

Caso clínico MIR. Haz tu diagnóstico



caso clínico interactivo
www.sepeap.org

Miocardopatía de inicio precoz

E. Gil Sarrión*, A. de Tíscar Sánchez García*,
I. Izquierdo Fos**

*Médico Interno Residente. **Médico Adjunto
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Elche. Alicante



Resumen

Se presenta el caso de un lactante varón de 2 meses, remitido a consultas de Cardiología Infantil por un soplo detectado por su pediatra sin otra sintomatología. En la exploración, presentaba rasgos faciales toscos y soplo sistólico eyectivo. Se realizó ECG y ecocardiografía 2D-Doppler, donde se objetivó una importante hipertrofia biventricular de predominio septal, iniciándose estudio etiológico de miocardopatía hipertrófica, llegando finalmente a un diagnóstico.

Abstract

A two-month-old male child was referred to pediatric cardiology for a murmur detected by his pediatrician, without other symptoms. Physical examination revealed coarse facial features and a systolic ejection murmur. An EKG and 2D-Doppler echocardiography were performed, showing significant biventricular hypertrophy with septal predominance, for which the etiological study of hypertrophic cardiomyopathy was initiated, finally reaching a diagnosis.

Caso clínico

Lactante varón de 2 meses de edad que es remitido a consultas externas de Cardiología Infantil por soplo sistólico objetivado en una revisión rutinaria de su pediatra. Realiza adecuadas tomas de lactancia artificial con buena ganancia ponderal. No presenta otra sintomatología.

Exploración física

Peso: 5,61 kg (p42); talla: 57,5 cm (p22); y perímetro cefálico: 41 cm (p89). Constantes vitales: presión arterial: 99/36 mmHg (p93/p61); SatO₂: 99 %; frecuencia cardiaca: 120 ppm; y frecuencia respiratoria: 22 rpm. A la exploración física, presenta buen estado general, se encuentra con buena coloración, sin exantemas ni petequias y con buena perfusión periférica. No presenta signos de distrés. Rasgos faciales toscos (hipertelorismo, oblicuidad palpebral descendente, orejas de implantación baja, frente prominente, mentón pequeño, cuello corto), abdomen distendido aunque blando y depresible sin visceromegalias. A nivel cardíaco, palpación precordial normal. Auscultación cardiaca con primer ruido normal, soplo sistólico eyectivo 2-3/6, segundo ruido normal y diástole libre. Pulsos periféricos palpables y simétricos. Auscultación pulmonar normal. Exploración neurológica acorde a su edad.

Antecedentes personales

Embarazo controlado en alto riesgo por diabetes gestacional y riesgo elevado de preeclampsia, de curso normal. Ecografías prenatales normales. Serologías negativas. El cribado

de estreptococo del grupo B resultó positivo y fue correctamente tratado. Parto con finalización por cesárea urgente por no progresión a las 38 semanas de gestación. Al nacimiento, presenta hipotonía, cianosis y escaso esfuerzo respiratorio que precisa soporte respiratorio no invasivo durante 4 minutos, posteriormente inicia llanto vigoroso sin precisar reanimación avanzada. APGAR 6/8/9. No presentó ingresos ni incidencias durante el periodo perinatal. El cribado de cardiopatías por pulsioximetría fue negativo y las pruebas metabólicas, no alteradas. Fue alimentado con lactancia artificial desde el nacimiento y había iniciado el calendario vacunal.

Antecedentes familiares

Sin antecedentes familiares de patología cardiaca. La madre, de 37 años y primigesta, presenta antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). El padre, de 36 años, sano.

Pruebas complementarias

- **Electrocardiograma:** ritmo sinusal a 130 lpm, eje de P: +60°, conducción AV normal con PR de 0,09 s, eje de QRS +120°, sugestivo de crecimiento de cavidades derechas, sin alteración en la repolarización ventricular.
- **Ecocardiografía 2D-Doppler** (Figs. 1 y 2): miocardopatía hipertrófica biventricular de predominio septal (valores diastólicos de 12 mm), con un ventrículo derecho (VD) cuyo ápex envuelve al ventrículo izquierdo (VI)

con gradientes dinámicos desde ápex en VI de 54 mmHg. Presenta movimiento sistólico anterior de la mitral (SAM). Las válvulas sigmoideas son ambas trivalvas, siendo la pulmonar de 7,8 mm para 10 mm de la aórtica con un tronco pulmonar pequeño, no hipoplásico y mostrando un gradiente que ya proviene desde el tracto de salida del ventrículo derecho y aumenta en válvula y tronco hasta 48-52 mmHg.

Con estos hallazgos se decide iniciar estudio etiológico:

- **Análítica sanguínea:** bioquímica, hemograma y coagulación normales. Pro-péptido natriurético NT 1920 pg/ml (valor de normalidad <650 pg/dl para su edad). Gasometría venosa: normal.
- **Estudio de función tiroidea:** TSH y T4L normales.
- **Radiografía de tórax:** cardiomegalia (índice cardiotorácico 0,62) con vascularización pulmonar normal.

Además, se solicitó estudio metabólico que incluyó: aminoácidos en sangre y orina, carnitina y acilcarnitina, ácido pipercolico, ácidos grasos de cadena muy larga, ácidos grasos ramificados (fitánico y pristánico), glucosaminoglicanos, oligosacáridos y estudio enzimático de enfermedades como Gaucher, mucopolisacaridosis tipo I, Fabry, Pompe y Niemann-Pick A, B y C. Así mismo, se solicitó panel genético de miocardiopatías.

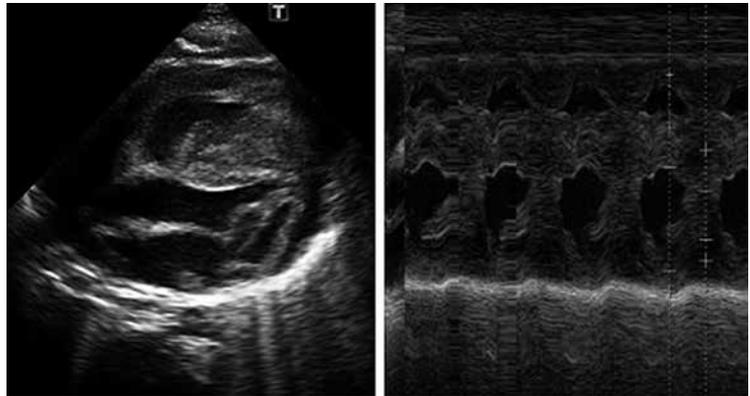


Figura 1. Miocardiopatía hipertrófica biventricular en modo 2D y M.

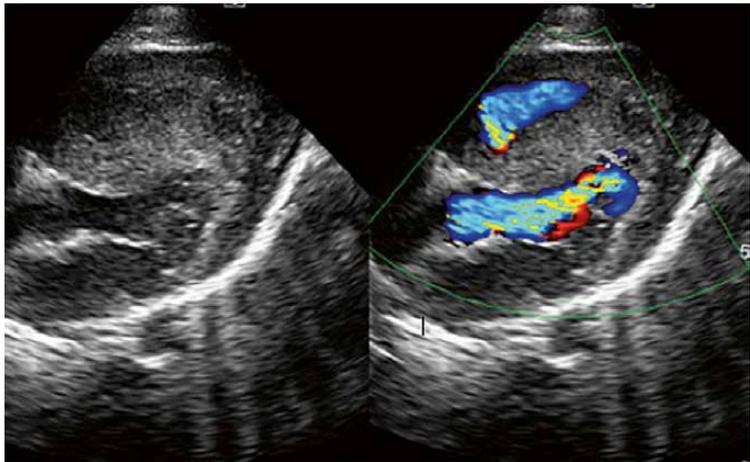


Figura 2. Obstrucción dinámica sistólica de ambos ventrículos.

1. Con las pruebas realizadas, ¿cuál es el diagnóstico de sospecha que nos planteamos en este paciente?
 - a. Miocardiopatía asociada a trastorno metabólico.
 - b. Miocarditis.
 - c. Rasopatía.
 - d. Defecto de las proteínas estructurales miocárdicas.
 - e. Hipertrofia secundaria a hipertensión arterial.
2. Tras confirmar el diagnóstico de síndrome de Noonan con el estudio genético, ¿cuál será el seguimiento de este paciente?
 - a. Únicamente precisa seguimiento cardiológico anual.
 - b. Tras su diagnóstico inicial no requiere seguimiento, puesto que se trata de una patología transitoria.
 - c. Solo deberá realizar los controles clínicos habituales por su pediatra de Atención Primaria.
 - d. Lo más importante en estos pacientes es la Atención Temprana, debido a: alta tasa de retraso psicomotor, discapacidad intelectual o trastornos de aprendizaje asociados.
 - e. Manejo multidisciplinar.
3. La mayor parte de los pacientes con síndrome de Noonan cursan con talla baja cuando llegan a la época puberal, ¿se beneficiarían estos pacientes del tratamiento con hormona de crecimiento? Señale la respuesta correcta:
 - a. Se ha demostrado que, en estos pacientes, siempre existe un déficit de hormona de crecimiento.
 - b. El fallo en el crecimiento postnatal suele ser evidente al nacimiento.
 - c. El empleo de hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Noonan está actualmente aprobado, debiéndose utilizar de forma individualizada.
 - d. La miocardiopatía hipertrófica es una contraindicación absoluta de tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes con este síndrome.
 - e. Las respuestas c y d son correctas.
4. Con los datos ecocardiográficos de nuestro paciente, ¿cuál sería el tratamiento más adecuado a nivel cardiológico?
 - a. No requiere tratamiento actualmente, dado que no tiene síntomas de insuficiencia cardíaca.
 - b. Iniciar tratamiento con diuréticos.
 - c. Iniciar tratamiento con β -bloqueantes de primera línea y, si no hay respuesta, se puede asociar disopiramida.
 - d. Realización de miectomía septal quirúrgica como primera opción.
 - e. Las respuestas b y c son correctas.

Respuestas correctas

Pregunta 1. Respuesta correcta: c. Rasopatía.

Comentario

Las *rasopatías* son un conjunto de enfermedades de origen genético que presentan mutaciones en genes que codifican proteínas de la vía de señalización intracelular de las RAS-MAPKinasas. Se caracterizan por una serie de manifestaciones clínicas con fenotipo facial distintivo, alteraciones cutáneas, cardiopatías congénitas como estenosis de la válvula pulmonar (25-70 %) o defectos en el tabique interauricular (5-50 %) y, otras menos frecuentes, como la miocardiopatía hipertrófica (10-25 %), así como, alteraciones esqueléticas y del crecimiento⁽¹⁻⁴⁾. Entre ellas, se encuentran el síndrome de Noonan y otras enfermedades clínicamente solapadas como: el síndrome de Noonan con lentiginosis múltiple (anteriormente síndrome de LEOPARD), el síndrome cardiofaciocutáneo o el síndrome de Costello^(3,5). Cada uno de ellos presenta peculiaridades clínicas, así como genéticas y, en algunos casos, el diagnóstico se modifica con la evolución clínica del paciente, como es la aparición de manifestaciones cutáneas en un paciente diagnosticado de síndrome de Noonan con alteración genética en el gen común al síndrome de Noonan y la lentiginosis múltiple⁽⁵⁾.

Las cardiomiopatías hipertróficas de origen metabólico asocian con frecuencia alteraciones neurológicas o metabólicas con repercusión clínica precoz. Son trastornos relacionados con la producción de energía a partir de los ácidos grasos, con el almacenamiento del glucógeno (Pompe) o con el almacenamiento lisosómico (Fabry)⁽⁶⁾ (opción a incorrecta).

La miocarditis se define como una enfermedad inflamatoria del miocardio de causa infecciosa, inflamatoria o por toxinas. Nuestro paciente no presentó parámetros clínicos, ecográficos, analíticos (elevación de los marcadores inflamatorios, troponinas, CK o péptido natriurético), electrocardiográficos o una anamnesis compatible⁽⁷⁾ (opción b incorrecta).

La miocardiopatía hipertrófica causada por alteración en las proteínas sarcoméricas cardiacas, como trastorno en la proteína de unión a la miosina C o la tropomiosina, se caracteriza por hipertrofia progresiva aislada en ausencia de otros datos de enfermedad sistémica. Se producen cambios histopatológicos típicos como fibrosis, que dan lugar a disfunción ventricular sistólica y diastólica, así como arritmias. Suele debutar en adultos jóvenes⁽⁷⁾. El estudio genético de nuestro paciente descartó esta alteración miocárdica (opción d incorrecta).

La hipertensión en la infancia es la presión arterial sistólica y/o diastólica superior al percentil 95 para la edad, el sexo y la altura, documentándose, al menos, en tres visitas separadas. En todas las visitas de nuestro paciente, la tensión arterial fue normal (opción e incorrecta). La etiopatogenia de la hipertensión esencial (primaria) en niños es de origen multifactorial. Las causas de la hipertensión secundaria en niños menores de 6 años suelen ser de causa renal u obstrucciones en el arco aórtico, fundamentalmente. La clínica inicial de estos pacientes suele ser de insuficiencia cardíaca y, posteriormente, ocurre el remodelado cardíaco⁽⁸⁾.

Se obtuvieron los resultados del estudio metabólico solicitado que fueron normales. Por otro lado, el estudio gené-

tico identificó una variante patogénica en el gen *PTPN11* (NP_002825.3:p.Thr468Met).

Pregunta 2. Respuesta correcta: e. Manejo multidisciplinar.

Comentario

Aunque algunas de las manifestaciones del síndrome de Noonan puedan ser potencialmente reversibles, la entidad en sí no se caracteriza por su transitoriedad, por lo que se benefician de un seguimiento continuado (opción b incorrecta). Será imprescindible la participación del pediatra de Atención Primaria, que será el principal encargado de asegurar un adecuado manejo de estos pacientes, coordinando los diferentes especialistas involucrados en el mismo (opción c incorrecta)⁽¹⁾.

La Atención Temprana es importante en el desarrollo de estos pacientes. El retraso motor puede ser consecuencia de la hipotonía que presentan y no siempre se asocia a trastornos de aprendizaje o discapacidad intelectual, cuyas tasas se estiman en torno a un 15-35 % (opción d incorrecta). Existe un grado variable de afectación, habitualmente leve, asociando principalmente problemas en la articulación del lenguaje hasta en un 72 %⁽¹⁾. También pueden asociar alteraciones endocrinológicas, esqueléticas, neurológicas, hematológicas, etc. El seguimiento no dependerá exclusivamente de una única especialidad (opción a incorrecta); deberá realizarse un seguimiento multidisciplinar con el fin de identificar precozmente y realizar un adecuado manejo de las manifestaciones clínicas y posibles complicaciones asociadas al síndrome de Noonan (opción e correcta).

Pregunta 3. Respuesta correcta: c. El empleo de hormona de crecimiento en pacientes con síndrome de Noonan está actualmente aprobado, debiéndose utilizar de forma individualizada.

Comentario

En 2007 fue aprobado el uso de la hormona de crecimiento (GH) en pacientes con síndrome de Noonan por la *Food and Drugs Administration* (FDA) y, recientemente, por la Agencia Europea del Medicamento y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Su uso debe iniciarse de forma precoz, a partir de los dos años de vida y de forma individualizada^(3,9). En España la indicación de GH se ha aprobado a partir de los dos años de edad.

La etiología del fallo de crecimiento en los pacientes con síndrome de Noonan no está claramente demostrada, pero la hipótesis más recientemente estudiada es que las mutaciones genéticas de la enfermedad limitan la acción de la hormona de crecimiento^(3,9). Se ha objetivado que la respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento en época prepuberal y durante 3 años no muestra diferencias significativas entre los pacientes con síndrome de Noonan y los pacientes con déficit de GH, requiriendo dosis más altas para conseguir resultados similares⁽⁹⁾ (opción a incorrecta). Los pacientes al nacimiento presentan talla y peso normales, es en la adolescencia cuando se objetiva la ausencia de pico puberal⁽¹⁾ (opción b incorrecta). Existen tablas de crecimiento específicas para el síndrome de Noonan⁽⁹⁾.

La miocardiopatía hipertrófica no es contraindicación absoluta del tratamiento con hormona de crecimiento, pero

Tabla I. Criterios diagnósticos de van der Burgt para síndrome de Noonan

Característica	A = Criterio mayor	B = Criterio menor
1 Facial	Dismorfología facial típica (varía con la edad)	Dismorfología facial sugestiva
2 Cardíaca	Estenosis pulmonar valvular, miocardiopatía hipertrófica y/o alteraciones electrocardiográficas típicas	Otras alteraciones
3 Talla*	< Percentil p3	< Percentil p10
4 Pared torácica	<i>Pectus carinatum/excavatum</i>	Tórax ancho
5 Historia familiar	Familiar de primer grado con síndrome de Noonan confirmado	Familiar de primer grado con fenotipo sugestivo de Noonan
6 Otras	Todas las siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia y anomalías del sistema linfático	Una de las siguientes: discapacidad intelectual, criptorquidia o anomalías del sistema linfático

*Talla de acuerdo con gráficas para la edad y sexo.

Síndrome de Noonan: 1A (rasgos faciales típicos) más un criterio mayor (2A- 6A) o 2 criterios menores (2B- 6B); 1B (rasgos faciales sugestivos) más 2 criterios mayores (2A- 6A) o 3 criterios menores (2B-6B).

Tomada de: van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Disease*. 2007; 2: 4. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-4>. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, González-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JI, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. *An Pediatr (Barc)*. 2020; 93: 61.e1-e14.

sí requiere un seguimiento estrecho por Cardiología Infantil (opciones d y e incorrectas). Ante cualquier grado de obstrucción al diagnóstico, su inicio deberá ser valorado por un endocrinólogo y cardiólogo^(1,3).

Pregunta 4. Respuesta correcta: c. Iniciar tratamiento con β -bloqueantes de primera línea y, si no hay respuesta, se puede asociar disopiramida.

Comentario

Actualmente, en la miocardiopatía hipertrófica se recomienda el tratamiento de la obstrucción de tracto de salida del ventrículo izquierdo en todos los pacientes sintomáticos y/o en los asintomáticos con gradiente de presión pico superior a 25 mmHg en reposo, buscando mantener dicho gradiente inferior a 50 mmHg (opción a incorrecta)⁽¹¹⁾.

El tratamiento farmacológico con β -bloqueantes es de primera elección, quedando relegado el tratamiento quirúrgico para casos seleccionados (opciones b y d incorrectas). Se ha observado que en pacientes con escasa respuesta a β -bloqueantes, la asociación con disopiramida mejora el resultado⁽¹¹⁾.

Evolución

Durante su ingreso, se inicia tratamiento con β -bloqueante, ajustando dosis según ganancia ponderal. Tras la confirmación genética de síndrome de Noonan, se coordina un manejo multidisciplinar de nuestro paciente y adiestramiento en los cuidados en domicilio. Se realiza estudio genético a los progenitores para asesoramiento, siendo normal en ambos.

Discusión

El síndrome de Noonan es una enfermedad de origen genético incluida en el conjunto de las *rasopatas*, con una inciden-

cia de 1-2,5/1.000 recién nacidos vivos. Es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante y expresividad variable, donde una proporción de casos desconocida aparece *de novo* y hasta un 50 % de los casos se debe a mutaciones en el gen *PTPN11*^(1,3).

Clínicamente, se caracteriza por la tríada: fenotipo facial característico, talla baja y cardiopatía congénita^(1,3). Pueden asociar alteraciones cutáneas, esqueléticas y trastornos oncohematológicos⁽³⁾. La cardiopatía congénita más frecuente es la estenosis de la válvula pulmonar (50-60 %), siendo mucho más infrecuente la miocardiopatía hipertrófica o los defectos en el tabique interauricular⁽¹⁻⁴⁾.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, ya que en alrededor del 20-30 % de los pacientes se desconoce la causa genética⁽³⁾. Existen unos criterios clínicos diagnósticos que fueron desarrollados por van der Burgt (1994) y revisados en 2007 (Tabla I)^(2,3).

El seguimiento de estos pacientes, debe realizarse de forma multidisciplinar, con el objetivo de anticiparse a las posibles complicaciones asociadas a dicho síndrome. En pacientes con una variante patogénica identificada en el estudio genético, es imprescindible conocer las manifestaciones asociadas a dicha variante, para ofrecer las mejores opciones en el tratamiento⁽³⁾.

Respecto al tratamiento cardíaco, el de primera línea es el farmacológico. Los β -bloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio u otros antiarrítmicos reducen los síntomas y el grado de obstrucción. Cuando la sintomatología y el grado de obstrucción es severo a pesar del tratamiento médico, se recurre a la miectomía septal cardíaca o, incluso, al trasplante cardíaco precoz⁽¹⁰⁾. Las perspectivas terapéuticas van orientadas a reducir la actividad de la vía RAS-MAPK. Ejemplo de ello es el trametinib, un inhibidor de la proteína MEK, del que se han publicado resultados esperanzadores tras ser administrado en dos pacientes con síndrome de Noonan y haberse objetivado regresión de la hipertrofia miocárdica

y mejoría de la estenosis pulmonar⁽⁴⁾. Otro fármaco en estudio es la rapamicina, inmunosupresor inhibidor de la activación de m-TOR, que ha demostrado mejoría de la afectación cardíaca en modelos animales⁽³⁾.

Palabras clave

Soplo; Miocardiopatía hipertrófica; Sistema de señalización de MAP Quinasas.

Murmur; Hypertrophic cardiomyopathy; MAP kinase signaling system.

Bibliografía

1. Ballesta Martínez MJ, Guillén-Navarro E. Síndrome de Noonan. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010; 1: 56-63.
2. van der Burg I. Noonan syndrome. *Orphanet Journal of Rare Disease.* 2007; 2: 4. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-4>.
3. Carcavilla A, Suárez-Ortega L, Rodríguez Sánchez A, González-Casado I, Ramón-Krauel M, Labarta JI, et al. Síndrome de Noonan: actualización genética, clínica y de opciones terapéuticas. *An Pediatr (Barc).* 2020; 93: 61.e1-e14.
4. Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020; 184: 73-80.
5. De Santiago García-Caro E, Pozo Guzmán A, Moreno Medinilla E. Síndrome LEOPARD: variante del síndrome de Noonan con lentiginosis. *Anales de Pediatría.* 2018; 89: 66-7.
6. Meyers DE, Basha HI, Koenig MK. Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Tex Heart Inst J.* 2013; 40: 385-94.
7. Putschoegl A, Auerbach S. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Myocarditis in Children. *Pediatric Clinics.* 2020; 67: 855-74. Disponible en: <https://www.pediatric.theclinics.com>.
8. Raj M, Krishnakumar R. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and pathogenesis. *Indian J Pediatr.* 2013; 80: S71-6.
9. Seok EM, Park HK, Rho JG, Kum CD, Lee HS, Hwang JS. Effectiveness of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020; 25: 182-6.
10. Calcagni G, Adorisio R, Martinelli S, Grutter G, Baban A, Versacci P, et al. Clinical Presentation and Natural History of Hypertrophic Cardiomyopathy in RASopathies. *Heart Fail Clin.* 2018; 14: 225-35.
11. Rodríguez-González M, Pérez-Reviriego AA, Castellano-Martínez A, Cascales-Poyatos HM. Disopiramida como tratamiento coadyuvante en miocardiopatía hipertrófica obstructiva. *An Pediatr (Barc).* 2021; 94: 253-6. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org>.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria