

Miocardiopatía no compactada: una enfermedad en busca de criterios

Lorenzo Monserrat Iglesias

Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

Stöllberger et al¹, en el artículo que se publica en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, analizan la relación entre sexo y características clínicas y morfológicas en una de las series más amplias de la literatura de pacientes con miocardiopatía no compactada. En un período de 10 años, a partir de 36.933 ecocardiogramas transtorácicos, identificaron a 100 pacientes que cumplían los criterios diagnósticos preestablecidos. La frecuencia de diagnóstico de ausencia de compactación en ese laboratorio sería de 2,7 cada 1.000 estudios (que no podemos considerar equivalente a la prevalencia de la enfermedad en pacientes remitidos a ecocardiografía en caso de que se incluyan estudios repetidos en un mismo individuo). Un 70% de los casos identificados eran varones, cifra que es similar a la encontrada en otros estudios. Los hallazgos fundamentales son una mayor frecuencia de la enfermedad en varones y una mayor extensión de la hipertrabeculación en mujeres. A partir de esta observación, plantean una serie de hipótesis que podrían explicar la mayor frecuencia de la enfermedad en los varones: *a)* que existan formas con herencia ligada al cromosoma X; *b)* que haya más muertes en mujeres en fases precoces de la enfermedad y que los varones desarrollen más formas adquiridas; *c)* que haya más remisiones en las mujeres, y *d)* que haya un sesgo de selección por una menor indicación de ecocardiografías en las mujeres con insuficiencia cardíaca¹. Aunque todas estas hipótesis son válidas, existe otra opción que hay que considerar seriamente: es posible que los criterios diagnósticos utilizados no sean adecuados o que no lo sean para ambos sexos.

Algo así ocurre en la miocardiopatía hipertrófica. A pesar de ser una enfermedad de causa genética con he-

rencia de tipo autosómico dominante, prácticamente en todas las series hay un predominio de varones, que representan aproximadamente el 60-70% de los casos. Sin embargo, las mujeres con miocardiopatía hipertrófica tienen más síntomas que los varones². El problema en la miocardiopatía hipertrófica estriba en que, con los criterios diagnósticos habituales (grosor parietal > 15 mm en ausencia de causa que lo justifique), es más fácil diagnosticar la enfermedad en los varones. Un mismo grosor parietal en una mujer representa un mayor grado de hipertrofia, pero el uso de medidas indexadas, que podría corregir en parte este sesgo de selección, no es una práctica habitual. En el caso de que no haya compactación, los criterios utilizados no incluyen un valor absoluto preciso para el espesor de la pared o el tamaño de la trabécula. Se basan en la apreciación subjetiva de la existencia de trabéculas prominentes y en la relación entre zona trabeculada y zona compacta. Pero es evidente que cuanto mayor sea el valor absoluto de estas medidas de grosor más aparente será la hipertrabeculación, y hay relación directa entre superficie corporal y grosor parietal, que suelen ser mayores en los varones.

Stöllberger et al realizan el diagnóstico de ausencia de compactación a partir de los criterios diagnósticos ecocardiográficos del grupo de Jenni³: *a)* más de 3 trabéculas que sobresalen de la pared ventricular izquierda apicales a los músculos papilares, visibles en un mismo plano ecocardiográfico; *b)* espacios intertrabeculares perfundidos desde la cavidad ventricular (según Doppler color), y *c)* relación > 2 entre capa sin compactar y capa compactada en el segmento con mayor hipertrabeculación en telesístole. También especifican que hay que diferenciar las trabeculaciones de falsos tendones y bandas aberrantes (estos últimos van de pared lateral a septo y/o tienen consistencia y aspecto diferentes que el miocardio). Otros autores han utilizado unos criterios similares, pero utilizando la medida de la zona compacta y la zona trabeculada en telediástole, con una relación > 2 entre grosor total (zona compacta y no compacta) y capa compactada⁴. En otros casos se ha utilizado para el diagnóstico la combinación de ambos criterios^{5,6}. Empleando resonancia magnética, se ha señalado que el criterio más

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 130-6

Correspondencia: Dr. L. Monserrat Iglesias.
Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
As Xubias, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: lorenzo_monserrat@canalejo.org

Full English text available from: www.revespcardiol.org

adecuado sería una relación entre zona no compacta y zona compacta $> 2,3^7$.

Como en otras ocasiones, nos encontramos con el problema de criterios más o menos arbitrarios para establecer un diagnóstico. ¿Cuándo se considera que las trabéculas son anormales; a partir de qué grosor? ¿Debemos considerar el sexo, la raza u otros factores a la hora de hacer el diagnóstico? ¿En qué se basan estos criterios? ¿Cuál es el estándar que ha de servir de base para definir los criterios diagnósticos? Finalmente, hemos de plantear una cuestión clave: ¿la miocardiopatía no compactada es una única enfermedad o se trata de una expresión morfológica que aparece en diferentes enfermedades?

Al igual que ocurrió en la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía no compactada ha recibido múltiples denominaciones que reflejan diferentes concepciones de la entidad. El término actualmente más aceptado en inglés es: «falta de compactación del ventrículo izquierdo» (*left ventricular non-compactation*) o «falta de compactación aislada del ventrículo izquierdo» (*isolated left ventricular non-compactation*). Esta nomenclatura refleja el concepto de que la enfermedad se debería a una interrupción del proceso embrionario de compactación del miocardio, que se produce entre la quinta y la octava semana de gestación. Este proceso se caracteriza por la progresiva desaparición de espacios intertrabeculares de aspecto sinusoidal del miocardio embrionario, que se transforman en capilares dentro de la circulación coronaria. Se desarrolla desde epicardio a endocardio, desde la base al ápex y el septo a la pared lateral, lo que explicaría las localizaciones más frecuentes del miocardio no compactado. Las descripciones iniciales de la ausencia de compactación se realizaron en pacientes con cardiopatías congénitas, como cardiopatías cianóticas, obstrucciones de los tractos de salida de ambos ventrículos y anomalías coronarias. En la mayoría de esos casos, los sinusoides intertrabeculares, además de comunicarse con la cavidad ventricular, permanecen comunicados con la circulación coronaria, y se ha propuesto la hipótesis de que, en ciertos casos, el aumento de presión en el ventrículo izquierdo embrionario a consecuencia de la cardiopatía congénita bloquearía el proceso de compactación^{3,4,8}. El término «falta de compactación aislada» fue acuñado por Chin et al⁴ en 1990 al describir en 8 pacientes la morfología no compactada sin otras alteraciones cardíacas asociadas y sin comunicación entre los espacios intertrabeculares. A partir de esa descripción se han sucedido publicaciones de casos aislados y series de pacientes con esta enfermedad. Algunos autores prefieren llamarla «miocardiopatía espongiiforme», denominación que evita asumir que la causa del problema sea la detención del proceso de compactación miocárdica⁹.

En los últimos años, la enfermedad se ha hecho cada vez más popular. La mejora en la calidad de los equi-

pos de ecocardiografía, el uso de medios de contraste y la resonancia magnética cardíaca han permitido una visualización más clara de la zona apical del ventrículo izquierdo. Donde antes la resolución de los equipos sólo permitía apreciar engrosamiento parietal apical o no se veía nada, ahora podemos ver trabéculas e invaginaciones más o menos prominentes. En muchos casos, el especialista no está seguro de si esta hipertrabeculación es patológica o es una variante normal. Esta situación es más frecuente en individuos de raza negra, y grados de hipertrabeculación que se puede considerar patológicos en blancos parecen ser relativamente frecuentes en los negros¹⁰. Hemos visto algún caso de hipertrabeculación muy marcada en deportistas de competición de alto nivel (observaciones no publicadas). En otros casos, la hipertrabeculación aparece asociada a hipertrofia ventricular izquierda, que puede cumplir criterios de miocardiopatía hipertrófica^{6,11,12}. En estos casos muchos autores prefieren utilizar el término «hipertrabeculación del ventrículo izquierdo», que implica en cierto modo que no está claro que se trate de una entidad clínica independiente. De este modo, a partir de la utilización de criterios diagnósticos basados en aspectos morfológicos, hemos llegado a una situación de confusión e incertidumbre en el concepto y el diagnóstico de esta enfermedad.

La miocardiopatía no compactada como enfermedad de presentación familiar y de causa genética

Al igual que otras miocardiopatías primarias (hipertrófica, dilatada, restrictiva y displasia arritmogénica de ventrículo derecho), la miocardiopatía no compactada es frecuentemente una enfermedad de presentación familiar^{5,6,8,13}. De hecho, es posible identificar familiares afectados en más de un 50% de los casos. La naturaleza familiar de la enfermedad pasa inadvertida en una gran parte de los casos si no se realiza un estudio sistemático de los familiares. Al igual que ocurre con las demás miocardiopatías, los casos índice incluyen las formas más severas de la enfermedad. Las descripciones iniciales de la miocardiopatía no compactada recogen casos de este tipo, con disfunción sistólica severa e insuficiencia cardíaca avanzada, con una alta tasa de complicaciones y mal pronóstico. Cuando se realiza el estudio sistemático de sus familiares, se identifica a sujetos en fases precoces de la enfermedad y/o con formas más leves, asintomáticos y con mejor pronóstico (al menos a medio plazo)^{5,6}. De nuevo podemos establecer una analogía con lo aprendido en otras miocardiopatías. La miocardiopatía hipertrófica se consideraba inicialmente una entidad rara con elevada incidencia de muerte súbita; pero al conocerla mejor se ha visto que es una enfermedad relativamente frecuente que presenta un pronóstico favorable en la mayor parte de los casos^{5,6}.

Reconocer que la miocardiopatía no compactada es una enfermedad eminentemente familiar ha llevado a la búsqueda de causas genéticas. En un corto lapso se ha podido demostrar que, al igual que ocurre con el resto de las miocardiopatías primarias, la miocardiopatía no compactada también es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista genético. Se han identificado como causa de la enfermedad mutaciones en genes relacionados con la función mitocondrial, como *G4.5*, que codifica la proteína tafazzina, genes relacionados con el citoesqueleto, como el de la alfadistrobrevina o el de la distrofina, genes que codifican proteínas de la línea Z del sarcómero, como *LDB3*, que codifica la proteína Cypher/ZASP, genes de proteínas de la membrana interna nuclear (*LMNA*, que codifica la lamina A/C) e incluso genes que codifican proteínas sarcoméricas como la alfaactina cardiaca y la cadena pesada de la betamiosina^{5,6,8,9,13-17}. Esta heterogeneidad genética explica la variabilidad en los patrones de herencia, la morfología y las alteraciones asociadas a la miocardiopatía no compactada. El gen *G4.5* se encuentra en el cromosoma X, por lo que la enfermedad en estos casos presenta herencia ligada al sexo. Las mutaciones en este gen se han asociado con diversos fenotipos, como el síndrome de Barth (neutropenia recurrente de inicio neonatal, retraso del crecimiento, miocardiopatía dilatada o miocardiopatía no compactada) y miocardiopatía dilatada aislada. Mutaciones en el gen de la distrofina (también ligado al cromosoma X) son causa de distrofias musculares (Duchenne y Becker) y pueden producir miocardiopatía dilatada con miopatía esquelética subclínica, al igual que las mutaciones en la distrobrevina. Las mutaciones en la Cypher/ZASP y en la lamina A/C presentan patrones de herencia de tipo autosómico dominante. Las mutaciones en estos genes se han relacionado con el desarrollo de miocardiopatía dilatada familiar y, en el caso de la lamina A/C, también con el desarrollo de trastornos de conducción, miopatías esqueléticas y otros fenotipos. Los genes de la actina cardiaca y la cadena pesada de la betamiosina se han relacionado con el desarrollo tanto de miocardiopatía hipertrófica como de miocardiopatía dilatada, con herencia de tipo autosómico dominante. No es extraño, pues, que haya casos y familias en los que se aprecian solapamientos entre fenotipos de miocardiopatía no compactada, hipertrófica y/o dilatada^{5,6,8,9,13-17}.

Stöllberger et al señalan que la miocardiopatía no compactada se asocia con una elevada frecuencia de trastornos neuromusculares, que según ellos llegarían a presentarse en hasta un 80% de los casos. Nosotros y otros autores no observamos una frecuencia tan elevada de alteraciones neuromusculares asociadas, pero es indudable que es importante tener en cuenta esta posibilidad. Probablemente la edad y la procedencia de los pacientes estudiados en cada serie condicionen la fre-

cuencia y el tipo de trastornos asociados. La realización sistemática de ecocardiogramas en pacientes con trastornos neuromusculares en un centro que cuente con neurólogos como el profesor Finsterer, interesados en la evaluación cardiológica de estos pacientes, llevará a identificar una mayor proporción de individuos con miocardiopatía no compactada y alteraciones neuromusculares. Este tipo de pacientes puede ser menos frecuente en el laboratorio de ecocardiografía de centros donde estas afecciones tengan menor peso pero que sean referencia para trasplante cardiaco o miocardiopatía hipertrófica, como en nuestro caso. Es indudable que los trastornos neuromusculares frecuentemente formarán parte de la presentación clínica de las miocardiopatías no compactadas secundarias a mutaciones en genes como *G4.5*, distrofina o lamina A/C, que están relacionados con este tipo de trastornos, mientras que serán infrecuentes cuando la falta de compactación sea secundaria a mutaciones en otros genes como el de la actina cardiaca.

No sabemos si todas las formas de miocardiopatía no compactada son de causa genética, pero hay una elevada probabilidad de que sea así. Incluso en las formas aparentemente adquiridas, es posible que el fenotipo de falta de compactación se desarrolle como respuesta a determinados estímulos sólo en individuos genéticamente predispuestos o con una determinada estructura miocárdica. De lo que no cabe duda en la actualidad es de que en muchos casos la enfermedad es secundaria a una alteración genética. En estas situaciones, la identificación de la causa de la enfermedad permite disponer de un nuevo criterio para el diagnóstico: la presencia de la mutación causal. Es inmediato en estos casos usar el diagnóstico genético como estándar para validar los criterios de diagnóstico clínico de la enfermedad. Para poder realizar esto, es necesario que la relación entre la presencia de la mutación y la enfermedad haya sido claramente establecida. También hay que recordar que en muchas ocasiones la presencia de una mutación no es el único factor que determina el desarrollo de la enfermedad y puede haber portadores sanos¹⁷. Estas limitaciones deben ser tenidas en cuenta, pero es indudable la utilidad del diagnóstico genético para la validación de unos criterios diagnósticos que se han establecido arbitrariamente. Como ejemplo, en nuestro grupo, a partir del diagnóstico genético de un caso índice con miocardiopatía no compactada, pudimos comprobar en múltiples portadores de la misma mutación (E101K en el gen de la actina cardiaca) de diferentes familias la variabilidad en la expresión morfológica de la enfermedad. Unos portadores cumplían criterios estrictos de miocardiopatía no compactada. En otros, aunque la morfología del ventrículo era similar, el grado de trabeculación era menor y el diagnóstico no era concluyente. Otros portadores presentaban hipertrófia distal y no era posible identificar claramente

invaginaciones y trabéculas, por lo que su diagnóstico había sido miocardiopatía hipertrófica. En algún caso, había hipertrabeculación e hipertrofia ligera con fenotipo restrictivo. Varios portadores, en diferentes familias, presentaban defectos septales (fundamentalmente del septo interauricular)⁶. En esas familias no hay cuatro o cinco enfermedades distintas. Hay una única enfermedad, con una causa identificable y manifestaciones que son típicas, pero que no aparecen siempre en todos los portadores. La expresión clínica y morfológica es variable en todas las enfermedades, genéticas y adquiridas. En nuestra opinión, es bastante artificial y arbitrario decir que un individuo no tiene miocardiopatía no compactada (o como queramos llamar a la enfermedad en este caso) porque la relación entre zona no compacta y zona compacta en telesístole es de 1,7 en lugar de ser > 2. Los estudios familiares en individuos con miocardiopatía no compactada nos enseñan que los criterios diagnósticos establecidos tienen una sensibilidad limitada y que existen solapamientos entre fenotipos que reciben diferente denominación. Este solapamiento, la heterogeneidad genética de la miocardiopatía no compactada y la variabilidad de patrones de herencia y fenotipos asociados respaldan la opinión de que no se debería considerar la miocardiopatía no compactada una única enfermedad, sino una manifestación morfológica que aparece en diferentes enfermedades que tienen etiologías, clínica, pronóstico y tratamiento óptimo diferentes.

El avance de la medicina moderna se basa en la correcta identificación de las enfermedades, el conocimiento de su historia natural y el descubrimiento de sus causas y mecanismos fisiopatológicos. A partir de este conocimiento, es posible establecer las estrategias de prevención y tratamiento más adecuadas para cada enfermedad. Inicialmente se diagnosticaban y trataban síntomas, después síndromes, y hoy el objetivo del médico debe ser diagnosticar, prevenir y tratar la enfermedad específica del paciente. Un ejemplo claro de este proceso se da en las miocardiopatías. En estas enfermedades, en 50 años, hemos pasado de diagnosticar y tratar en función del síntoma a hacerlo en función del gen o las mutaciones causales. Este proceso se ha producido o se está produciendo en las miocardiopatías hipertrófica, dilatada y restrictiva y en la displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Y el mismo proceso tiene que darse en esta entidad de reciente conocimiento, llamada miocardiopatía por ausencia de compactación del ventrículo izquierdo, miocardiopatía no compactada, miocardiopatía espongiiforme o hipertrabeculación del ventrículo izquierdo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stöllberger C, Blazeck G, Winkler-Dworak M, Finsterer J. Diferencias de sexo en la ausencia de compactación con y sin trastornos neuromusculares. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:2008;61:130-6.
2. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Links MS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:480-7.
3. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer CH, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86:666-71.
4. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium: a study of eight cases. *Circulation*. 1990;82:507-13.
5. Murphy RT, Thaman R, Gimeno-Blanes J, 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.
6. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, Rodríguez I, Dumont C, Cazón L, et al. Mutation in the alpha-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction, and septal defects. *Eur Heart J*. 2007; 28:1953-61.
7. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:101-5.
8. 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.
9. Siles JR, Arizón JM, López A, Mesa D, López F, Ramírez A. Forma aislada de miocardiopatía espongiiforme. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:71-3.
10. 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*. 2007 Nov 9 [Epub ahead of print].
11. Pantazis AA, Kohli SK, Elliott PM. Images in cardiology: Hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrabeculation: evidence for an overlapping phenotype. *Heart*. 2006;92:349.
12. Biagini E, Ragni L, Ferlito M, Pasquale F, Lofiego C, Leone O, et al. Different types of cardiomyopathy associated with isolated ventricular noncompaction. *Am J Cardiol*. 2006;98:821-4.
13. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2007 Oct 4 [Epub ahead of print].
14. Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, Sanchez X, Faulkner G, Perles Z, et al. Mutations in Cypher/Zasp in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:2014-27.
15. Hermida M, Monserrat L, Castro-Beiras A, Laredo R, Soler R, Peteiro J, et al. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular non-compaction associated with lamin A/C gene mutations. *Am J Cardiol*. 2004;94:50-4.
16. Hoedemaekers YM, Caliskan K, Majoer-Krakauer D, Van de Laar I, Michels M, Witsenburg M, et al. Cardiac beta-myosin heavy chain defects in two families with non-compaction cardiomyopathy: linking non-compaction to hypertrophic, restrictive, and dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2007;28:2732-7.
17. Monserrat L, Hermida-Prieto M, Castro-Beiras A. Avances en miocardiopatía dilatada idiopática: del genotipo al fenotipo clínico. *Rev Esp Cardiol Monogr*. 2007;7 Supl F:2-13.