

IL MIOCARDIO NON COMPATTO

C. Rapezzi, S. Rosmini, E. Biagini

**Dipartimento Cardio Toraco Vascolare,
Università degli Studi e Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna.**

Cosa si intende per “miocardio non compatto” o “ventricolo sinistro non compatto”

Il miocardio ventricolare sinistro non compatto può trovarsi in forma isolata ma anche in associazione a disordini cardiaci congeniti, quali la malattia di Ebstein, o cardiopatie cianotiche complesse, nonché nel contesto di sindromi genetiche, ad esempio Sindrome di Noonan, Sindrome di Barth, malattie metaboliche o patologie neuromuscolari, quali la distrofia muscolare di Duchenne/Becker e la distrofia muscolare di Emery-Dreifuss¹.

La forma isolata della non compattazione del miocardio ventricolare sinistro è stata descritta per la prima volta nel 1984 e si caratterizza per la presenza di trabecolature nel lume del ventricolo sinistro, associate a profondi recessi intertrabecolari in assenza di alterazioni strutturali cardiache². Successivamente, nel 1990, Chin et al. introdussero il termine “isolated non-compaction of left ventricular myocardium” (IVNC)³.

Il meccanismo patogenetico del IVNC è tutt'ora oggetto di dibattito. Una delle ipotesi più accreditate è che il fenomeno sia legato ad un arresto del normale processo di compattazione che avviene tra la quinta e l'ottava settimana di vita intrauterina. All'inizio dello sviluppo embrionale, il miocardio si presenta come una rete di fibre muscolari con aspetto spongioso, con presenza di trabecolature, recessi e sinusoidi che lo attraversano e mettono in comunicazione il circolo coronarico epicardico con la cavità ventricolare. La graduale compattazione di questa rete si completa tra la quinta e l'ottava settimana di vita fetale, seguendo una progressione ben precisa, dall'epicardio verso l'endocardio e dalla base all'apice. La circolazione coronarica si sviluppa contestualmente ed i recessi intertrabecolari si trasformano in capillari⁴. La severità e l'estensione del miocardio ventricolare non compattato dipendono pertanto dal periodo di arresto del normale processo di maturazione del miocardio embrionale. L'apice del ventricolo risulta sempre coin-

volto in quanto il processo di compattazione si conclude a livello dell'apice ventricolare, come confermato dalla grande maggioranza degli studi di imaging, che documentano una localizzazione apico-laterale del miocardio non compattato in più dell'80% dei casi^{5,6,7}.

Alla luce di queste considerazioni, il miocardio non compatto è stato quindi inizialmente considerato una malattia congenita⁸. Tuttavia occorre considerare una serie di osservazioni contrarie all'ipotesi congenita. In particolare, la documentazione nel corso di controlli ecocardiografici seriati di comparsa del miocardio non compattato in età adulta ed il riscontro di un substrato genetico comune tra tale condizione e alcune cardiomiopatie, quali l'ipertrofica e la dilatativa, fanno ipotizzare la possibilità di uno sviluppo postnatale di tale entità clinica⁹. Così come le caratteristiche morfologiche della cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa solo raramente sono già presenti alla nascita ma in genere si sviluppano tardivamente nel corso degli anni, allo stesso modo il miocardio ventricolare non compattato si manifesterebbe in età adulta.

Come diagnosticare il miocardio non compatto?

L'ecocardiografia è la metodica di prima scelta per la diagnosi di miocardio non compatto. Nel corso degli anni sono stati proposti diversi criteri ecocardiografici¹⁰. Nel 1990 Chin et al. hanno proposto un approccio di tipo quantitativo utilizzando il rapporto tra lo spessore di parete miocardica misurato in telediastole, nelle sezioni parasternale asse corto o apicali. La diagnosi di non compattazione viene fatta in presenza di un rapporto $X/Y \leq 0.5$, dove X è la distanza tra epicardio ed apice dei recessi, mentre Y è la distanza tra epicardio ed apice delle trabecole³.

In seguito, nel 2001, Jenni et al. hanno proposto una serie di criteri diagnostici che attualmente rappresentano i più riconosciuti per la diagnosi di IVNC¹¹:

1. un rapporto tra spessore della lamina endocardica non compatta e della lamina epicardica compatta nel segmento di massimo spessore in telesistole (fase del ciclo cardiaco che permette una visione ottimale dei due strati) > 2 è considerato diagnostico per IVNC.
2. Evidenza al color-Doppler di profondi recessi intertrabecolari in comunicazione con la cavità ventricolare.
3. Localizzazione segmentale prevalente ($> 80\%$) del miocardio non compattato a livello apicale e nei segmenti medi della parete infero-laterale del ventricolo sinistro.

Infine, secondo Stollberger e Finsterer, un criterio aggiuntivo è costituito dalla presenza di 3 o più trabecole prominenti nella stessa sezione ecocardiografica, localizzate nella regione medio-apicale, al di là dell'impianto dei muscoli papillari. Inoltre deve essere dimostrata una continuità tra le velocità di flusso nei recessi intertrabecolari e nella cavità ventricolare sinistra mediante color Doppler¹².

Nei casi ambigui può essere di ausilio l'ecocontrastografia. La continuità del flusso ematico tra i recessi intertrabecolari e la cavità ventricolare sinistra è dimostrabile col color-Doppler o con l'ecocontrastografia, che facilita la delimitazione tra strato compatto e non compatto a livello dei segmenti affetti dalla cardiomiopatia. Inoltre, il recente sviluppo di tecniche di risonanza magnetica cardiaca ha consentito una più accurata definizione morfologica dei dettagli anatomici della non compattazione¹³. L'analisi di tutti i segmenti miocardici viene effettuata secondo un modello a 17 segmenti, alla ricerca di uno strato compatto epicardico

e di uno non compatto endocardico caratterizzato da marcate trabecolazioni e profondi recessi intertrabecolari. La diagnosi di IVNC è raggiunta quando il rapporto tra parte non compatta e compatta in telediastole risulta >2.3 . L'eventuale contributo diagnostico dell'ecocardiografia tridimensionale è in corso di studio ¹⁴.

Il miocardio non compatto rappresenta sempre una condizione patologica o può anche essere una variante normale?

Uno studio anatomico-patologico effettuato su 474 cuori normali ha riportato la presenza di trabecolazioni nel 68% dei casi, nel 53% dei quali erano presenti almeno due trabecolazioni. Da segnalare che solo il 3% dei casi presentava più di tre trabecolazioni e nessuno più di cinque. La maggior parte delle trabecolazioni (85%) erano setto-marginali e si inserivano nella parete libera e nel setto ¹⁵.

Inoltre, un recente studio condotto su una popolazione di pazienti con disfunzione sistolica da qualsiasi eziologia ha documentato che circa il 24% vedeva soddisfatti uno o più dei criteri ecocardiografici per il ventricolo sinistro non compattato e che, inoltre, l'8% dei pazienti sani di confronto ugualmente vedeva soddisfatti tali criteri diagnostici per IVNC ¹⁰. Pertanto esiste un continuum nello spettro morfologico delle trabecolazioni, dalle varianti normali alle trabecolazioni patologiche con vere e proprie caratteristiche di ventricolo sinistro non compattato.

La reale prevalenza del miocardio ventricolare sinistro non compattato nella popolazione generale non è ben nota; nella più ampia serie di soggetti affetti da IVNC risultava essere dello 0.014% ⁶.

Il miocardio non compatto rappresenta una specifica cardiomiopatia?

La classificazione delle cardiomiopatie dell'Organizzazione Mondiale della Sanità realizzata nel 1995, per la prima volta annovera il miocardio ventricolare non compatto tra le cardiomiopatie e lo colloca tra le forme "non classificate" ¹⁶. Più recentemente, diverse posizioni hanno assunto i due documenti di classificazione delle cardiomiopatie proposti rispettivamente dalla Società Americana di Cardiologia ¹⁷ e dalla Società Europea di Cardiologia ¹⁸. La prima colloca il miocardio ventricolare non compatto tra le cardiomiopatie primitive in relazione all'eziologia genetica, mentre la classificazione delle cardiomiopatie proposta dalla Società Europea di Cardiologia lo riporta tra le cardiomiopatie "non classificate" in considerazione del fatto che, attualmente, non è ancora chiaro se si tratti di una cardiomiopatia distinta o di un tratto morfologico associato.

Infatti è noto che l'IVNC si associa frequentemente alla cardiomiopatia dilatativa; inoltre sono stati riportati anche numerosi casi di cardiomiopatia ipertrofica associata al miocardio non compatto nonché alcuni casi di cardiomiopatia restrittiva e aritmogena ^{6,19,20,21,22}.

Il miocardio non compatto ha una base genetica?

Diverse casistiche riportano come l'IVNC abbia frequentemente una base genetica, estremamente eterogenea, con prevalente trasmissione autosomica dominante ma anche X-linked o recessiva. I geni che più si associano al miocardio non

compatto sono: la tafazzina (X-linked), l'alfa-distrobrevina, ZASP, l'actina, la lamina A/C e un locus sul cromosoma 11 p 15¹⁸.

Mutazioni a carico del gene della tafazzina si associano ad un ampio spettro fenotipico, incluse forme di miopatie e sindromi quali la Sindrome di Barth associata a cardiomiopia dilatativa e miocardio ventricolare non compatto.

Sono presenti inoltre forme familiari di IVNC associato a difetti cardiaci congeniti (difetti interatriali o interventricolari, stenosi aortica congenita e coartazione aortica) a trasmissione autosomica dominante, caratterizzate da una mutazione del gene per l' α -distrobrevina, una proteina intracellulare che interagisce con la distrofina ed altre proteine contribuendo al meccanismo di contrazione muscolare.

Recentemente sono stati descritti casi di IVNC associati a mutazioni in geni codificanti proteine sarcomeriche, gli stessi responsabili di forme di cardiomiopia ipertrofica e dilatativa^{23,24,25}.

In considerazione dell'incidenza familiare di tale entità clinica, un'esatta diagnosi di ventricolo sinistro non compatto è importante anche per realizzare uno screening sui parenti dei soggetti affetti: infatti, almeno un 25% dei familiari asintomatici presentano un ampio spettro di anomalie ecocardiografiche¹⁸.

Vale inoltre la considerazione che, di fronte ad un paziente con cardiomiopia dilatativa ad incerta eziologia, il riscontro di miocardio non compatto è un forte indicatore di forma geneticamente determinata (e non, ad esempio, post-miocarditica).

Quali sono le caratteristiche cliniche, la storia naturale e le strategie terapeutiche?

Il miocardio non compatto può avere una presentazione clinica molto eterogenea, potendo variare da forme asintomatiche a forme caratterizzate da scompenso cardiaco, eventi aritmici potenzialmente fatali o complicanze tromboemboliche⁶.

I primi studi sul miocardio ventricolare non compatto hanno riportato una mortalità elevata, prevalentemente correlata a scompenso cardiaco progressivo^{5,6}. Tale risultato è verosimilmente secondario ad un bias di selezione, dovuto al fatto che sono stati condotti su casistiche di pazienti sintomatici afferenti a centri di terzo livello. Infatti, da studi più recenti è emersa l'esistenza di un ampio spettro di manifestazioni cliniche della malattia e la possibilità che i pazienti con IVNC presentino una prognosi meno infausta di quanto ritenuto in precedenza, con casi ad espressione clinica lieve e conservata funzione ventricolare sinistra^{19,26}.

In particolare, da un nostro studio su 53 pazienti individuati tramite indagini ecocardiografiche condotte in ambulatori cui afferivano sia pazienti sintomatici che asintomatici, diversamente dai precedenti studi che includevano solamente la prima tipologia di pazienti, è emerso che la modalità di presentazione del miocardio ventricolare non compatto può essere molto variabile e soprattutto che la prognosi non è necessariamente infausta, in particolare per i pazienti che non presentano sintomi di scompenso cardiovascolare al momento della diagnosi. Infatti, in un quinto dei pazienti la diagnosi di IVNC era avvenuta in modo accidentale o tramite screening familiare. Questo sottogruppo di pazienti presentava, al momento della diagnosi, un'età minore, una minor prevalenza di alterazioni elettrocardiografiche ed una disfunzione ventricolare sinistra meno severa²⁶. Queste caratteristiche potrebbero essere legate ad uno stadio iniziale della malattia ma non può essere escluso che alcuni pazienti possano avere forme intrinsecamente meno se-

vere di questa entità nosografica ancora in via di definizione. Da sottolineare che la migliore funzione ventricolare nel sottogruppo di pazienti asintomatici non si associava ad una minore estensione dei segmenti di miocardio non compattato. Questa constatazione dà sostegno all'ipotesi che la non compattazione del miocardio non costituisca la causa della disfunzione ventricolare sinistra, ma piuttosto il segno di una patologia miocardica coesistente.

La sopravvivenza libera da morte cardiovascolare/trapianto cardiaco a 3 e 5 anni era rispettivamente dell'85% e 75% circa, con un'incidenza di morte improvvisa e di eventi tromboembolici considerevolmente bassa. Sono risultati essere predittori indipendenti di morte cardiovascolare o trapianto cardiaco la classe funzionale NYHA III-IV al momento della diagnosi, le aritmie ventricolari sostenute e il diametro atriale sinistro²⁶.

Dal punto di vista terapeutico, non vi è una terapia specifica per il miocardio ventricolare sinistro non compattato. Valgono le stesse regole generali che si applicano allo scompenso cardiaco eventualmente presente e al tipo di cardiomiopatia sottostante.

Per quanto concerne il rischio tromboembolico, vi è indicazione alla terapia anticoagulante orale solo in presenza di fibrillazione atriale e/o severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra²⁶.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Zaragoza MV, Arbustini E, Narula J.* Noncompaction of the left ventricle: primary cardiomyopathy with an elusive genetic etiology. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19:619-27
- 2) *Engberding R, Stöllberger C, Ong P, Yelbuz TM, Gerecke BJ, Breithardt G.* Isolated non-compaction cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107:206-13
- 3) *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
- 4) *Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, Thompson RP, Anderson RH.* Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec* 2000; 258:319-37
- 5) *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
- 6) *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
- 7) *Lofiego C, Biagini E, Ferlito M, Pasquale F, Rocchi G, Perugini E, Leone O, Bracchetti G, Caliskan K, Branzi A, ten Cate FJ, Rapezzi C.* Paradoxical contributions of non-compacted and compacted segments to global left ventricular dysfunction in isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol* 2006; 97:738-41
- 8) *Jenni R, Rojas J, Oechslin E.* Isolated noncompaction of the myocardium. *N Engl J Med* 1999; 340:966-7
- 9) *Oechslin E, Jenni R.* Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J* 2011; 32:1446-56
- 10) *Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, Adeyemi B, Jackson G, McKenna WJ, Sharma S, Elliott PM.* 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
- 11) *Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, 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

- 12) *Stöllberger C, Finsterer J*. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:91-100
- 13) *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
- 14) *Rajdev S, Singh A, Nanda NC, Baysan O, Hsiung MC*. Comparison of two- and three-dimensional transthoracic echocardiography in the assessment of trabeculations and trabecular mass in left ventricular noncompaction. *Echocardiography* 2007; 24:760-7
- 15) *Boyd MT, Seward JB, Tajik AJ, Edwards WD*. Frequency and location of prominent left ventricular trabeculations at autopsy in 474 normal human hearts: implications for evaluation of mural thrombi by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:323-6
- 16) *Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P*. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841-2
- 17) *Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB*. American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113:1807-16
- 18) *Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühn U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A*. 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
- 19) *Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, et al*. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2005; 26:187-92
- 20) *Stöllberger C, Finsterer J*. Cardiologic and neurologic findings in left ventricular hypertrabeculation/non-compaction related to wall thickness, size and systolic function. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:95-7
- 21) *Biagini E, Ragni L, Ferlito M, Pasquale F, Lofiego C, Leone O, Rocchi G, Perugini E, Zagnoni S, Branzi A, Picchio FM, Rapezzi C*. Different types of cardiomyopathy associated with isolated ventricular noncompaction. *Am J Cardiol* 2006; 98:821-4
- 22) *Wozniak O, Konka M, Wlodarska EK*. Isolated ventricular non-compaction in a patient initially diagnosed with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 2008; 94:289
- 23) *Klaassen S, Probst S, Oechslin E, Gerull B, Krings G, Schuler P, Greutmann M, Hürlimann D, Yegitbasi M, Pons L, Gramlich M, Drenckhahn JD, Heuser A, Berger F, Jenni R, Thierfelder L*. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular non-compaction. *Circulation* 2008; 117:2893-901
- 24) *Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, Rodríguez I, Dumont C, Cazón L, Cuesta MG, Gonzalez-Juanatey C, Peteiro J, Alvarez N, Penas-Lado M, Castro-Beiras A*. 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
- 25) *Hoedemaekers YM, Caliskan K, Majoor-Krakauer D, van de Laar I, Michels M, Witsenburg M, ten Cate FJ, Simoons ML, Dooijes D*. 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
- 26) *Lofiego C, Biagini E, Pasquale F, Ferlito M, Rocchi G, Perugini E, Bacchi-Reggiani L, Boriani G, Leone O, Caliskan K, ten Cate FJ, Picchio FM, Branzi A, Rapezzi C.* Wide spectrum of presentation and variable outcomes of isolated left ventricular non-compaction. *Heart* 2007; 93:65-71