

SÍNDROME DE BARTH

¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE BARTH?

El **síndrome de Barth, defecto de TAZ o 3-MGA-uria tipo II** es una enfermedad multisistémica, de herencia recesiva ligada al cromosoma X, descrita por primera vez por el Dr. Peter Barth (1983) en una amplia familia holandesa. Su prevalencia se estima en 1/300.000-1/400.000 nacidos vivos.

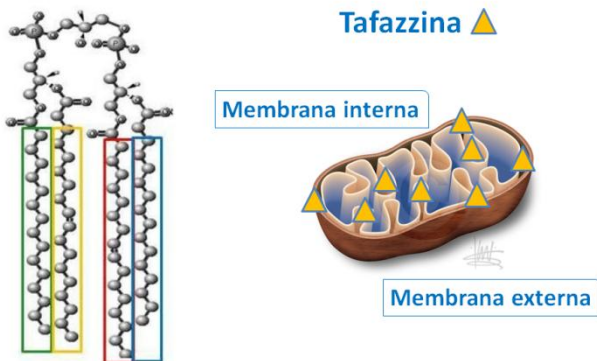
Está causada por mutaciones en el **gen TAZ**, que codifica a la proteína enzimática **tafazzina**.

Las membranas son fundamentales en la distribución en compartimentos de la célula. Las mitocondrias, en concreto, tienen una doble membrana, en la que se pueden encontrar fosfolípidos y proteínas ancladas.

¿QUÉ ES LA TFAZZINA?

La **tafazzina** es una aciltransferasa que cataliza la remodelación del fosfolípido llamado **cardiolipina** situado en la membrana interna de la mitocondria.

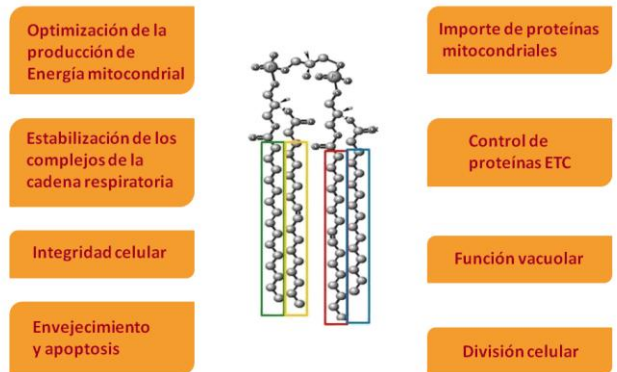
Cardiolipina



La cardiolipina interviene en el ensamblaje correcto del complejo ATP sintasa de la cadena de transporte electrónico. La cadena de transporte electrónico es esencial para la generación de energía para la célula y tiene lugar en esta membrana interna de la mitocondria.

La alteración del remodelado de cardiolipina se ha demostrado que afecta a la organización y estructura de la membrana mitocondrial interna, estando implicada en la apoptosis (muerte programada) mitocondrial.

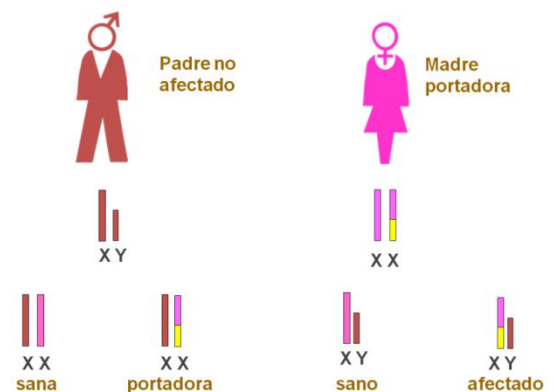
Funciones de la cardiolipina



¿CÓMO SE HEREDA EL SÍNDROME DE BARTH?

El gen TAZ está localizado en el cromosoma X, por lo que **la herencia está ligada al cromosoma X**. Si la madre es portadora de una mutación en el gen TAZ, puede o no sufrir los efectos de la deficiencia enzimática.

Herencia ligada al sexo



Si transmite la mutación a su hijo, pasándole su cromosoma X mutado, éste sufrirá la enfermedad, ya que solo posee un cromosoma X y éste contiene un gen TAZ mutado.

Si lo transmite a una hija, que posee dos cromosomas X, ésta se convertirá en **portadora**, capaz de transmitir el gen mutado. Es decir, el 50% de sus hijas serán portadoras y el 50% de sus hijos estarán afectados de deficiencia de TAZ.

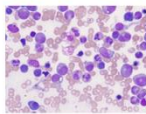
¿CUÁLES SON LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE BARTH?

Se presenta entre el nacimiento y la edad adulta con cardiomiopatía (afectación del músculo del corazón), neutropenia (disminución del número de leucocitos), miopatía esquelética (afectación de los músculos voluntarios), retraso del crecimiento y elevada excreción de ácido 3-MGA.

Manifestaciones clínicas del síndrome de Barth



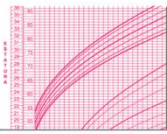
cardiomiopatía dilatada



neutropenia



3-MGA-uria



fallo de crecimiento



miopatía

La **cardiomiopatía** es uno de los síntomas principales y la muestran el 70% de los pacientes ya en el primer año de vida y los demás antes de los 5 años. Se trata, en general de miocardiopatía dilatada (dilatación y pérdida de fuerza del músculo del corazón) y puede ir acompañada de fibroelastosis endocárdica (alteración en la estructura y composición del músculo del corazón que suele ser secuela de lo anterior y se ve a nivel de la ecografía). La progresión de la miocardiopatía es variable, pudiendo estabilizarse, pero en general, es progresiva, pudiendo incluso requerir el trasplante cardiaco.

La **neutropenia** es un hallazgo permanente o intermitente en el 90% de los pacientes. Puede ser grave, crónica o cíclica, pero en general es intermitente e impredecible.

La **miopatía esquelética** es frecuente y muchos niños tienen retraso motor. La debilidad muscular es mayor a nivel proximal (cerca de los hombros y las caderas) y no progresiva en la infancia, de forma que los niños pueden andar pero corren o juegan a la pelota con dificultad.

La mayoría de pacientes tienen **fallo de crecimiento** probablemente por dificultades en la alimentación, diarrea, la propia cardiopatía e infecciones recurrentes.

Muchos niños muestran **rasgos dismórficos** (frente amplia, cara redonda con la barbilla prominente y las mejillas llenas con aspecto de querubín, grandes orejas y

ojos hundidos) más evidentes en la infancia. Presentan además ciertas dificultades cognitivas.

No se observa correlación entre el fenotipo (forma clínica) y el genotipo (mutación) y existen fenotipos variables entre varones dentro de una misma familia.

El síndrome de Barth se ha descrito como causa de muerte fetal recurrente en varones.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA EL SÍNDROME DE BARTH?

Se diagnostica en base a la clínica y la bioquímica, por la triada de miocardiopatía, neutropenia y 3-MGA-uria, detectable en el cribado neonatal ampliado.

La excreción de 3-MGA es variable y puede ser intermitente, no estando relacionada con la gravedad del curso clínico de la enfermedad. Se acompaña a veces de los ácidos 3-metilglutárico y 2-etilhidracrílico. No obstante, se han descrito pacientes con excreción normal de 3-MGA.

Diagnóstico del síndrome de Barth



Se ha señalado la presencia de acidemia láctica, hipoglucemia (glucosa baja en sangre) e hiperamonemia en el período neonatal y en lactantes. Algunos pacientes tienen bajos niveles de carnitina total.

El colesterol total acostumbra a estar moderadamente disminuido, así como también la fracción de baja densidad.

El perfil celular de cardiolipina es anormal, mostrando un aumento importante de la relación monolisocardiopina/cardiolipina. Esta relación alterada es quizá el método más rápido y sensible de diagnóstico, pudiendo aplicarse a células, tejidos e incluso muestras de sangre seca.

El diagnóstico temprano es muy importante para el buen pronóstico. El estudio mutacional del gen *TAZ* confirma

la enfermedad y permite el consejo genético familiar y el diagnóstico prenatal.

¿CÓMO SE TRATA EL SÍNDROME DE BARTH?

El tratamiento clásico de la insuficiencia cardíaca ha incluido el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes, digoxina y diuréticos, aunque no hay estudios publicados que analicen la eficacia de estas terapias. El 14% de los pacientes del Registro de la Barth Syndrome Foundation ha requerido un trasplante cardíaco.

La mayoría de los pacientes, incluso aquéllos cuya nutrición es totalmente adecuada, muestran una disminución de la velocidad de crecimiento durante los dos primeros años. Pueden usarse suplementos de harina de maíz (maicena) a la hora de dormir para proporcionar una fuente alternativa de glucosa y así limitar el grado de pérdida de masa muscular que resulta de una noche de ayuno.

Los pacientes con neutropenia sintomática (que les produce infecciones de repetición) generalmente se tratan con una combinación de factor estimulante de granulocitos subcutánea y antibióticos profilácticos. Muchos pacientes muestran evidente mejoría sintomática (prevención de las úlceras aftosas y dolor en las encías, reducción de las infecciones bacterianas). Los antibióticos profilácticos se usan con frecuencia para reducir el riesgo de infecciones graves, especialmente en los niños que tienen neutropenia intermitente.

En cuanto a los suplementos, el valor del ácido pantoténico no se ha probado y algunos pacientes que han sido suplementados con L-carnitina han empeorado poco después de la introducción de la misma, por lo que el valor de la suplementación no está demostrado.

Además de la intervención médica y quirúrgica, el manejo de los pacientes con síndrome de Barth incluye la terapia de soporte con otros especialistas como fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales, logopedas, psicólogos y educadores especiales. Los pacientes con esta enfermedad compleja, por lo tanto, están mejor gestionados por un equipo multidisciplinario dentro de unidades especializadas.

No obstante, el pronóstico del síndrome de Barth de diagnóstico precoz y tratamiento proactivo ha mejorado mucho en los últimos tiempos y especialmente la calidad de vida de los pacientes que lo padecen.



Passeig Sant Joan de Déu, 2
08950 Esplugues de Llobregat
Barcelona, España
Tel: +34 93 203 39 59

www.hsjdbcn.org / www.guiametabolica.org

© Hospital Sant Joan de Déu. Todos los derechos reservados.