

## Distrofia Muscular de Duchenne: Análisis Electrocardiográfica de 131 Pacientes

Maria Auxiliadora Bonfim Santos, Francisco de Assis Costa, Aline Ferreira Travessa, Maria Teresa Nogueira Bombig, Francisco Helfenstein Fonseca, Bráulio Luna Filho, Aurélia Mussi, Dilma de Souza, Acary de Oliveira, Rui Povoia  
Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** Se sabe de la afectación cardíaca en pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD). El electrocardiograma (ECG) presenta algunas alteraciones típicas en la DMD, hecho que lo convierte en un examen útil en el diagnóstico de la lesión cardíaca en esta patología.

**Objetivo:** Evaluar las alteraciones electrocardiográficas en pacientes portadores de DMD, correlacionándolas con la edad de la población estudiada.

**Métodos:** Se analizaron los ECG de 131 pacientes con diagnóstico de DMD. Se evaluaron diversas variables electrocardiográficas, y los pacientes fueron separados en dos grupos: aquellos con y sin alteraciones, por variable estudiada. Se hizo la correlación de estos dos grupos con la edad de los pacientes. Se utilizaron los criterios de Garson para establecer los parámetros electrocardiográficos de normalidad.

**Resultados:** El ECG estaba anormal en un 78,6% de los pacientes. Todos presentaban ritmo sinusal. Fueron los que siguen a continuación los porcentuales encontrados para las principales variables estudiadas: PR corto = 18,3%, ondas R anormales en  $V_1$  = 29,7%, ondas Q anormales en  $V_6$  = 21,3%, alteraciones de la repolarización ventricular = 54,9%, ondas QS anormales en paredes inferior y/o lateral alta = 37,4%, disturbios de conducción por la rama derecha = 55,7%, intervalo QTc prolongado = 35,8% y ensanchamiento del QRS = 23,6%. La prueba t no pareado se utilizó para establecerse la correlación de la edad con las variables electrocardiográficas estudiadas en los dos grupos, y solamente la variable alteración de la repolarización mostró diferencia estadísticamente significativa.

**Conclusión:** Las alteraciones electrocardiográficas en la DMD son frecuentes, revelando compromiso cardiaco precoz. Solamente la variable alteración de la repolarización ventricular fue más frecuente, sin embargo en grupo de edad menor ( $p < 0,05$ ). (Arq Bras Cardiol 2010;94(5):602-606)

**Palabras clave:** Distrofia muscular de Duchenne, electrocardiografía, bloqueo cardíaco.

### Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es la enfermedad neuromuscular pero frecuente y presenta un estándar de herencia genética recesiva ligada al cromosoma X, afectando a prácticamente sólo niños del sexo masculino. El gene responsable de la DMD ha sido aislado en 1986, y se identificó la proteína que él produce, la distrofina, cuya ausencia conlleva las alteraciones musculares<sup>1,2</sup>.

Se trata de la forma más común de distrofia muscular progresiva, en una incidencia aproximada de 1 para cada 3.500 nacidos vivos<sup>3,4</sup>.

En cuadro clínico se presenta alrededor del tercer al quinto año de vida, y se caracteriza por pérdida progresiva de la fuerza muscular y la elevación de la enzima creatina quinasa (CK) sérica, con evolución muchísimo variable<sup>5</sup>.

La mayoría de estos niños muere antes de los 20 años, generalmente por infección respiratoria, que evoluciona rápidamente para insuficiencia respiratoria. Pero, se sabe que, en cerca del 10% de los casos, el óbito transcurre de causas cardíacas, sobre todo por disfunción ventricular, de ahí la importancia del reconocimiento rápido de la lesión miocárdica, lo que requiere cuidadosa investigación cardiológica<sup>6</sup>. La afectación cardíaca sucede concomitantemente a la muscular esquelética, y se cree, por este motivo, que los pacientes con diagnóstico reciente y aquellos con más tiempo de evolución puedan exhibir el mismo estándar electrocardiográfico<sup>3,7</sup>.

El ECG típico presenta aumento en la amplitud de la onda R en las derivaciones precordiales derechas, además del aumento en la profundidad de la onda Q en precordiales izquierdas y en las derivaciones periféricas. Se puede encontrar también la inversión de la onda T en las derivaciones

**Correspondencia:** Francisco de Assis Costa •

Av. Fernandes Lima Km 5 - Farol-Hospital do Açúcar - Farol - 57055-000 - Maceió, AL - Brasil

E-mail: facosta@cardiol.br, fcostahemo@hotmail.com

Artículo recibido el 25/06/09; revisado recibido el 25/06/09; aceptado el 02/09/09.

precordiales, principalmente en las derechas. Se cree que las alteraciones electrocardiográficas reflejan un daño selectivo de la porción posterobasal del ventrículo izquierdo, con extensión lateral, lo que resulta en anomalía en la contracción cardíaca, notada, primeramente, en la pared posterior libre, detrás de la válvula mitral<sup>8,9</sup>.

Dichas alteraciones electrocardiográficas son características. Sin embargo, la prevalencia, según registros de la literatura, es muy variable, ya que no las estudiaron con la utilización de los criterios de normalidad electrocardiográfica para niños, descritos por Garson Jr.<sup>10</sup>. La aplicación de estos parámetros de normalidad puede conducir a diagnósticos menos equivocados, generando así informaciones más fiables, lo que hicimos en el presente estudio.

## Métodos

Se analizaron los trazados electrocardiográficos de 131 pacientes con DMD, en el período de febrero de 2004 a marzo de 2009, remitidos del ambulatorio de enfermedades neuromusculares de la Escuela Paulista de Medicina de la Universidad Federal de São Paulo, y todos con el diagnóstico llevado a cabo por medio de biopsia muscular y bioquímica sanguínea. El Comité de Ética en Investigación de la institución aprobó el protocolo de estudio, de acuerdo con los principios de la Declaración de Heisinki.

Los pacientes fueron sometidos a examen clínico y a ECG de 12 derivaciones en aparato Dixtal EP3® (Brasil), con velocidad de registro de 25 mm/s y calibración estandarizada para 1,0 mV/cm.

Por medio de una lupa de aumento, los trazados de ECG fueron analizados por dos cardiólogos con más de 20 años de experiencia en electrocardiografía, y los datos fueron agrupados en hojas de datos de Excel. Se analizaron los siguientes parámetros electrocardiográficos: intervalo PR, onda R en V<sub>1</sub>, onda Q en V<sub>6</sub>, repolarización ventricular, presencias de ondas QS en paredes inferior y lateral alta, bloqueos de rama, disturbios de conducción de la rama derecha, segmento ST, intervalo QT corregido y duración del complejo QRS. Se consideró como alteración en la repolarización ventricular el hallazgo de onda T achatada o invertida en dos o más derivaciones contiguas. Se utilizaron como control de normalidad electrocardiográfica, para cada grupo de edad, los criterios de Garson<sup>10</sup>.

Para cada parámetro electrocardiográfico estudiado, los pacientes fueron divididos en dos grupos (parámetro alterado y no alterado), para evaluarse una posible relación de la prevalencia de la alteración de cada uno de ellos con la edad.

## Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas en promedio y desviación estándar. Las variables categóricas se expresaron en porcentaje. Se utilizó el test t no pareado para evaluar las posibles correlaciones con las diferentes edades, y se consideró como  $p < 0,05$  para el rechazo de la hipótesis de nulidad.

## Resultados

Todos los 131 pacientes eran del sexo masculino y

presentaban Edad promedio de 9,4 años  $\pm$  3,4 años.

En la Tabla 1, se encuentran las principales alteraciones electrocardiográficas encontradas en la población estudiada. La Tabla 2 muestra el promedio de edad, la desviación estándar y el intervalo de confianza de los grupos en cuanto a los parámetros alterados y no alterados. Ya la Figura 1 detalla un ECG típico de un paciente con DMD.

## Discusión

La DMD es una enfermedad caracterizada por alteraciones en la musculatura esquelética y un conocido grado de afectación cardíaca. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca son modestas o inaparentes, lo que produce la aparición de síntomas más tardíamente en fases en las que predomina la insuficiencia respiratoria. Esto, por veces, hace difícil que se distinga la causa de la disnea –si transcurre de la falla de la musculatura respiratoria o de la falla cardíaca propiamente dicha<sup>11</sup>.

El ECG puede contribuir al diagnóstico, ya que anomalías están descritas en la literatura en hasta un 93,3% de los casos<sup>7,12</sup>. Es un método no invasivo, de bajo costo y de excelente reproductibilidad, además de largamente utilizado en todos los servicios de salud. Puede proveer informaciones importantes, una vez que algunas de las alteraciones características de esta enfermedad tienen una expresión elocuente en el trazado electrocardiográfico.

Sin embargo, en el ECG de infantes, el análisis de lo que es patológico muchas veces se confunde a aquello que consideramos estándares de normalidad, dificultando, sobremodo, el diagnóstico de algunas anomalías electrocardiográficas. Por este hecho, se utilizaron en esta investigación los criterios de Garson<sup>10</sup>, con la intención de

**Tabla 1 - Alteraciones electrocardiográficas en la DMD, teniendo en cuenta el estándar de normalidad, según los criterios de Garson**

Alteración	N	%
PR corto	24	18,3
Taquicardia sinusal	3	2,2
R V <sub>1</sub> anormal	39	29,7
Q de V <sub>6</sub> anormal	28	21,3
Alteraciones de la repolarización ventricular	72	54,9
QS anormales en paredes inferior y/o lateral alta	49	37,4
Bloqueo de rama derecha	10	7,6
Disturbio de conducción por la rama derecha	73	55,7
Supra de ST	8	6,1
QT <sub>c</sub> prolongado	47	35,8
QRS largo	31	23,6
ECG típico: RV <sub>1</sub> y QV <sub>6</sub> anormales	9	6,8
ECG normal	28	21,3

ECG - electrocardiograma.

**Tabla 2 - Promedio de edad (años) en relación con los parámetros electrocardiográficos alterados y no alterados**

Alteración	No	Sí	P
PR corto	9,5 ± 3,3 (8,9-10,1)	8,4 ± 2,0 (7,5-9,2)	NS
R de V <sub>1</sub> anormal	9,1 ± 3,0 (8,4-9,7)	9,2 ± 3,2 (8,7-10,8)	NS
Q de V <sub>6</sub> anormal	9,4 ± 3,0 (8,8-10,0)	9,0 ± 3,5 (7,6-10,4)	NS
Alteraciones de la repolarización ventricular	10,1 ± 2,8 (9,3-10,8)	8,4 ± 3,1 (7,7-9,2)	*
QS en paredes inferior y/o lateral alta	9,2 ± 2,9 (8,6-9,9)	9,2 ± 3,3 (8,3-10,2)	NS
Bloqueo de rama derecha	9,1 ± 3,0 (8,5-9,6)	11,4 ± 3,8 (8,6-14,1)	NS
Disturbio de conducción por la rama derecha	9,0 ± 2,8 (8,2-9,7)	9,5 ± 3,2 (8,7-10,2)	NS
Supradesnivel del segmento de ST	9,1 ± 3,0 (8,6-9,7)	10,8 ± 3,1 (8,2-13,4)	NS
QTc prolongado	9,4 ± 2,9 (8,7-10,0)	9,1 ± 3,4 (8,1-10,1)	NS
QRS largo	8,9 ± 3,1 (8,3-9,5)	10,4 ± 2,7 (9,4-11,4)	NS
ECG típico: RV <sub>1</sub> y Q V <sub>6</sub> anormales	9,4 ± 3,1 (8,8-9,9)	8,2 ± 2,8 (6,0-10,4)	NS
ECG normal	9,0 ± 3,2 (8,4-9,7)	10,2 ± 2,6 (9,1-11,2)	NS

\*p < 0,05; NS - no significante; DE - desviación estándar; IC - intervalo de confianza.

corregir dichas distorsiones.

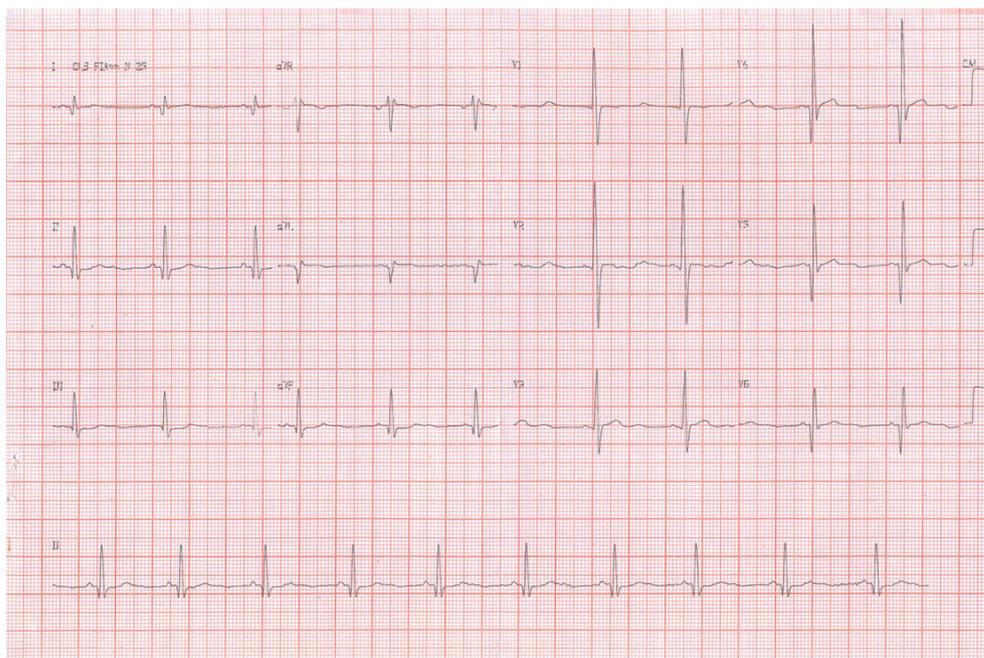
Merece la pena resaltar que esta variabilidad, en lo que toca a la prevalencia de las alteraciones electrocardiográficas, es resultante del hecho que los criterios de normalidad para niños varían mucho de autor para autor. Los criterios de Garson<sup>10</sup> contemplan los llamados límites de normalidad y son amplios y de gran aceptación en la literatura, ya que describen los estándares “normales”, cuantificándose todos los accidentes electrocardiográficos, de acuerdo con el grupo de edad.

Del total de casos, 103 pacientes (78,3%) presentaron algún tipo de alteración electrocardiográfica, y solamente 28 pacientes presentaron el electrocardiograma absolutamente normal. No hubo diferencias entre los grupos de anormales y normales cuando se analizó la edad, a excepción de la variable alteración de la repolarización ventricular, como ya explicitado. Estos hallazgos son relevantes y muestran que el compromiso cardiaco es muy frecuente y tiene lugar independientemente de la edad del paciente.

Takami et al<sup>7</sup>, en estudio que analizó las anomalías electrocardiográficas en jóvenes con DMD, también no encontraron diferencias estadísticamente significantes cuando los grupos fueron separados por edades.

La descripción clásica de ondas R prominentes en derivaciones precordiales derechas con ondas Q profundas en precordiales izquierdas, que expresan la zona eléctricamente inactiva en pared laterodorsal, aparece con frecuencia y se describe generalmente como la desorden electrocardiográfica típica de la DMD. En la población estudiada, se encontró este estándar en solamente 9 pacientes (6,8%).

Dicho estándar electrocardiográfico, que es prácticamente



**Fig. 1 - Electrocardiograma típico de un paciente con DMD (onda R prominente en V<sub>1</sub> y onda Q profunda en V<sub>6</sub>: estándar RV<sub>1</sub> + Q en V<sub>6</sub> anormal).**

una marca registrada de la enfermedad, se produce principalmente por la degeneración de los miocitos con consecuente fibrosis y deposición grasosa. Esta región del corazón (pared posterolateral) sufre mayor estrés funcional en sus fibras, conllevando la anomalía descrita, que se expresa por onda Q profunda en  $V_6$  y onda R pronunciada en  $V_1$ . Diversos pacientes presentan *pectus excavatum*, lo que provoca rotación del corazón a la derecha. Todavía, esta anomalía se produce en pacientes ya en fase avanzada de la enfermedad, cuando se encuentran con gran dificultad de deambular y, así, de frecuentar ambulatorios, lo que no ocurrió con ningún paciente de este estudio.

Las alteraciones de la onda T resultantes de diversos tipos de agresión al miocardio se produjeron en 72 pacientes (54,9%). Tales hallazgos, inespecíficos, revelan que el músculo cardíaco ya presenta alguna lesión, aun en las fases más precoces de la enfermedad muscular.

Ondas QS anormales en paredes inferior y/o lateral alta también fueron frecuentes, como en otros estudios, y aparecieron en 49 casos (37,4%)<sup>7,13</sup>. El verdadero significado de estas alteraciones todavía es desconocido. Sin embargo, el área eléctricamente inactiva descrita en pared dorsal no debe limitarse solamente a esta región.

El bloqueo de rama derecha estuvo presente en 10 pacientes (7,6%), y el disturbio de conducción por la rama derecha fue altamente prevalente (55,7%). No obstante no se puede afirmar que exista una correlación evolutiva entre el disturbio y el bloqueo de rama propiamente instalado, sin haber una presencia estadísticamente mayor de bloqueos en la población de más edad.

También para las otras alteraciones electrocardiográficas, a excepción de las alteraciones de la repolarización ventricular, no hubo diferencias en cuanto a la edad. Para la variable alteración de la repolarización ventricular, el grupo alterado, curiosamente, presentaba promedio de edad inferior al grupo normal (8,4 años *versus* 10,1 años;  $p < 0,05$ ). Teniendo en vista que la DMD es un proceso progresivo, había una expectativa de que las alteraciones electrocardiográficas fueran más prevalentes en los grupos de edad más altos, hecho que no ocurrió con ninguna otra variable estudiada. Una posible explicación para este fenómeno es que los individuos más severos tengan una eliminación selectiva más intensa, no superviviendo para análisis ulteriores.

En 31 pacientes (23,6%), el complejo QRS estaba ensanchado, algunos con bloqueo de rama derecha, pero no hubo ningún caso de bloqueo de rama izquierda. El intervalo PR corto estaba presente en 24 pacientes (18,3%), porcentual inferior al encontrado en otros trabajos<sup>7,13</sup>.

El supradesnivel del segmento ST estuvo presente en 8 pacientes (6,1%), y el intervalo  $QT_c$  estaba prolongado en 47 (35,8%), cifra muchísimo superior a la encontrada por otros autores que varió de cero a un 1,4%<sup>5,7</sup>. Este hallazgo puede revestirse de importancia clínica, ya que están descritos casos de muerte súbita en portadores de DMD, en estudio de *follow-up* de largo plazo<sup>14</sup>. La verdadera causa de estas anomalías es desconocida, sin embargo, el compromiso global y difuso del corazón, que implica no solamente la parte contráctil, sino también el sistema de conducción del estímulo eléctrico debe ser decisivo para que dichos hallazgos se observen al ECG.

Diversas arritmias son encontradas en la DMD. Todavía, el análisis del ECG de reposo de 12 derivaciones no es muy adecuado para esta finalidad. En algunos estudios que implicaban monitorización electrocardiográfica ambulatoria (Holter), la taquicardia sinusal persistente fue la arritmia más comúnmente encontrada<sup>14,15</sup>. A pesar del ECG ser una "fotografía" de sólo algunos instantes, no es un método de todo fallo en la detección de esta arritmia. Se observó su presencia en un 2,2% de los pacientes del presente estudio, porcentual muy inferior al descrito en otros trabajos, que varió entre un 17,4% y el 26%<sup>7,15</sup>. La patogénesis de esta arritmia es todavía desconocida, pero se cree que la infiltración fibrosa y/o grasosa del nodo sinusal esté implicada en su etiología.

En suma, las anomalías electrocardiográficas son frecuentes en pacientes con DMD y fueron encontradas en 103 de los 131 pacientes aquí evaluados (78,3%). Los accidentes electrocardiográficos más frecuentes incluyeron alteraciones de la repolarización ventricular, ondas QS anormales en paredes inferior y/o lateral alta y disturbios de la conducción por la rama derecha. Todos los datos expuestos ratifican de manera inequívoca el ECG como una herramienta útil en la evaluación cardiológica de esta severa enfermedad.

#### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

#### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

#### Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Maestría de Maria Auxiliadora Bonfim Santos, por la Universidad Federal de São Paulo.

## Referencias

1. Kunkel LM. Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy. *Nature*. 1986; 322:73-7.
2. Mònaco AP, Neve RL, Colletti-Feener C, Bertelson CJ, Kurnit DM, Kunkel LM. Isolation of candidate cDNA for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature*. 1986; 323: 646-50.
3. Van Essen AJ, Kneppers ALJ, Van der Hout AH, Scheffer H, Ginjaar IB, Ten Kate LP, et al. The clinical and molecular genetic approach to Duchenne muscular dystrophy: an updated protocol. *J Med Genet*. 1997;34:805-12.
4. Mockton G, Hoskin V, Warren S. Prevalence and incidence of muscular dystrophy in Alberta, Canada. *Clin Genet*. 1982; 21:19-24.

5. Thrush PT, Allen HD, Viollet L, Mendell JR. Re-examination of the electrocardiogram in boys with Duchenne muscular dystrophy and correlation with its dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2009;103: 262-5.
6. Gilroy J, Cahalan JL, Berman R, Newman M. Cardiac and pulmonary complications in Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation.* 1963;27:484-93.
7. Takami Y, Takeshima Y, Awano H, Okizuka Y, Yagi M, Matsuo M. High incidence of electrocardiogram abnormalities in young patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Neurol.* 2008;39: 399-403.
8. Sanyal SK, Johnson WW, Thapar MK, Pitner SE. An ultrastructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation.* 1978; 57:1122-9.
9. Frankel KA, Rosser RJ. The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. *Human Pathol.* 1976;7: 375-86.
10. Garson Jr A. The electrocardiogram in infants and children: a systematic approach. Philadelphia: Lea & Feibiger; 1983.
11. Sultan A, Fayaz M. Prevalence of cardiomyopathy in Duchenne and Becker's muscular dystrophy. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2008;20(2):7-13.
12. Gulati S, Saxena A, Kumar V, Kalra V. Duchenne muscular dystrophy: prevalence and patterns of cardiac involvement. *Indian J Pediatr.* 2005; 72(5):389-93.
13. Sluka C. The electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy. *Circulation.* 1968;38:933-40.
14. Corrado G, Lissoni A, Beretta S, Terenghi L, Tadeo G, Foglia-Manzillo G, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol.* 2002;89:838-41.
15. Kirchmann C, Kececioğlu D, Korinthenberg R, Dittrich S. Echocardiographic and electrocardiographic findings of cardiomyopathy in Duchenne and Becker-Kiener muscular dystrophies. *Pediatr Cardiol.* 2005;26:66-72.