



## **Miocardopatía por Ventrículo no compactado. Acerca de evolución histórica, definiciones y generalidades del tema.**

### **Ventricular Cardiomyopathy not compacted. About historical evolution, definition and overview of the subject.**

**Dra. MCs. Ana Margarita Jerez Castro<sup>1</sup>, Dra. Sheyla Echevarría Poymiró<sup>1</sup>, Dra. Grisel Guevara Mirabal<sup>1</sup>, Dr. Ernesto Aleaga Castro**

<sup>1</sup> Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana. Cuba.

**Correspondencia:** Dra. MCs. Ana Margarita Jerez Castro. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana. Cuba.

#### **INTRODUCCIÓN**

La Miocardopatía por Ventrículo no compactado es una entidad recientemente descubierta considerando que data de los inicios del siglo pasado los primeros casos documentados. Con una historia reciente y series pequeñas según los reportes consultados, resulta insuficiente la referencia sobre el comportamiento de variables epidemiológicas, su incidencia en población pediátrica es alrededor de un 9.2%, identificada como la tercera más frecuente cardiomiopatía, después de la dilatada y la hipertrofica, y en adultos no se encuentra claramente determinada, aunque se estima en un (0.015-0.25%) - (0.014-0.14%), a partir de datos provenientes de laboratorios de ecocardiografía.<sup>[1, 2]</sup>

La miocardopatía por ventrículo no compactado (MVNC) es más frecuente en la raza negra que en la caucásica, y en varones que en mujeres. Aunque continúa sin conocerse la razón de este último argumento se han formulado las siguientes hipótesis para explicarlo:

- a) Es posible que la MVNC tenga relación con trastornos ligados al cromosoma X, lo que favorecería su aparición en varones.
- b) La MVNC podría tener relación con enfermedades genéticamente transmitidas que ocurren más a menudo en varones que en mujeres.

c) Dado que las mujeres con MVNC parecen afectadas de formas más graves, podrían morir antes que los varones, y ello conduciría a una infra representación de ellas en las series de adultos con MVNC, hipótesis que parece respaldada por algunas series de casos de niños y adolescentes que presentaban una proporción femenina mayor que las series de adultos.

d) Puede que durante el período vital de una persona, los varones desarrollen la MVNC más a menudo que las mujeres, lo que conduciría a que hubiese más varones con MVNC en las series de casos con adultos; hasta ahora, sólo se ha descrito MVNC adquirida en 2 varones y 1 mujer, y todos ellos presentaban un trastorno neuromuscular<sup>[3,4]</sup>

e) La MVNC podría remitir con mayor frecuencia en las mujeres que en los varones; de momento sólo se ha descrito un caso de remisión de la MVNC en una paciente<sup>[5,6]</sup>

f) Es probable que el número de mujeres con insuficiencia cardíaca a quienes se prescribe un estudio ecocardiográfico sea menor que el de varones<sup>[7]</sup>.

La elevada proporción de mujeres en etapas avanzadas de insuficiencia cardíaca que se observó durante el diagnóstico de la MVNC parece



avaluar este argumento, lo que pone de manifiesto que las mujeres sólo son referidas a ecocardiografía cuando la cardiopatía es grave, y por último, por ahora el hecho de que el gen G4.5 se encuentra en el cromosoma X, por lo que la enfermedad en estos casos presenta herencia ligada al sexo, destacándose el hecho que a pesar que dependa del sexo parece no tener ninguna repercusión pronóstica. [8].

### **Evolución histórica**

Recientemente se publicó que los primeros reportes de la entidad datan de 1920, pero con los términos, remanentes embriológicos sinusoidales o persistencia sinusoidal, [9] en 1932 Bellet y colaboradores la describen como un aumento de las trabeculaciones del ventrículo izquierdo, asociado a cardiopatías congénitas [10], en 1975 Dusek lo reporta como Miocardio espongiiforme, por su parte Engberding y Bender en 1984 la definen como "persistencia aislada de sinusoides miocárdicos", [11], y finalmente Chin y colaboradores en 1990 la conceptualizan tras comprender la anomalía en la morfogénesis del miocardio, como *Miocardopatía no compactada del ventrículo izquierdo*, [12,13].

### **Definición**

Esta entidad era ya conocida con el nombre de "miocardopatía espongiiforme" o "sinusoides miocárdicos persistentes", asociada a otras malformaciones cardiacas congénitas [14,15]. Al igual que ocurrió en la miocardopatía hipertrófica, la miocardopatía no compactada recibió 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-compaction*) o «falta de compactación aislada del ventrículo izquierdo» (*isolated left ventricular non-compaction*).

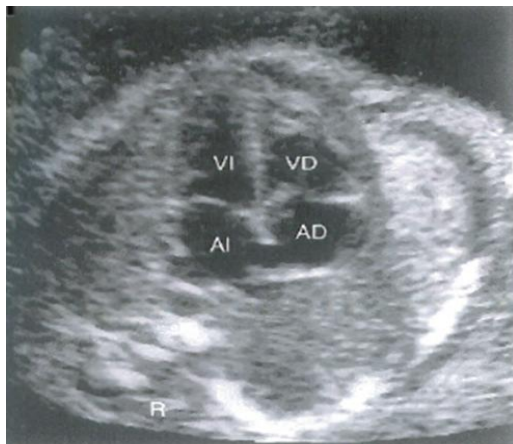
Es una patología poco frecuente, clasificada como una miocardopatía genética primaria por la American Heart Association [16] y como una miocardopatía no clasificable por el Grupo de trabajo sobre enfermedades del miocardio y pericardio de la Sociedad Europea de Cardiología. [17] La no compactación aislada del ventrículo izquierdo es una miocardopatía primaria de origen genético recientemente descrita. El proceso normal de compactación del endocardio sería modulado por el epicardio y contemporáneo con el desarrollo de las arterias coronarias epicárdicas. En estos pacientes, dicho proceso queda trunco.

La miocardopatía por no compactación del ventrículo izquierdo se *define* entonces como una entidad primaria de origen genético, caracterizada por anomalías en la morfología de la pared ventricular, caracterizada por la persistencia de un patrón fetal sobre el lado endocavitario ventricular, en el cual se evidencia la presencia y persistencia de trabeculaciones acompañadas de recesos intertrabeculares que son perfundidos desde la cavidad ventricular. Estos espacios lacunares intertrabeculares *no tienen conexión con el árbol coronario* [15]

### **Embriología**

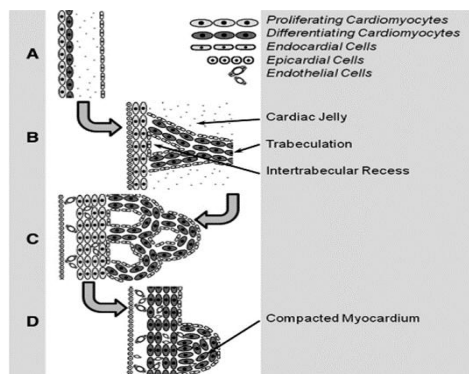
La miocardopatía no compactada es una enfermedad del miocardio provocada aparentemente por una alteración en la morfogénesis endomiocárdica durante el desarrollo embrionario. Esta nomenclatura refleja el concepto de que la enfermedad se debería a una interrupción del proceso embrionario de compactación del miocardio, que se produce entre la quinta y la octava semana de gestación, (fig.1). 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, (fig. 2). 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, [18, 19,20].



**Fig.1** Cortesía de Wesley lee MD Division of fetal imaging. William Beaumont, Hospital Royal Oak, Michigan EE.UU Séptima semana gestación.

Es por este motivo que la MVNC debería estar presente desde el nacimiento y diferentes factores ambientales y/o genéticos podrían influir en la edad de aparición de la disfunción ventricular en estos pacientes.



**Fig.2** Int. Jour. Card 140(2010):145

Las paredes de los ventrículos son normalmente densas, formadas por:

- 30% de cardiomiocitos
- 70% de matriz intercelular.

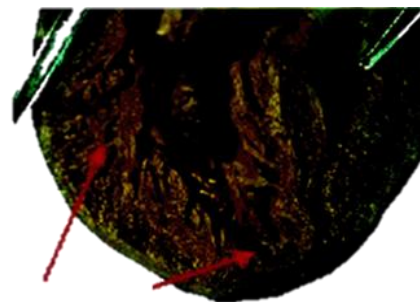
La matriz por su parte está formada por células no cardiomiocíticas

- ✓ Fibras
- ✓ Sustancia intercelular

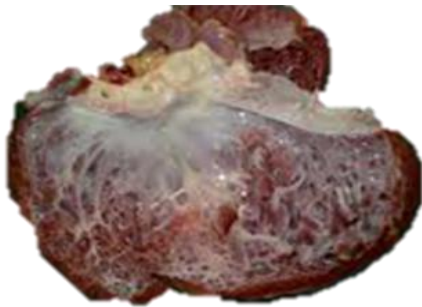
En las etapas primigenias del desarrollo embrionario el conjunto de células de la placa cardiogénica se transforma en un cúmulo de materia separada por recesos lacunares y/o sinusoidales, que confieren a la pared del corazón primigenio de cinco semanas una apariencia semejante a una esponja, por lo que se denomina también al MVNC, que remeda esta circunstancia morfológica, miocardiopatía esponjiforme o ventrículo esponjoso.<sup>[21]</sup>

Alrededor de la quinta a octava semanas de vida intrauterina, en el proceso morfogénico cardíaco, los cardiomiocitos y su entorno perfeccionan su alineación celular, en forma de sincicio, su agrupación en forma de una gran bandeleta continua entre la base y el ápex.

Según las descripciones anatómicas macroscópicas estas se compactan, perdiendo el aspecto esponjoso, por la desaparición de los recesos lacunares o sinusoides, que se transforman en capilares intramiocárdicos y la pared adquiere una mayor densidad.<sup>[22]</sup>



**Fig.3** Corazón de cocodrilo (sinusoides)



**Fig. 4** Corazón humano

José Vicario y col., en su artículo, sinusoides y fístulas coronarias a cavidad ventricular izquierda, a propósito de un caso clínico, <sup>[23]</sup> hace una extensa descripción del desarrollo fisiológico del origen y evolución de la irrigación miocárdica a partir de la clasificación de los patrones vasculares en los mamíferos de sangre caliente clasificándola en cuatro tipos, así:

1. Tipo sinusoidal. La perfusión miocárdica se realiza directamente desde la cavidad; la sangre es empujada en sístole a un miocardio esponjoso y a una red sinusoidal que se encuentra en contacto con las células miocárdicas. Esta red sinusoidal está formada por espacios vasculares cubiertos con células endoteliales.
2. Tipo transicional. La capa externa del miocardio está compactada y es irrigada por las coronarias con retorno venoso, y una red capilar desarrollada, que se encuentra en contacto con la capa interna esponjosa, que está perfundida desde la cavidad ventricular, de la manera descrita para el tipo sinusoidal.
3. Tipo transicional II. La capa externa compactada está perfundida por arterias coronarias y la interna, esponjosa, por sinusoides y también por vasos coronarios que penetran en las trabeculaciones.
4. Tipo coronario. Todo el miocardio se encuentra compactado y es perfundido por las coronarias y capilares bien desarrollados.

El tipo sinusoidal se encuentra en animales de sangre fría (Figura 3) y el más desarrollado en animales de sangre caliente. En el desarrollo fetal de los mamíferos se ha observado que el corazón progresa a través de los estadios ya descritos hasta tener una circulación coronaria madura y sin sinusoides. Las venas coronarias primero se desarrollan conectándose con las sinusoides; posteriormente continúan las arterias coronarias desde la aorta. Todo se produce de manera ordenada y en una secuencia predecible.

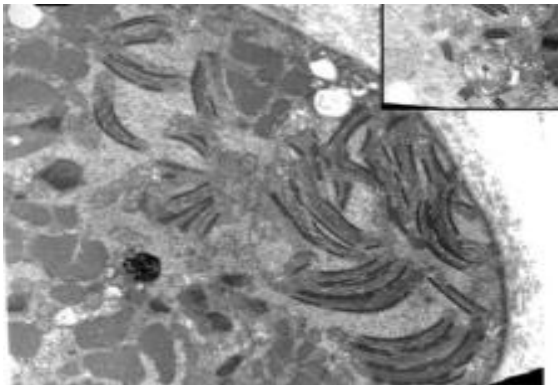
Como ya hemos referido la compactación se produce desde la base hacia el ápex, de posterior a anterior, del ventrículo derecho al izquierdo y del epicardio al endocardio <sup>[24]</sup>.

Si bien se produce primero en el ventrículo derecho, en éste no es completa, por lo que persisten las trabeculaciones que son irrigadas por las coronarias y no por los sinusoides, lo que fundamenta la trabeculación fisiológica del mismo dentro de sus características anatómicas distintivas <sup>[25,26]</sup>. Este desarrollo del corazón puede ser considerado como parte de la evolución.

La persistencia en humanos de un patrón vascular primitivo que comunica las arterias coronarias con la cavidad ventricular en forma de sinusoides o fístulas, y la falta de compactación, han sido ocasionalmente observadas en adultos. Estas condiciones son raras y se asocian mayormente con consecuencias no deseadas, y no con efectos beneficiosos.

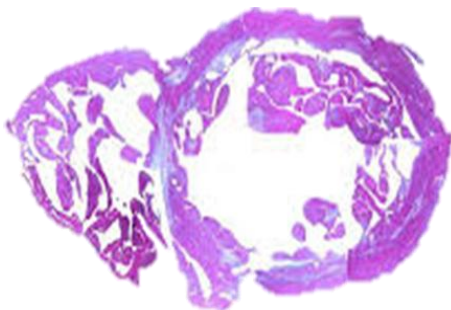
La descripción de los sinusoides miocárdicos hecha por Wearm y colaboradores, en 1930, no ha sido evaluada hoy en día con las técnicas modernas, y en los libros actuales de histología hay poca o ninguna referencia sobre la presencia de sinusoides miocárdicos en el corazón humano normal <sup>[27]</sup>. Histológicamente no hay hallazgos identitarios de la enfermedad, se pueden describir alteraciones como: fibrosis, fibroelastosis,

pérdida de la arquitectura miocárdica y aumento de tamaño de la mitocondria, figs. 5,6.<sup>[22]</sup>



**Fig. 5** Abnormally enlarged mitochondria with numerous rectangular intra-mitochondrial, paracrystalline inclusions (electron microscopy, 7000). Clinical Institute of Neurology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

Este patrón fetal del corazón ha sido descrito en neonatos con cardiopatías congénitas complejas; lo más común es la asociación con atresia pulmonar y septum intacto<sup>[28,29]</sup>. Se ha postulado que esta persistencia de los sinusoides se produce como consecuencia del incremento de la presión en el ventrículo derecho y permite, en algunos casos, que la sangre del mismo sea drenada a la aorta a través de las coronarias. También se la ha descrito asociada con atresia de la válvula aórtica, con hipoplasia de ventrículo izquierdo<sup>[30]</sup>.



**Fig.6** Fibrosis y fibroelastosis

### Clasificación

Se cree generalmente que la hipertrabeculación del ventrículo izquierdo es congénita<sup>[31]</sup>. Sin embargo, se han reportado casos aislados, en los

cuales, la entidad se desarrolló sin ambigüedades durante la adultez (adquirida). La forma adquirida se ha encontrado también en el ventrículo derecho. En la mayoría de estos casos la misma estaba asociada a una enfermedad neuromuscular (NMD)<sup>[31]</sup>.

### Mapa genético

La hipertrabeculación del ventrículo izquierdo está asociada con mutaciones en los genes A/C de la tafazina (G4.5, TAZ), DTNA (distrobrevin), y lamina lamin A/C genes.<sup>[32]</sup>

También con las mutaciones en la codificación/ZASP, GAA, DMPK, AMPD1, mitocondrias), frataxina, CSX, y genes PMP22. cardiomiopatía histiocitoidea (hcCMP)

Adicionalmente, en los cardiomiocitos de los pacientes con hcCMP, el número de mitocondrias está incrementado, su estructura es anormal y la actividad de la reductasasuccinato-citocromo-c está disminuida.

Hasta este momento, la MVNC no estaba asociada con mutaciones en el gen FKBP1A.<sup>[33]</sup>

Adicionalmente, la MVNC se ha descrito en pacientes con entidades como: Síndrome de Turner, Síndrome de Ohtahara, Síndrome de Roifman, Síndrome de Noonan, Síndrome de uñas y rodilla, Síndrome de las agujas de Melnick, Síndrome MIDAS, Síndrome de Di George, Síndrome de Beals-Hecht, La hiperplasia adrenal congénita, La trisomía adrenal hiperplásica, Trisomía-4q distal/monosomía-1q distal, Supresión-5q distal, Trisomía-11, Trisomía-13.<sup>[34]</sup>

### Consideraciones finales

- Tercer tipo de cardiopatía primaria más frecuente en edades pediátricas.
- Más común en hombres 56%- 82%.
- Edades más prevalentes entre 37 – 42 años de edad.



- Prevalencia variable (0.015- 0.25%) - (0.014-0.14%).
- Carácter genético familiar.
- Asociación a otras cardiopatías determinadas genéticamente (defectos septales, válvula aórtica bicúspide, anomalía de Ebstein, cardiopatías cianóticas)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cleland JG, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the joint European Society and World Congress of Cardiology meeting: PEP-CHF, ACCLAIM and the HHH study. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8:658-61.
2. Kühl U, Pauschinger M, Seeborg M, Lassner D, Noutsias M, Poller W, et al. Viral Persistence in the Myocardium Is Associated With Progressive Cardiac Dysfunction. *Circulation.* 2005; 112:1965-70.
3. Finsterer J, Stöllberger C, Schubert B. Acquired left ventricular hypertrabeculation /noncompaction in mitochondrialopathy. *Cardiology.* 2004; 102:228-30.
4. Hofer M, Stöllberger C, Finsterer J. Acquired noncompaction associated with myopathy. *Int J Cardiol.* 2006; 121:296-7.
5. Finsterer J, Stöllberger C, Gaismayer K, Janssen B. Acquired noncompaction in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol.* 2006; 106:420-1.
6. Stöllberger C, Keller H, Finsterer J. Disappearance of left-ventricular hypertrabeculation/noncompaction after biventricular pacing. *J Cardiac Fail.* 2007; 13:211-4.
7. Mejhert M, Holmgren J, Wändell P, Persson H, Edner M. Diagnostic tests, treatment and follow-up in heart failure patients — is there a gender bias in the coherence to guidelines? *Eur J Heart Fail.* 1999; 1:407-10.
8. Stöllberger C, Winkler-Dworak M, Blazek G, Finsterer J. Prognosis of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction is dependent on cardiac and neuromuscular comorbidity. *Int J Cardiol.* 2007; 121:189-93.
9. Shoji M, Yamashita T, Uejima T, Asada K, Semba H, Otsuka T, et al. Electrocardiography characteristics of isolated noncompaction of ventricular myocardium in Japanese adult patients. *Circ J.* 2010; 74:1431-5.
10. Bellet S, Gouley BA. Congenital heart disease with multiple cardiac anomalies. Report of a case showing aortic atresia, fibrous scar in myocardium and embryonal sinusoidal remains. *Am J Med Sci.* 1932; 183:458-65.
11. Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol.* 1984; 53:1733-4.
12. 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.
13. Claudia Stöllberger, Finsterer J. Even isolated left ventricular hypertrabeculation may indicate multisystem disease. *Circ J.* 2010; 74:2024.
14. Lehnart SE, Ackerman MJ, Benson DW Jr, Brugada R, Clancy CE, Donahue JK, et al. Inherited Arrhythmias: A National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases Workshop Consensus. Report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation.* 2007; 116:2325-45.
15. Jeng JS, Tang SC, Yip PK. Stroke in women of reproductive age: comparison between strokes related and unrelated to pregnancy. *J Neurol Sci.* 2004; 221:25-9.
16. 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.* 2008; 29:270-6.
17. Kohl YY, Seo YU, Woo JJ, Chang KS, Hong SP. Familial isolated noncompaction of the ventricular myocardium in asymptomatic phase. *Yonsei Med J.* 2004; 45:931-5.
18. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, Denfield SW, Price J, Belmont JW, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children. A relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation.* 2003; 108:2672-8.
19. Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72:26-31.
20. Kirby ML. Molecular embryogenesis of the heart. *Pediatric Development Pathology* 2002; 5:516-43.
21. Finsterer J. Histiocytoid cardiomyopathy: a mitochondrial disorder. *Clin Cardiol.* 2008; 31:225-7.
22. Vicario J, Licheri A, Gerardo L, Lofeudos C. Sinusoides y fistulas coronarias a cavidad ventricular izquierda. Caso clínico. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2004; 33:236-9.
23. Grant RT. Development of the cardiac coronary vessels in the rabbit. *Heart.* 1926; 13:261-71.
24. Rychter Z, Girasek JE, Rychterova V, Uher J. Vascularization of heart in human embryo: location and shape of non-vascularized part of cardiac wall. *Folia Morphol.* 1975; 23:88-96.
25. Billingham ME. Normal heart. En: Sternberg SS (ed): *Histology for pathologists.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 745-60.
26. Lauer RM, Fink HP, Petry EL, Dunn MI, Diehl AM. Angiographic demonstration of intramyocardial sinusoids in pulmonary-valve atresia with intact ventricular septum and hypoplastic right ventricle. *N Engl J Med.* 1964; 271:68-72.
27. Hausdorf JJ, Gravimphoff L, Keck EW. Effects of persisting myocardial sinusoids on left ventricular performance in pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Eur Heart J.* 1987; 8:291-6.
28. Raghig B, Bloemendaal RD, Kanguk VI, Edwards JE. Aortic atresia and premature closure of foramen ovale. Myocardial sinusoids and coronary arteriovenous fistula serving as an outflow channel. *Am Heart J.* 1965; 70:476-80.
29. Finsterer J, Stöllberger C. Acquired familial noncompaction and eccentric hypertrophic cardiomyopathy associated with metabolic myopathy and epilepsy. *Int J Cardiol.* 2012; 160:73-75.
30. Finsterer J, Stöllberger C, Blazek G. Neuromuscular implications in left ventricular hypertrabeculation/non compaction. *Int J Cardiol.* 2006; 110:288-300.
31. Stöllberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17:91-100.

Recibido: 03-02-2015  
Aceptado: 10-03-2015

