

SÍNDROME DE BARTH

QUÈ ÉS LA SÍNDROME DE BARTH?

La **síndrome de Barth, defecte de TAZ o 3-MGA-uria tipus II** és una malaltia multisistèmica, **d'herència recessiva lligada al cromosoma X**, descrita per primera vegada pel Dr. Peter Barth (1983) en una àmplia família holandesa.

La seva prevalença s'estima en 1/300.000- 1/400.000 nascuts vius.

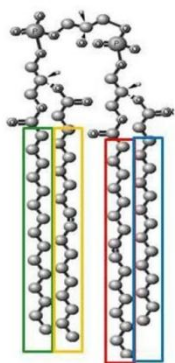
Està causada per **mutacions en el gen TAZ**, que codifica a la proteïna enzimàtica **tafazzina**.

Les membranes són fonamentals en la distribució en compartiments de la cèl·lula. Els mitocondris, en concret, tenen una doble membrana, en la qual es poden trobar fosfolípids i proteïnes ancorades.

QUÈ ÉS LA TAFAZZINA?

La **tafazzina** és una aciltransferasa que catalitza la remodelació del fosfolípid anomenat **cardiolipina** situat a la membrana interna del mitocondri.

Cardiolipina



Tafazzina ▲

Membrana interna



Membrana externa

La cardiolipina intervé en l'acoblament correcte del complex ATP sintasa de la cadena de transport electrònic. La cadena de transport electrònic és essencial per a la generació d'energia per la cèl·lula i té lloc en aquesta membrana interna del mitocondri.

L'alteració del remodelat de cardiolipina s'ha demostrat que afecta l'organització i estructura de la membrana.

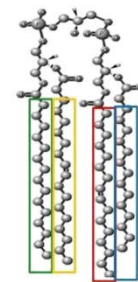
Funcions de la cardiolipina

Optimització de la producció d'energia mitocondrial

Estabilització dels complexos de la cadena respiratòria

Integritat cel·lular

Envelliment i apoptosi



Import de proteïnes mitocondrials

Control de proteïnes ETC

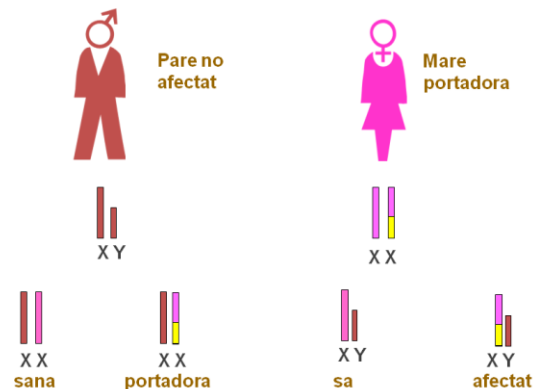
Funció vacuolar

Divisió cel·lular

COM S'HERETA LA SÍNDROME DE BARTH?

El **gen TAZ** està localitzat en el cromosoma X, de manera que l'**herència està lligada al cromosoma X**. Si la mare és portadora d'una mutació en el gen **TAZ**, pot o no patir els efectes de la deficiència enzimàtica.

Herència lligada al sexe



Si transmet la mutació al seu fill, passant-li el seu cromosoma X mutat, aquest patirà la malaltia, ja que només té un cromosoma X i aquest conté un gen **TAZ** mutat.

Si ho transmet a una filla, que té dos cromosomes X, aquesta es convertirà en **portadora**, capaç de transmetre el gen mutat.

És a dir, el 50% de les seves filles seran portadores i el 50% dels seus fills estaran afectats de deficiència de TAZ.

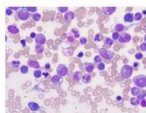
QUINES SÓN LES MANIFESTACIONS CLÍNIQUES DE LA SÍNDROME DE BARTH?

Es presenta entre el naixement i l'edat adulta amb cardiomiopatia (afectació del múscul del cor), neutropènia (disminució del nombre de leucòcits), miopatia esquelètica (afectació dels músculs voluntaris), retard del creixement i elevada excreció d'àcid 3-MGA.

Manifestacions clíniques de la síndrome de Barth



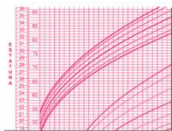
cardiomiopatia dilatada



neutropènia



3-MGA-uria



fallada de creixement



miopatia

La **cardiomiopatia** és un dels símptomes principals i la mostren el 70% dels pacients ja en el primer any de vida i els altres abans dels 5 anys. Es tracta, en general de miocardiopatia dilatada (dilatació i pèrdua de força del múscul del cor) i pot anar acompanyada de fibroelastosi endocàrdica (alteració en l'estructura i composició del múscul del cor que sol ser seqüela de l'anterior i es veu a nivell de l'ecografia). La progressió de la miocardiopatia és variable, podent establir-se, però en general, és progressiva, i fins i tot pot caldre el trasplantament cardíac.

La **neutropènia** és una troballa permanent o intermitent en el 90% dels pacients. Pot ser greu, crònica o cíclica, però en general és intermitent i impredecible.

La **miopatia esquelètica** és freqüent i molts nens tenen retard motor. La debilitat muscular és major a nivell proximal (prop de les espatlles i els malucs) i no progressiva en la infància, de manera que els nens poden caminar però corren o juguen a la pilota amb dificultat.

La majoria de pacients tenen **fallada de creixement** probablement per dificultats en l'alimentació, diarrea, la mateixa cardiopatia i infeccions recurrents.

Molts nens mostren **trets dismòrfics** (front ampli, cara rodona amb la barbata prominent i les galtes plenes amb aspecte de querubí, grans orelles i ulls enfonsats) més evidents en la infància. Presenten més certes dificultats cognitives.

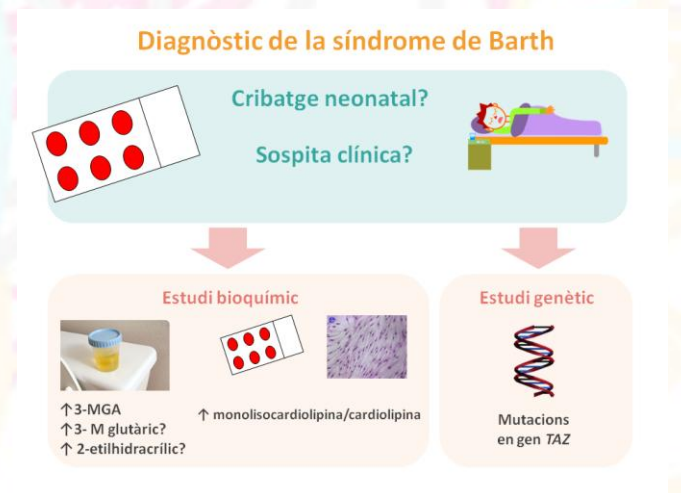
No s'observa correlació entre el fenotip (forma clínica) i el genotip (mutació) i hi ha fenotips variables entre nens dins d'una mateixa família.

La síndrome de Barth s'ha descrit com a causa de mort fetal recurrent en homes.

COM ES DIAGNOSTICA LA SÍNDROME DE BARTH?

Es diagnostica la base a la clínica i la bioquímica, per la tríada de miocardiopatia, neutropènia i 3-MGA-uria, detectable en el cribratge neonatal ampliat.

L'excreció de 3-MGA és variable i pot ser intermitent, no estant relacionada amb la gravetat del curs clínic de la malaltia. S'acompanya de vegades dels àcids 3-metilglutàric i 2-etilhidràcrilic. No obstant això, s'han descrit pacients amb excreció normal de 3-MGA.



S'ha assenyalat la presència de acidèmia làctica, hipoglucèmia (glucosa baixa en sang) i hiperamonèmia en el període neonatal i en lactants. Alguns pacients tenen baixos nivells de carnitina total.

El colesterol total acostuma a estar moderadament disminuït, així com també la fracció de baixa densitat.

El perfil cel·lular de cardiolipina és anormal, mostrant un augment important de la relació monolisocardiolipina / cardiolipina. Aquesta relació alterada és potser el mètode més ràpid i sensible de diagnòstic, podent aplicar-se a cèl·lules, teixits i fins i tot mostres de sang seca.

El diagnòstic primerenc és molt important per al bon pronòstic. L'estudi mutacional del gen *TAZ* confirma la malaltia i permet el consell genètic familiar i el diagnòstic prenatal.

COM ES TRACTA LA SÍNDROME DE BARTH?

El tractament clàssic de la insuficiència cardíaca ha inclòs l'ús d'inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina, betabloquejants, digoxina i diürètics, encara que no hi ha estudis publicats que analitzin l'eficàcia d'aquestes teràpies. El 14% dels pacients del Registre de la Barth Syndrome Foundation han requerit un trasplantament cardíac.

La majoria dels pacients, fins i tot aquells en que la nutrició és totalment adequada, mostren una disminució de la velocitat de creixement durant els dos primers anys. Es poden utilitzar suplementes de farina de blat de moro (maicena) a l'hora de dormir per a proporcionar una font alternativa de glucosa i així limitar el grau de pèrdua de massa muscular que resulta d'una nit de dejuni.

Els pacients amb neutropènia simptomàtica (que els produeix infeccions de repetició) generalment es tracten amb una combinació de factor estimulant de granulòcits subcutània i antibiòtics profilàctics. Molts pacients mostren evident millora simptomàtica (prevenció de les úlceres aftoses i dolor a les genives, reducció de les infeccions bacterianes). Els antibiòtics profilàctics s'usen amb freqüència per reduir el risc d'infeccions greus, especialment en els nens que tenen neutropènia intermitent.

Pel que fa als suplementes, el valor de l'àcid pantotènic no s'ha provat i alguns pacients que han estat suplementats amb L-carnitina han empitjorat poc després de la seva introducció, de manera que el valor de la suplementació no està demostrat.

A més de la intervenció mèdica i quirúrgica, el tractament dels pacients amb síndrome de Barth inclou la teràpia de suport amb altres especialistes com fisioterapeutes i terapeutes ocupacionals, logopedes, psicòlegs i educadors especials. Els pacients amb aquesta malaltia complexa, per tant, estan més ben gestionats per un equip multidisciplinari dins d'unitats especialitzades.

No obstant això, el pronòstic de la síndrome de Barth de diagnòstic precoç i tractament proactiu ha millorat molt en els últims temps i especialment la qualitat de vida dels pacients que el pateixen.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona

Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Tots els drets reservats.