

Enfermedad de Danon

Danon disease

Efraín A. Gómez^{1*} y Bernardo López-Abel²

¹Servicio de Medicina Interna Cardiología, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia; ²Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña), España

Resumen

La enfermedad de Danon es un trastorno multisistémico clínicamente caracterizada por miocardiopatía hipertrófica, miopatía esquelética y discapacidad intelectual en pacientes varones, y por un fenotipo más leve en las mujeres. La deficiencia primaria de proteína de membrana asociada a lisosomas 2 (LAMP-2, lysosome-associated membrane protein 2) genera un trastorno de autofagia que lleva a una alteración de la fusión de los lisosomas a los autofagosomas y la biogénesis de lisosomas. La enfermedad de Danon se hereda como un rasgo dominante ligado al cromosoma X. En el ecocardiograma, la miocardiopatía típicamente se manifiesta como hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, con una fracción de eyección preservada, sobre todo en la infancia, pero que luego evoluciona a un patrón dilatado. El 80-100% de los pacientes presenta miopatía esquelética, generalmente leve, pero en algunos casos grave. Los trastornos de aprendizaje o cognitivos de leves a moderados se encuentran en el 70-100% de los pacientes. En las mujeres, los síntomas cardíacos generalmente comienzan en la adolescencia o la edad adulta, y progresan de manera más lenta que en los hombres. La secuenciación de nueva generación dirigida provee un método de tamizaje rápido, sencillo y muy sensible para la detección temprana de mutaciones del gen LAMP-2. Un diagnóstico temprano es fundamental para la prevención primaria de muerte súbita con la implantación de un desfibrilador cardioversor implantable y el trasplante cardíaco oportuno. Los hombres tienen un mal pronóstico por la rápida evolución hacia la falla cardíaca, y solo un trasplante modifica el curso de la enfermedad. Dado que la discapacidad intelectual y la miopatía esquelética son leves y no representan una amenaza vital, el pronóstico después del trasplante cardíaco es bueno.

Palabras clave: Hipertrofia cardíaca. Miocardiopatía. Cromosoma X.

Abstract

Danon disease is a multisystem disorder clinically characterized by hypertrophic cardiomyopathy, skeletal myopathy and mental retardation in male patients, and by a milder phenotype (predominantly involving cardiac muscle) in female patients. The primary deficiency of lysosome-associated membrane protein-2 (LAMP-2) causes disruption of autophagy, leading to an impaired fusion of lysosomes to autophagosomes and biogenesis of lysosomes. Danon disease is inherited as an X-linked dominant trait. At echocardiography, the cardiomyopathy typically manifested as a concentric LV hypertrophy, with preserved ejection fraction, especially in childhood, but later progressed to a dilated pattern. Skeletal myopathy was present in 80-100%

Correspondencia:

*Efraín A. Gómez

E-mail: eagl97@gmail.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 18-11-2020

Fecha de aceptación: 23-03-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000040

Disponible en internet: 28-06-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(Supl 2):41-50

www.rccardiologia.com

of patients, usually in a mild form but occasionally severe. Mild to moderate learning or cognitive disabilities were found in 70-100% of patients. In females, cardiac symptoms usually began in adolescence or adulthood and were slower to progress than in males. Targeted next-generation sequencing provides a rapid, simple, and very sensitive screening method for the early detection of LAMP-2 gene mutations. An early diagnosis plays a fundamental role in the primary prevention of sudden death, such as ICD implantation and timely heart transplantation. In male patients, the prognosis is poor due to rapid progression towards heart failure, and only heart transplantation modifies the disease course. Since intellectual disability and skeletal myopathy are mild and not life-threatening, prognosis after heart transplantation is good.

Key words: Cardiac hypertrophy. Cardiomyopathy. X Chromosome

Introducción

En 1940, Antopol, et al.¹ reportaron los casos de dos hermanos con hipertrofia cardíaca causada por el almacenamiento de glucógeno en los músculos cardíacos y esqueléticos, lo que les llevó a la muerte en la segunda década de la vida. Esta es probablemente la primera descripción de la enfermedad.

En 1981, Danon, et al.² reportaron los casos de dos adolescentes de 16 años, no relacionados, con retraso mental, debilidad muscular proximal y cardiomiopatía hipertrófica fatal. Uno de ellos tenía antecedentes familiares de herencia dominante ligada al cromosoma X. La biopsia muscular mostró «almacenamiento de glucógeno lisosomal con maltasa ácida normal», que fue el término utilizado por primera vez para describir la enfermedad.

Inicialmente fue encuadrada como una glucogenosis, en concreto una variante de la enfermedad de Pompe con actividad normal de la maltasa ácida². Su patrón de herencia parecía ser dominante ligada al cromosoma X. Posteriormente se comprobó que las vacuolas presentes en estos pacientes contienen, además de glucógeno, detritus celulares diversos. En 2000, Nishino, et al.³ demostraron en estos pacientes un déficit de proteína de membrana asociada a lisosomas 2 (LAMP-2, *lysosome-associated membrane protein 2*), una proteína codificada en el cromosoma X.

La enfermedad de Danon es una enfermedad rara de depósito lisosomal multisistémica caracterizada por:

- Cardiomiopatía hipertrófica grave.
- Miopatía esquelética.
- Retardo mental.
- Afectación más precoz y grave en hombres.

Patrón hereditario

El gen *LAMP-2* se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq24)⁴. La enfermedad de Danon es transmitida como un rasgo dominante ligado al cromosoma X, y tanto los hombres hemicigotos como las mujeres

heterocigotas pueden resultar afectados; los varones transmiten el rasgo a todas sus hijas, pero no a sus hijos varones (en el árbol genealógico no encontraremos transmisión de hombre a hombre), y las mujeres la transmiten al 50% de sus hijos o hijas. En las mujeres se produce en cada célula una inactivación al azar de uno de sus cromosomas X (proceso de ionización), por lo que parte de sus células tendrán el gen normal. Ello conlleva en general un inicio de la enfermedad más tardío y unas manifestaciones más leves que en los hombres. Además, este mecanismo genético explicaría la heterogeneidad en la presentación clínica de la enfermedad de Danon en las mujeres. Cuando se produce un patrón de inactivación del cromosoma X aleatorio, la superposición de dominios nucleares puede rescatar la expresión de *LAMP-2* en las fibras musculares esqueléticas, pero no en los cardiomiositos (que no tienen regeneración), lo que explicaría por qué la mayoría de las mujeres desarrollan miocardiopatía, pero no miopatía esquelética. Por el contrario, cuando se produce un patrón de inactivación del cromosoma X sesgado que favorece al alelo mutante, la mayoría de los cardiomiositos muestran deficiencia de *LAMP-2* y la superposición de dominios nucleares en el músculo esquelético es insuficiente, lo que resulta en un inicio temprano de la enfermedad con miocardiopatía y miopatía graves.

Un inicio tardío de un patrón de inactivación del cromosoma X podría explicar la dispersión irregular de *LAMP-2* y la cardiomiopatía de inicio temprano en las mujeres².

Frecuencia

La frecuencia de la enfermedad de Danon⁵ se ha estimado así:

- En los niños con cardiopatía hipertrófica: 4-6%.
- En los adultos con cardiopatía hipertrófica: 0.7-4%.
- En los adultos con cardiomiopatía hipertrófica concéntrica: 6-8%.

- En los adultos con engrosamiento de la pared ventricular izquierda y preexcitación en el electrocardiograma: 17-30%.
- En los pacientes con miopatía vacuolar y cardiomielitis hipertrófica: alrededor del 33%.
- No se encontró enfermedad de Danon con las pruebas de secuenciación de nueva generación en 72 niños con cardiomiopatía dilatada idiopática.

Mecanismos patogénicos

En condiciones normales, la glucosa entra a la célula a través de proteínas transportadoras y es sometida a un proceso de fosforilación por la hexocinasa, transformándose en glucosa-6-fosfato. Esta molécula presenta multitud de destinos posibles en el interior de la célula, entre los que cabe destacar dos rutas metabólicas de gran importancia: la glucólisis y la gluconeogénesis o síntesis de glucógeno llevada a cabo por la glucógeno sintasa. El glucógeno constituye un reservorio dinámico de energía que se almacena fundamentalmente en el hígado y también en el músculo. Los defectos en la vía de la degradación del glucógeno (incluyendo la actividad de los lisosomas) traen como consecuencia la acumulación de glucógeno en las células⁶.

Hay al menos 50-60 proteínas lisosomales solubles y siete proteínas lisosomales de membrana. Las mutaciones en la codificación de genes de cualquiera de ellas causaría una forma diferente de enfermedad de depósito lisosomal.

Las proteínas de membrana asociadas al lisosoma (LAMP) median la acidificación del lumen, el transporte de macromoléculas y la fusión de los lisosomas con los endosomas, los fagosomes y la membrana plasmática.

La LAMP-1 y la LAMP-2 constan de un gran dominio luminal N-terminal, un dominio transmembrana y un dominio C-terminal citoplasmático (conteniendo la dináma de señalización lisosomal). La LAMP-1 y la LAMP-2 tienen un 37% de homología en su secuencia y sus genes están localizados en diferentes cromosomas (Tabla 1), y son las proteínas conocidas más densamente glucosiladas.

El gen *LAMP-2* consta de 1233 nucleótidos y se subdivide en nueve exones. Los exones 1 a 8 y parte del exón 9 codifican el dominio luminal; la parte restante del exón 9 codifica un dominio transmembrana (24 aminoácidos) y una cola citoplasmática (11 aminoácidos). El exón 9 se somete a empalme alternativo, dando lugar a tres isoformas empalmadas diferentes, LAMP-2a, LAMP-2b y LAMP-2c, que comparten el mismo dominio

Tabla 1. Características moleculares de LAMP-1 y LAMP-2

Característica	LAMP-1	LAMP-2
Mapa de genes de cromosomas	13q34	Xq24
Distribución tisular	Ubicuo	Regulada por el desarrollo
Masa molecular de la columna vertebral del polipéptido	40-50 kDa	40-45 kDa
Masa molecular después de la glucosilación	105-115 kDa	100-115 kDa

Tabla 2. Expresión diferencial en tejidos y función de la isoforma LAMP-2

Isoforma LAMP-2	Expresión tisular	Función
LAMP-2a	Ubicua	Autofagia mediada por chaperonas
LAMP-2b	Músculo esquelético, cardiaco, cerebro	Macroautofagia
LAMP-2c	Ubicua	RNA-autofagia/DNA-autofagia

luminal, pero tienen distintos dominios citoplasmático y transmembrana (el dominio citoplasmático es el más relevante para comprender la variabilidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad), y diferentes distribución tisular y funciones en la vía de degradación autofágica⁶ (Tabla 2 y Fig. 1).

La LAMP-2B interactúa, a través de su extremo citosólico, con proteínas situadas en el complejo autónomo/lisosoma para promover el fenómeno de autofagia. Los modelos celulares de deficiencia de LAMP-2 han mostrado una acumulación de LC3-vacuolas, desorganización miofibrilar⁵, disminución de la localización conjunta de LC3-lisosomas, ATG14 y VAMP8⁷, lo que sugiere una fusión inhibida entre vacuolas autofágicas y lisosomas.

La alteración en LAMP-2 produciría, pues, un bloqueo de la autofagia que conduce a una fusión deteriorada del autofagosoma-lisosoma o una biogénesis y maduración ineficiente de fagolisosoma⁸⁻¹⁰.

Manifestaciones clínicas

Se trata de una enfermedad con afectación predominantemente cardiaca, demostrada en el 95.6% de los hombres y el 87.5% de las mujeres².

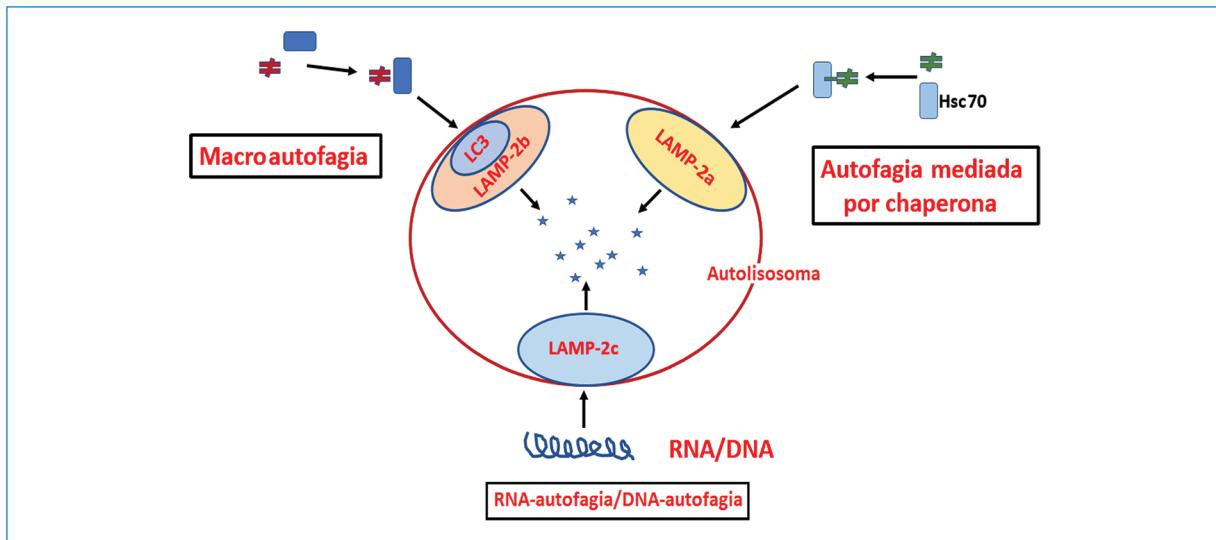


Figura 1. Representación esquemática de la vía de degradación autofágica y papel de las isoformas LAMP-2³. En la macroautofagia, las membranas envuelven una porción de citosol y forman vesículas de doble membrana, llamadas autofagosomas, que se fusionan con lisosomas para formar autolisosomas, donde la carga se degrada por enzimas. Los materiales para degradar se identifican mediante proteínas que unen la carga y LC3 a un componente de membrana del autofagosoma. Durante la autofagia, LC3 se convierte de la forma LC3-I soluble a la forma LC3-II lapidada (utilizada como marcador de autofagia). SQSTM1 o p62, una proteína que se dirige a las proteínas ubicuas, se une a LC3 y media la entrega de agregados proteicos al sistema de autofagia; esto se utiliza como marcador de flujo autofágico, ya que solo se acumula cuando se bloquea el flujo autofágico. La isoforma LAMP-2b está implicada en la macroautofagia, ya que su pérdida causa un deterioro de la fusión lisosoma observada en los pacientes con mutaciones únicamente en LAMP-2b. La autofagia mediada por chaperonas es una autofagia mediada por receptores, donde las vesículas no son necesarias para encerrar la carga en los lisosomas y la proteína chaperona citosólica de choque térmico 70 (Hsc70) une las proteínas por un motivo de orientación específico. La cola citoplasmática de LAMP-2a funciona como receptor en la macrofagia mediada por chaperonas. La isoforma LAMP-2c participa en la RNA-autofagia y la DNA-autofagia, en las que funciona como receptor al interactuar con proteínas de unión al ARN/ADN para permitir que estos se tomen dentro del lisosoma⁵.

En los hombres suele producirse la tríada de miocardiopatía hipertrófica, miopatía esquelética y deterioro cognitivo, a la que pueden añadirse alteraciones oculares, hepáticas y pulmonares.

En las mujeres, la afectación muscular y cognitiva es poco frecuente. En una revisión⁵, la edad media de inicio en los hombres fue de 15 años (rango: 25-45) y en las mujeres fue de 26 años (rango: 2-58). La edad media al recibir un trasplante cardíaco fue de 23 años en los hombres y de 33 años en las mujeres.

Hallazgos clínicos en los hombres

Afectación estructural cardíaca

En la mayoría de los pacientes, los primeros signos o síntomas son soplo cardíaco, dolor torácico, palpitaciones y fatigabilidad fácil. Los episodios síncopeles en pacientes jóvenes son frecuentes (40% de los casos) y en la radiografía de tórax se puede hallar cardiomegalia².

El 96% de los pacientes se presentan con cardiomielopatía hipertrófica de aparición temprana (antes de la segunda década de la vida). La hipertrofia suele ser muy grave, concéntrica, y solo un 30% desarrollan obstrucción dinámica en el tracto de salida del ventrículo izquierdo². Habitualmente la fracción de eyeción está preservada en los niños, pudiendo progresar a un patrón dilatado en fases más avanzadas de la enfermedad. La cardiomielopatía dilatada se presenta en el 10-33% de los casos. En general se produce una rápida evolución hacia dilatación y fallo cardíaco, que llevan a la muerte. Se requiere soporte ventricular a una edad media de 21 años².

Alteraciones eléctricas

Durante la etapa asintomática, prácticamente todos los pacientes presentan anormalidades electrocardiográficas. La más frecuente es la preexcitación ventricular (54-80% de los casos)⁵, que se manifiesta en el

electrocardiograma como un PR anormalmente corto y una onda delta característica al inicio del QRS, lo que puede simular un síndrome de Wolff-Parkinson-White y sugiere fuertemente la enfermedad de Danon.

La preexcitación es un hallazgo común en otras cardiomiopatías «metabólicas» (enfermedad de Pompe y relacionadas con PRKAG2), pero es raro en las cardiomiopatías debidas a mutaciones en genes que codifican proteínas del sarcómero o citoesqueleto.

El acúmulo de miocitos llenos de glucógeno da origen a conexiones auriculoventriculares anómalas o vías accesoria que producen una disrupción del anillo fibroso (que normalmente aísla a los ventrículos de una excitación inadecuada por las aurículas), y que condicionan el sustrato anatómico para la preexcitación ventricular¹¹. Sin embargo, Konrad, et al.¹² no hallaron datos de preexcitación en el estudio electrofisiológico de estos pacientes, por lo que dicho patrón podría estar más en relación con la propia hipertrofia o con el depósito miocárdico.

Otras anormalidades electrocardiográficas son bloqueo auriculoventricular completo, taquicardias supraventriculares o altos voltajes ventriculares. El bloqueo auriculoventricular completo se ha encontrado en el 35-50% de los casos⁴.

Las arritmias supraventriculares, especialmente la fibrilación auricular, son muy frecuentes (hasta el 60%)¹³; en algunas series se presentan como una causa de ictus en edades precoces, independientemente de la puntuación CHA2DS2-VASc.

La incidencia de arritmias ventriculares es variable en las distintas series¹, y en muchas ocasiones presentan escasa respuesta a las terapias de ablación o al implante de un desfibrilador, posiblemente debido a la fibrosis difus⁵.

En una serie de casos¹⁴ se encontró compromiso cardíaco en el 96% de los pacientes. La hipertrofia ventricular fue informada en el 73% de los hombres y el 74% de las mujeres, con un promedio de engrosamiento del ventrículo izquierdo de 20 ± 8 mm para los hombres y de 17 ± 6 mm para las mujeres. También en esta serie se observó la presencia de gradiente intraventricular en algunos pacientes varones (18%), pero no en las mujeres. La presentación como cardiomiopatía hipocinética se encontró en el 40% de los hombres y el 59% de las mujeres, con una fracción de eyeción del ventrículo izquierdo promedio del $34 \pm 11\%$ para los hombres y del $28 \pm 13\%$ para las mujeres. El 74% de los pacientes reportaron síntomas de insuficiencia cardíaca (grados II-IV de la clasificación de la New York Heart Association).

La presencia de anormalidades electrocardiográficas, tales como Wolff-Parkinson-White y bloqueo auriculoventricular temprano, se ha considerado un indicador sugestivo de enfermedad metabólica como posible causa de la cardiomiopatía¹⁵. La fibrilación auricular paroxística o permanente fue más común en las mujeres que en los hombres.

En la cohorte de Lotan, et al.¹⁴ se produjeron arritmias ventriculares malignas en ambos sexos, y el 67% recibieron un dispositivo implantable (marcapasos permanente, resincronizador, cardiodesfibrilador o ambos).

En el ecocardiograma, esta cardiomiopatía típicamente se manifiesta como una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, con fracción de eyeción preservada, especialmente en los niños, pero más tarde puede progresar a un patrón dilatado con disfunción ventricular grave. De hecho, en las mujeres no es infrecuente el diagnóstico cuando ya presentan la forma dilatada de la enfermedad.

En la enfermedad de Danon, las manifestaciones más comunes observadas en la resonancia magnética cardíaca son hipertrofia ventricular izquierda asimétrica, cicatriz extensa que respeta el tabique e hipertrofia ventricular derecha¹⁵. El espectro incluye hipertrofia concéntrica y dilatación. La cicatriz miocárdica se asocia a insuficiencia cardíaca y peores desenlaces¹⁵.

Compromiso del músculo esquelético

La miopatía está presente en el 80-100% de los pacientes, en general con una presentación leve, aunque en ocasiones puede manifestarse de forma grave¹⁶. La debilidad muscular y la atrofia afectan a la cintura escapular, la cintura pélvica, el tronco, el cuello y los músculos faciales. Los pacientes pueden tener una marcha con hiperlordosis y escápulas aladas. Los flexores plantares del tobillo y los abductores/extensores de la cadera muestran la mayor debilidad. Los músculos distales podrían estar involucrados en alrededor del 10% de los casos. Unos pocos pacientes han presentado disartria o dificultad para la deglución¹⁶.

La progresión de la miopatía es lenta y con buena respuesta a la rehabilitación. Habitualmente, el daño del músculo esquelético no compromete la deambulación. Los cambios miopáticos en la electromiografía y la velocidad de conducción se encuentran algunas veces asociados a signos de miotonía, lo cual podría llevar a sugerir el diagnóstico de distrofia miopática. La creatina fosfocinasa sérica se encuentra siempre elevada, entre 3 y 35 veces los valores normales⁵.

Compromiso neurológico y cognitivo

Se han encontrado leves alteraciones de la función cognitiva o del aprendizaje en el 70-100% de los pacientes, pero un evidente retardo mental es poco habitual (con coeficiente intelectual < 77%)³. Algunos problemas del comportamiento podrían requerir atención especial. Otros síntomas centrales, como convulsiones generalizadas, autismo, psicosis, ideaciones suicidas y depresión, han sido reportados muy raras veces.

Las valoraciones con tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética han mostrado una disminución del metabolismo de la glucosa en la corteza o un compromiso del sistema nervioso central. El 38% de los pacientes presentaban polineuropatía axonal con hallazgo de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.¹⁷

Otros problemas

Se han apreciado trastornos oculares hasta en el 70% de los pacientes, con afectación tardía, pero grave. Se pueden producir maculopatía, atrofia coriocapilar y trastornos graves de la visión del color⁵. La LAMP-2 se expresa únicamente en el epitelio retinal pigmentado, donde desempeña un papel importante en la formación de los fagosomas, y su déficit probablemente es la causa de la pérdida de los fotorreceptores.

La hepatomegalia está presente en el 36% de los casos. Se puede producir hepatopatía manifiesta o un aumento de las enzimas hepáticas desde la infancia⁵. Puede haber manifestaciones gastrointestinales; en el 77% de los pacientes se han informado síntomas como dolor abdominal, diarrea o dismotilidad esofágica.

Complicaciones

Los trombos intracardiacos y el ataque cerebrovascular tromboembólico son raros en la cardiomiopatía hipertrófica, a menos que vayan asociados a grave disfunción del ventrículo izquierdo, fibrilación auricular o síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Varios pacientes con enfermedad de Danon han desarrollado vasculopatía de pequeños vasos en distintos territorios. Se han encontrado arterias coronarias intramurales anormales, con engrosamiento de la media, debido a hipertrofia de las células del músculo liso, lo que conduce a un estrechamiento de la luz del vaso. En un modelo animal con ratones con déficit de LAMP-2 se observaron hipertrofia de células del músculo liso, vacuolas, incremento del LC3 y un reducido número de

autolisomas, lo que señala al bloqueo de la autofagia como la base molecular de esta vasculopatía⁵.

Hallazgos clínicos en las mujeres

Afectación estructural cardíaca

La miocardiopatía en las mujeres con enfermedad de Danon está presente en casi la totalidad de los casos, pero con un inicio más tardío (media de 26 años, frente a 15 años en los hombres)⁵ y una progresión más lenta. La cardiomiopatía hipertrófica se encontró en el 29-50% de los casos, especialmente en pacientes jóvenes⁵. La existencia de miocardiopatía dilatada es más frecuente en las mujeres (29% frente a 4%)¹⁸.

Alteraciones eléctricas

La presencia en el electrocardiograma de un patrón de preexcitación se encontró en un porcentaje más bajo que en los hombres (35% frente a 80% en la serie española¹⁵), hecho probablemente relacionado con la existencia de menos depósitos intracelulares. Sin embargo, la fibrilación auricular y el flutter son más frecuentes que en los varones. También están presentes las arritmias ventriculares con porcentajes variables, las cuales pueden ser causa de síncope y muerte súbita en estas pacientes.

El ecocardiograma suele mostrar hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, pero puede ser normal en algunos casos. Se ha reportado el fenotipo de cardiopatía dilatada en un 28-71% de los casos, con mayor frecuencia que en los hombres. La cardiomiopatía hipertrófica se encontró en el 29-50% de los casos, en especial en pacientes jóvenes⁵.

COMPROMISO MUSCULAR, COGNITIVO Y OCULAR

La miopatía raras veces ha sido observada en las mujeres, y cuando está presente suele ser leve. Los valores de creatina fosfocinasa suelen ser normales o levemente elevados (hasta dos veces el valor normal).

Solo en el 6% de los casos hay un retardo mental leve, pero se ha observado una ligera alteración del aprendizaje o discapacidad cognitiva en el 50% de las pacientes.

Los hallazgos de neuropatía inespecífica, con calambres musculares, son tres veces más frecuentes en las mujeres que en los hombres⁵.

En el 64% de las pacientes se han reportado retinopatía pigmentaria periférica, problemas visuales y

electrorretinograma anormal. La retinopatía tiene una frecuencia similar en mujeres y hombres, aunque tiende a ser más periférica y con afectación menos grave y difusa del epitelio pigmentario.¹⁹

COMPLICACIONES

En las mujeres afectadas, además de las complicaciones trombóticas y tromboembólicas descritas en los varones con enfermedad de Danon, hay que destacar el desarrollo de una cardiomiopatía dilatada durante el periodo periparto o posparto, lo que sugiere que los cambios fisiológicos del embarazo podrían precipitar el inicio o la evolución de la enfermedad cardíaca, que puede conllevar la necesidad de trasplante y se ha asociado a una mayor mortalidad.

Mecanismos genéticos que explican la heterogeneidad en la presentación clínica en las mujeres

La heterogeneidad clínica en las mujeres podría atribuirse a la extensión del patrón de inactivación del cromosoma X que ocurre en las células femeninas. Cuando se produce un patrón de inactivación del cromosoma X aleatorio, la superposición de dominios nucleares pueden rescatar la expresión de LAMP-2 en las fibras musculares esqueléticas, pero no en los cardiomiocitos (que no tienen regeneración), lo que explicaría por qué la mayoría de las mujeres desarrollan miocardiopatía, pero no miopatía esquelética. Por el contrario, cuando se produce un patrón de inactivación del cromosoma X sesgado que favorece al alelo mutante, la mayoría de los cardiomiocitos muestran deficiencia de LAMP-2 y la superposición de dominios nucleares en el músculo esquelético es insuficiente, lo que resulta en un inicio temprano de la enfermedad con miocardiopatía y miopatía graves.

Un inicio tardío de un patrón de inactivación del cromosoma X podría explicar la dispersión irregular de LAMP-2 y la cardiomiopatía de inicio temprano en las mujeres¹⁶.

Diagnóstico

La sospecha de síndrome de Danon en los hombres se establecerá ante una miocardiopatía hipertrófica difusa, con inicio temprano (primera o segunda décadas de la vida), especialmente si se asocian datos de miopatía, afectación cognitiva leve-moderada, patrón de preexcitación en el electrocardiograma y patrón de herencia

dominante ligada al cromosoma X (excepto mutaciones *de novo*). En las mujeres, la ausencia de afectación miopática y cognitiva, y el inicio más tardío (segunda o tercera décadas de la vida), requieren elevar el índice de sospecha, aunque el patrón hereditario y el patrón de preexcitación en el electrocardiograma son orientativos.

Las herramientas diagnósticas de laboratorio incluyen:

- Actividad maltasa ácida normal.
- Hallazgos vacuolares en la biopsia endomiocárdica o de músculo esquelético.
- Deficiencia de LAMP-2 en varios tejidos, incluyendo leucocitos, y detección de la mutación en el gen *LAMP-2*.

Hasta hace poco, el diagnóstico se confirmaba mediante biopsia muscular o miocárdica. Hoy en día, la inclusión del gen *LAMP-2* mediante secuenciación de nueva generación en el panel genético usado para formas no clasificadas de cardiomiopatía o miopatía esquelética ha hecho que la genética sea el método más común y menos invasivo para el diagnóstico de la enfermedad de Danon. El análisis genético evita la realización de una biopsia en la gran mayoría de los casos y ayuda al diagnóstico más precoz en familiares asintomáticos del probando. Además, ha contribuido en gran medida al conocimiento de una prevalencia de la enfermedad mayor de lo que se pensaba²⁰.

Diagnóstico diferencial

Se realizará fundamentalmente con otras formas de miocardiopatías de presentación precoz, con síndrome de Wolff-Parkinson-White y miopatía, como:

- Una forma de cardiomiopatía congénita letal con enfermedad de depósitos de glucógeno, causada por la mutación en el gen *PRKAG2*, pero esta mutación muestra una herencia autosómica dominante¹².
- Otras miopías vacuolares autofágicas²¹, las cuales comparten con la enfermedad de Danon hallazgos patológicos de membrana vacuolar con hallazgos sarcolemiales, y cuyos genes causantes comprometen proteínas relacionadas con los lisosomas.
- Enfermedad de Pompe (autosómica recesiva).
- Miopatía recesiva ligada al X con excesiva autofagia (XMEA, MIM#310440, en el Xq28), de inicio tardío en el adulto, sin cardiomiopatía ni discapacidad intelectual. Existen distintos hallazgos patológicos que podrían ayudar a diferenciar la enfermedad de Danon de la XMEA²⁰ (Tabla 3).
- Miopatía vacuolar autofágica infantil y rápidamente fatal (AVM), una variante grave de XMEA.

Tabla 3. Hallazgos patológicos del músculo distintivos entre enfermedad de Danon y XMEA (*X-linked recessive myopathy with excessive autophagy*)

Enfermedad de Danon:

- Ausencia de ataque al complejo del complemento C5b9 en el sarcolema de la fibra muscular.
- Pigmentación fuerte para esterasas no específicas y acetilcolinesterasas en la membrana vacuolar.
- Indentación sarcolemal en microscopía electrónica.

XMEA:

- Depósitos intensos de complemento C5b-9 alrededor de la fibra muscular.
- Pigmentación débil de esterasas no específicas y acetilcolinesterasa en la membrana vacuolar.
- Lámina basal mult capa.

- Miopatía vacuolar autofágica congénita recesiva ligada al X (CAVM), un fenotipo más grave de XMEA que tampoco asocia miocardiopatía.
- Miopatía vacuolar autofágica ligada al cromosoma X, de inicio tardío y con compromiso multiorgánico.
- Miopatía inducida por cloroquina.

Pruebas de imagen

ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía es la prueba de imagen que se utiliza habitualmente como cribado en los familiares del caso índice, en los pacientes con una miopatía en estudio y en el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Danon. Es una herramienta no invasiva que facilita el seguimiento cercano y frecuente que precisan estos pacientes, que suelen tener una evolución rápida hacia insuficiencia cardiaca.

En los varones, el hallazgo generalizado es una hipertrofia concéntrica grave con fracción de eyección conservada. Muchos pacientes evolucionarán hacia una miocardiopatía dilatada⁶. En las mujeres, el hallazgo de miocardiopatía hipertrófica y dilatada tiene una frecuencia similar en las distintas series, aunque probablemente dependerá del momento del diagnóstico. El patrón de hipertrofia es asimétrico con mayor frecuencia que en los varones¹⁵ y la evolución de la enfermedad cardiaca es más lenta.

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

Nos aportará precisión, con las distintas secuencias anatómicas, sobre los grosores y los volúmenes de las cavidades cardíacas.

El patrón de primer paso de gadolinio muestra con frecuencia defectos de perfusión difusos, de predominio subendocárdico, sin un patrón específico de vaso.

Es frecuente la captación tardía de gadolinio, con patrones variables, pero en la serie de Rigolli, et al.¹⁵ se respetaba el tercio medio en todos los pacientes, lo que proponen como signo específico que podría ayudar en el diagnóstico diferencial.

Tratamiento

Las intervenciones terapéuticas en la enfermedad de Danon están fundamentalmente limitadas a contrarrestar y prevenir la muerte súbita y la falla cardíaca, en especial mediante la utilización de un desfibrilador implantable y la opción del trasplante cardíaco.

D'Souza, et al.²¹ proponen una guía de seguimiento cercano con:

- Evaluación cada 3-6 meses en pacientes con afectación cardíaca significativa, incluyendo considerar la evaluación pretrasplante.
- Ecocardiografía cada 1-2 años (con más frecuencia según la evolución de la miocardiopatía).
- Resonancia magnética con gadolinio para comprobar la extensión de la fibrosis.
- Electrocardiograma al menos anual.
- Electrocardiograma Holter ante la aparición de sintomatología arrítmica y para estratificar el riesgo de muerte súbita.²¹
- Determinación del péptido natriurético tipo B sérico basal y periódico según los cambios clínicos.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca se basará en las guías generales vigentes tanto para esta como para el manejo de la miocardiopatía hipertrófica. Se debe prestar una cuidadosa atención a la volemia, evitando tanto el exceso de volumen como el exceso de diuréticos y la hipovolemia. Se deberían tener siempre presentes la evaluación y la inclusión precoz en lista de espera de trasplante en caso de progresión de los signos de insuficiencia cardíaca o de una caída significativa de la fracción de eyección.

En presencia de arritmias se recomienda valorar precozmente su ablación (aunque a menudo se requieren varios procedimientos) o el implante de un desfibrilador. También se debe considerar la anticoagulación en los pacientes que desarrollan fibrilación auricular, con independencia de la puntuación CHA2DS2-VASc.

Son aconsejables la realización de ejercicio físico ligero y la rehabilitación para el trastorno muscular, así como una asistencia oftalmológica y neuropsicológica.

Consejo genético

Se trata de una enfermedad con evolución grave y alta penetrancia, por lo que es importante un adecuado consejo genético. Se debe explicar bien el patrón de herencia, señalando que un varón afecto transmite el rasgo a todas sus hijas, pero no a sus hijos varones, y que una mujer afecta tiene una probabilidad del 50% de transmisión tanto a hijos como hijas. Además, se debe informar a las mujeres con una situación cardiológica estable de la posibilidad de una desestabilización grave periparto o posparto.

Nuevas fronteras terapéuticas

Existen dos estudios clínicos en curso en los Estados Unidos. Uno de ellos se inició en el año 2018 e incluye una colección y un análisis adecuado de datos prospectivos y retrospectivos de la evolución natural de la enfermedad de Danon. El otro, iniciado en abril de 2019, abierto, no aleatorizado, en fase 1, evalúa la seguridad y la toxicidad de la terapia génica usando un adenovirus conteniendo la isoforma transgenes humana LAMP2b recombinante. En este estudio se evaluará, después de 3 años, si la terapia puede resultar en una transducción en el músculo esquelético y cardiaco.

Se han investigado potenciales nuevas categorías de fármacos, incluyendo activadores de la autofagia, (Rapamicina, Treholasa, y Fluoxetina) e inhibidores (bafilomicina, cloroquina, cicloheximida), los cuales podrían ser usados en un futuro cercano para diseñar nuevas estrategias de investigación⁹.

En un modelo en pez cebra se ha llevado a cabo un estudio preclínico²² y los peces sin LAMP-2 mostraron una acumulación de vacuolas autofágicas en el corazón y una remodelación hipertrófica cardiaca; la doble mutante para LAMP2/MTOR mostró normalización de la fracción de eyección y mejoría de la disfunción cardiaca.

Conclusiones

La enfermedad de Danon es una enfermedad rara de depósito lisosomal multisistémica, debida a mutaciones en el gen *LAMP-2*, que se transmite con un patrón de herencia dominante ligada al cromosoma X.

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por una afectación más precoz y grave en los varones, y se manifiesta con la tríada característica de

cardiomiopatía hipertrófica grave, miopatía esquelética y retardo mental. La afectación es más tardía y limitada a la miocardiopatía en las mujeres, con raro compromiso muscular y cognitivo significativos.

La evolución de la cardiopatía hacia una insuficiencia cardiaca terminal suele ser rápida, y en ocasiones es necesario el trasplante cardiaco. Estos pacientes presentan una alta incidencia de muerte súbita y es muy frecuente encontrar un patrón de Wolff-Parkinson-White en el electrocardiograma (signo de alarma).

El diagnóstico temprano es fundamental para intervenir en la prevención primaria de la muerte súbita y considerar el trasplante cardiaco, así como también para realizar la investigación de posibles familiares con riesgo de desarrollar la enfermedad, lo que permite un adecuado consejo genético. Dado que la discapacidad intelectual y la miopatía esquelética son en general leves, el pronóstico después del trasplante cardiaco se considera bueno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Antopol W, Boas EP, Levison W, Tuchman LR. Cardiac hypertrophy caused by glycogen storage disease in a 15-year-old boy. Am Heart J. 1940;20:546-56.
- Danon MJ, Oh SJ, DiMauro S, Manaligod JR, Eastwood A, Naidu S, et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. Neurology. 1981;31:51-7.
- Nishino I, Fu J, Tanji K, Yamada T, Shimojo S, Koori T, et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). Nature. 2000;406:906-10.
- Mattei MG, Matteson J, Chen JW, Williams MA, Fukuda M. Two human lysosomal membrane glycoproteins, h-LAMP-1 and h-LAMP-2, are encoded by genes localized to chromosome 13q34 and chromosome Xq24-25, respectively. J Biol Chem. 1990;265:7548-551.
- Cenacchi G, Papa V, Pegoraro V, Marozzo R, Fanin M, Angelini C. Review: Danon disease: review of natural history and recent advances. Neuropathol Appl Neurobiol. 2020;46:303-22.

6. Zhongwei C, Quan F. Danon disease: focusing on heart. *J Hum Genet*. 2021;57:407-10.
7. Chi C, Leonard A, Knight WE, Beussman KM, Zhao Y, Cao Y, et al. LAMP-2B regulates human cardiomyocytes function by mediating autophagosome-lysosome fusion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116:556-65.
8. Rowland TJ, Sweet ME, Mestroni L, Taylor MRG. Danon disease — dysregulation of autophagy in a multisystem disorder with cardiomyopathy. *J Cell Sci*. 2016;129:2135-43.
9. Khandia R, Dadar M, Munjal A, Dhamka K, Karthik K, Tiwari R, et al. A comprehensive review of autophagy and its various roles in infectious, non-infectious, and life-style diseases: current knowledge and prospects for disease prevention, novel drug design, and therapy. *Cells*. 2019;8:674.
10. Nascimbeni AC, Fanin M, Angelini C, Sandri M. Autophagy dysregulation in Danon disease. *Cell Death Dis*. 2017;8:e2565.
11. Arad M, Moskowitz IP, Patel VV, Ahmad F, Pérez-Atayde AR, Sawyer DB, et al. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;107:2850-6.
12. Konrad T, Sonnenchein S, Schmidt FP, Mollnau H, Bock K, Quesada-Ocete B, et al. Cardiac arrhythmias in patients with Danon disease. *Europace*. 2017;19:1204-10.
13. López-Sainz A, Salazar-Mendiguchía J, García-Álvarez A, Campuzano-Larrea O, López-Garrido MA, García-Guereta L, et al. Clinical findings and prognosis of Danon disease. An analysis of the Spanish multicentre Danon registry. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:479-86.
14. Lotan D, Salazar-Mendiguchía J, Mogensen J, Rathore F, Anastasakis A, Kaski J, et al. Clinical profile of cardiac involvement in Danon disease: a Multicenter European Registry Cooperating Investigators. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13:e003117.
15. Rigolli M, Kahn AM, Brambatti M, Contijoch FJ, Adler ED. Cardiac magnetic resonance imaging in Danon disease cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:514-6.
16. Hedberg-Oldfors C, Mathe G, Thomson K, Tulinius M, Karason K, Ostman-Smith I, et al. Early onset cardiomyopathy in females with Danon disease. *Neuromuscul Disord*. 2015;25:493-50.
17. Sugie K, Yamamoto A, Murayama K, Takahashi M, Mora M, Riggs JE et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. *Neurology*. 2002;58:1773-8.
18. Brambatti M, Caspi O, Maolo A, Koshi E, Greenberg B, Taylor MRG, et al. Danon disease: gender differences in presentation and outcome. *Int J Cardiol*. 2019;286:92-8.
19. Cenacchi G, Papa V, Pegoraro V, Marozzo R, Fanin M, Angelini C. Review: Danon disease: review of natural history and recent advances. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2020;46:303-22.
20. Fu L, Luo S, Cai S, Hong W, Guo Y, Wu J, et al. Identification of LAMP2 mutations in early-onset Danon disease with hypertrophic cardiomyopathy by targeted next-generation sequencing. *Am J Cardiol*. 2016;118:888-9.
21. D'Souza RS, Levandowski C, Slavov D, Graw SL, Allen LA, Adler E, et al. Danon disease: clinical features, evaluation, and management. *Circ Heart Fail*. 2014;7:843-9.
22. Dvornikov AV, Wang M, Yang J, Zhu P, Le T, Lin X, et al. Phenotyping in adult zebrafish LAMP2 cardiomyopathy model identifies mTOR inhibition as a candidate therapy. *J Molec Cell Cardiol*. 2019;133:199-208.