranti E, Borgia MC. Caratteristiche anatomo-cliniche ed ecocardiografiche della cardiopatia in corso di atassia di Friedreich: descrizione di un caso clinico. *G Ital Cardiol* 1994; 24: 47-51.
209. Morvan D, Komajda M, Doan LD, Brice A, Isnard R, Seck A et al. Cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 1992; 13: 1.393-1.398.
210. De Michele G, Perrone F, Filla A, Mirante E, Giordano M, De Placido S et al. Age of onset, sex and cardiomyopathy as predictors of disability and survival in Friedreich's disease: a retrospective study on 119 patients. *Neurology* 1996; 47: 1.260-1.264.
211. Alboliras ET, Shub C, Gomez MR, Edwards WD, Hagler DJ, Reeder GS. Spectrum of cardiac involvement in Friedreich's ataxia: clinical, electrocardiographic and echocardiographic observations. *Am J Cardiol* 1986; 58: 518-524.
212. Casazza F, Morpurgo M. The varying evolution of Friedreich's ataxia cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 895-898.
213. Zimmermann M, Gabathuler J, Adamec R, Pinget L. Unusual manifestations of heart involvement in Friedreich's ataxia. *Am Heart J* 1986; 111: 184-187.
214. Casazza F, Morpurgo M. Progression of hypertrophic into a dilated left ventricle in Friedreich's ataxia. *G Ital Cardiol* 1988; 18: 615-618.
215. Kimura S, Yokota H, Tateda K, Miyamoto K, Yamamoto K, Shibata J. A case of the Kugelberg-Welander syndrome complicated with cardiac lesions. *Jpn Heart J* 1980; 21: 417-422.
216. Elkohen M, Vaksman G, Elkohen MR, Francart C, Foucher C, Rey C. Evaluation cardiaque dans la maladie de Kugelberg-Welander. Etude prospective de 8 cas. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89: 611-617.
217. Coletta C, Carboni P, Carunchio A, Porro G, Bacci V. Electrocardiographic abnormalities in childhood spinal muscular atrophy. *Int J Cardiol* 1989; 24: 283-288.
218. Moosa A, Dawood A. Spinal muscular atrophy in African children. *Neuropediatrics* 1990; 21: 27-31.
219. Gupta PC, Ahuja B, Dhamija K, Mullick DN. Spinal muscular atrophy: some easy clues to diagnosis. *Indian Pediatr* 1989; 26: 977-980.
220. Distefano G, Sciacca P, Parisi MG, Parano E, Smilari P, Marletta M et al. Il coinvolgimento cardiaco nell'atrofia muscolare spinale progressiva. Revisione della letteratura e contributo casistico in eta pediatrica. *Pediatr Med Chir* 1994; 16: 125-128.
221. Sing NK, Jaiswal AK, Misra S, Srivastava PK. Assessment of autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome and its prognostic implications. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 101-105.
222. Ropper AH, Wijdicks EF. Blood pressure fluctuations in the dysautonomia of Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 1990; 47: 706-708.
223. Feiden W, Gerhard L, Borchard F. Neuritis cordis due to the acute polyneuritis of the Guillain-Barre syndrome. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988; 413: 573-580.
224. Dunlop RJ, Davidson JN, Orpin MJ, Rankin RJ, Swinney J. Arrhythmias and Guillain-Barré syndrome. *N Z Med J* 1987; 100: 139-141.
225. Maytal J, Eviatar L, Brunson SC, Gootman N. Use of demand pacemaker in children with Guillain-Barré syndrome and cardiac arrhythmias. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 303-305.
226. Emmons PR, Blume WT, DuShane JW. Cardiac monitoring and demand pacemaker in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1975; 32: 59-61.

227. Greenland P, Griggs RC. Arrhythmic complications in the Guillain-Barré syndrome. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1.053-1.055.
228. Narayam D, Huang MT, Mathew PK. Bradycardia and asystole requiring pacemaker in Guillain-Barré syndrome. *Am Heart J* 1984; 108: 426-430.
229. Wani BA, Misra M, Shah M, Mufti S. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy presenting as complete heart block and Stoke-Adams attacks. *Postgrad Med J* 1989; 65: 103-104.
230. Flachenecker P, Mullges W, Wermuth P, Hartung HP, Reiners K. Eyeball pressure testing in the evaluation of serious bradyarrhythmias in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996; 47: 102-108.
231. Millaire A, Warembourg A, Leys D, Tison E, Tondeux S, De Groote P et al. La maladie de Refsum. A propos de deux cas reveles par une myocardiopathie. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1990; 39: 173-178.
232. Refsum S. Heredopathia atactica polyneuritiformis: phytanic acid storage disease (Refsum's disease): a biochemical well-defined disease with a specific dietary treatment. *Arch Neurol* 1981; 38: 605-606.
233. Refsum S. Heredopathia atactica polyneuritiformis (Refsum's disease). En: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, editores. *Peripheral neuropathy*. Filadelfia: Saunders, 1984; 2: 1.680-1.703.
234. Leys D, Petit H, Bonte-Adnet C, Millaire A, Fourrier F, Dubois F et al. Refsum's disease revealed by cardiac disorders. *Lancet* 1989; 1: 621.
235. Sevillano JA, Paz A, Cano JC, Villalba MV, Otero R, Gilsanz C. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, miocardiopatía dilatada y trastornos de la conducción cardíaca. *An Med Interna* 1994; 11: 455-456.
236. Rosselot E, Brinck G. Enfermedad del sistema de excitación y síndrome de Charcot-Marie-Tooth. *Rev Med Chil* 1989; 117: 914-917.
237. Lowry PI, Littler WA. Peroneal muscular atrophy associated with cardiac conduction tissue disease. *Postgrad Med J* 1983; 59: 530-532.