

Miocardopatía no compactada: una entidad genética y clínicamente heterogénea

Non-Compaction Cardiomyopathy: A Genetically and Clinically Heterogeneous Disorder

GASTÓN A. RODRÍGUEZ GRANILLO¹

Popularmente conocida como miocardopatía no compactada (MNC), la ausencia de compactación aislada del ventrículo izquierdo o miocardopatía esponjiforme es una miocardopatía no clasificada cuya etiología reside en la interrupción del proceso de compactación durante la embriogénesis endomiocárdica que ocurre entre las semanas 5 y 8 de la vida fetal; caracterizado por la pérdida de espacios intertrabeculares de aspecto sinusoidal del miocardio embrionario, transformándose gradualmente en capilares dentro de la circulación coronaria. La característica predominante incluye trabeculaciones prominentes típicamente localizadas en los segmentos apicales y laterales del ventrículo izquierdo, con recesos intertrabeculares profundos.

La MNC es una miocardopatía familiar predominantemente de herencia autosómica dominante y pueden identificarse familiares afectados en un 50% de los casos. (1, 2) En contraste, la MNC observada en pacientes con mutaciones del gen G4.5, que se relaciona con la función mitocondrial, presenta herencia ligada al sexo. Este tipo de mutación se observa en pacientes con el síndrome de Barth, que se caracteriza por ausencia de compactación, insuficiencia cardíaca neonatal, neutropenia y miopatía. (3-5)

La MNC es genéticamente heterogénea y se asocia con al menos cinco genes (G4.5/TAZ, alfa-distrobrevina, Cypher/ZASP, lamina A/C y TPM1) y un *locus* genético (11-15).

Esta heterogeneidad genética hace del *screening* de familiares mediante estudios genéticos, de por sí de escasa disponibilidad en nuestro medio, una estrategia sumamente costosa y con rédito diagnóstico limitado. (3) Sin embargo, es posible que en el futuro se puedan utilizar pruebas genéticas que permitan mejorar la estratificación de riesgo en pacientes con diagnóstico de MNC, identificando a aquellos con mayor probabilidad de evolucionar a disfunción ventricular.

Actualmente, los estudios por imágenes se presentan como una estrategia diagnóstica más eficaz para la pesquisa familiar, si bien tienen algunas limitaciones. El diagnóstico ecocardiográfico de MNC es controversial, con escasa concordancia entre las tres definiciones ecocardiográficas de MNC. (6) Dicho estudio concluyó

paradójicamente que los criterios ecocardiográficos actuales son demasiado sensibles, lo que da por resultado un sobrediagnóstico de MNC por este método, pero que podría existir un gran número de pacientes con miocardopatía dilatada con MNC subyacente no identificado. (6)

Prueba de las dificultades del método fue la exclusión de un delantero ghanés de la Bundesliga, a quien se le rescindió el contrato con su equipo ante el diagnóstico equivocado de MNC (falso tendón) y consecuentemente fue deportado debido a la pérdida de la visa. De regreso en su país natal, ecocardiogramas adicionales y una resonancia magnética cardíaca (RMC) confirmaron la ausencia de MNC; posteriormente se desempeñó con normalidad durante el Mundial de Sudáfrica. (7) En este número de la *Revista*, Deviggiano y colaboradores (8) presentan una serie de 20 pacientes con diagnóstico de MNC mediante RMC. En concordancia con estos antecedentes, el ecocardiograma previo reconoció la MNC en apenas el 28% de los casos.

La RMC es actualmente el estándar de referencia para la evaluación de volúmenes y masa ventricular y, a diferencia de la ecocardiografía, carece de limitaciones de ventana, por lo que permite evaluar los segmentos apicales con gran precisión. Esta modalidad representa una estrategia diagnóstica precisa, reproducible y no ionizante, que hace posible no sólo el seguimiento de los pacientes con MNC, sino también el *screening* de familiares de individuos afectados.

Sin embargo, la gran resolución espacial del método puede ocasionalmente identificar hipertrabeculación en individuos sanos. (7) Por lo tanto, la pregunta que uno debe formularse ante el hallazgo de no compactación miocárdica es si la hipertrabeculación catalogada como MNC se atribuye indiscutiblemente a una alteración genética específica, a una expresión fenotípica particular que se manifiesta en distintas enfermedades o simplemente a una variante anatómica.

En cuanto a la historia natural, si bien las primeras publicaciones la asociaron con un mal pronóstico, con alta probabilidad de progresión a insuficiencia cardíaca, eventos tromboembólicos y arritmias, posteriormente se demostró que existe un gran número de pacientes

¹ Departamento de Cardioimágenes - Sanatorio Otamendi
Clínica La Sagrada Familia
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

asintomáticos en quienes se hace diagnóstico de MNC como hallazgo de estudios de ecocardiografía, RMC o tomografía computarizada multidetector cardíaca. (2, 9, 10)

El trabajo de Deviggiano y colaboradores, en concordancia con comunicaciones anteriores, demuestra una gran variabilidad en la evolución clínica de la enfermedad, donde la mitad de los pacientes se encontraban asintomáticos, mientras que el 10% presentaban antecedentes familiares de muerte súbita.

Esta variabilidad en la historia natural de la MNC podría explicarse por la gran heterogeneidad genética, desde la forma aislada hasta inmunodeficiencias complejas. Las miopatías con compromiso miocárdico, como el síndrome de Barth, la distrofia muscular de Emery-Dreifuss y la miopatía miotubular, así como la ausencia aislada de compactación miocárdica, pueden eventualmente llevar a fibrosis endomiocárdica, lo cual podría explicar la aparición tardía de la disfunción ventricular izquierda en pacientes con MNC. (4, 5) De forma similar, en los pacientes con déficit de la lectina ligadora de manosa, en quienes se puede observar MNC, es común el hallazgo de calcificaciones y fibrosis endocárdicas, si bien se desconoce aún si existe relación entre la fibrosis y este tipo de inmunodeficiencia del complemento, o si la fibrosis se encuentra más asociada con la hipertrabeculación miocárdica. (11)

Una vez sintomáticos y con el desarrollo de dilatación de cavidades y/o disfunción sistólica, la evolución de los pacientes es desfavorable. En un estudio ecocardiográfico con seguimiento a 6 años de 17 pacientes sintomáticos con MNC se observó una mortalidad del 47% y necesidad de trasplante en el 12% de los casos. (12) Otro estudio que incluyó 34 pacientes sintomáticos con disfunción sistólica demostró una tendencia similar tras un seguimiento de 44 meses, incluyendo una mortalidad del 35%, necesidad de trasplante en el 12%, y colocación de cardiodesfibriladores implantables en el 12%. (13)

Es importante destacar que es recomendable la evaluación neurológica en pacientes con MNC, ya que la mayoría presenta trastornos neuromusculares, ya sean específicos o de etiología desconocida. (14)

Desde un punto de vista técnico pero no menos importante, considero apropiado aclarar que para evitar el sobrediagnóstico de la MNC, la medición de la relación entre miocardio no compacto (NC) y miocardio compacto (C) debe hacerse en el sector más trabeculado, preferentemente a nivel lateral, siempre y cuando la localización no sea muy apical, no sólo porque los segmentos apicales son típicamente trabeculados, sino porque el miocardio compacto en dicha región suele ser muy delgado, lo que favorece el diagnóstico de MNC incluso en individuos sanos al utilizarse la relación miocardio NC/C.

Si se toma en cuenta que en el trabajo de Deviggiano y colaboradores el espesor medio del miocardio compacto fue de sólo 3,6 mm, la presencia de trabé-

culas de apenas 8,3 mm haría el diagnóstico de MNC. De hecho, en el trabajo germinal de Petersen, el 91% de los voluntarios sanos presentaron miocardio NC en los segmentos apicales, el 100% presentaron miocardio NC en el segmento 17 (ápex) y el 78% en segmentos medioventriculares. (15) En ese trabajo se encontró un número mayor de segmentos involucrados, así como una relación NC/C un 60% mayor en los pacientes con diagnóstico de MNC que en los voluntarios sanos y en pacientes con otro tipo de miocardiopatías.

A diferencia de la estrategia más comúnmente aceptada de realizar las mediciones en el eje largo, Deviggiano y colaboradores realizaron el diagnóstico utilizando el eje corto con el propósito de cuantificar la masa de miocardio trabeculado del ventrículo izquierdo, como describieran recientemente Jacquier y colaboradores. (16) La asociación entre diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) y la masa trabecular es esperable incluso en individuos sanos, mientras que no se encontró una asociación entre DDVI y la relación NC/C. Se detectó realce tardío en el 28% de los pacientes, posiblemente atribuible a fibrosis endocárdica, si bien no se describe el patrón. Sería interesante evaluar prospectivamente a estos pacientes para determinar si presentan mayor probabilidad de evolucionar a disfunción sistólica.

Del interesante trabajo de Deviggiano y de otros que lo precedieron surge que, lamentablemente, no se han reconocido aún parámetros imagenológicos que permitan discriminar a pacientes con mayor probabilidad de evolucionar a disfunción ventricular. Por lo tanto, es fundamental la conducción de estudios prospectivos a gran escala que nos permitan conocer la historia natural de pacientes asintomáticos con MNC.

Se conoce poco de la MNC, una entidad genética y clínicamente heterogénea que probablemente no deba considerarse como una enfermedad *per se*, sino como una manifestación fenotípica que se observa en un amplio espectro de enfermedades con pronóstico distinto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2005;26:187-92.
2. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:233-40.
3. Robin NH, Tabereaux PB, Benza R, Korf BR. Genetic testing in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:727-37.
4. Kalavakunta JK, Tokala H, Gosavi A, Gupta V. Left ventricular non-compaction and myocardial fibrosis: a case report. *Int Arch Med* 2010;3:20.
5. Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, Haneda N, Uese K, Miyawaki T, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation* 2001;103:1256-63.
6. Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, Adeyemi B, Jackson G, McKenna WJ, et al. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J* 2008;29:89-95.

7. Stollberger C, Finsterer J. A diagnostic dilemma in non-compaction, resulting in near expulsion from the football world cup. *Eur J Echocardiogr* 2010 Sep 28 [Epub ahead of print].
8. Deviggiano A, Carrascosa P, Capuñay C, Deschle H, Lewkowicz JM, Tajer CD y col. Evaluación de la miocardiopatía no compactada con resonancia magnética cardíaca en pacientes con función sistólica del ventrículo izquierdo conservada y disminuida. *Rev Argent Cardiol* 2011;79:218-25.
9. Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:91-100.
10. Engberding R, Yelbuz TM, Breithardt G. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium- a review of the literature two decades after the initial case description. *Clin Res Cardiol* 2007;96:481-8.
11. Karner J, Keller H, Stollberger C, Feichtinger H, Finsterer J. Deficiency of mannose-binding lectin, myopathy, calcified endomyocardial fibrosis, and left ventricular noncompaction. *Heart Lung* 2008;37:476-8.
12. Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997;72:26-31.
13. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:493-500.
14. Stollberger C, Blazek G, Winkler-Dworak M, Finsterer J. [Sex differences in left ventricular noncompaction in patients with and without neuromuscular disorders]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:130-6.
15. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, Watkins H, Neubauer S. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:101-5.
16. Jacquier A, Thuny F, Jop B, Giorgi R, Cohen F, Gaubert JY, et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2010;31:1098-104.