

Não compactação do Ventrículo Esquerdo: Revisão da Literatura a Propósito de um Caso Clínico [84]

PEDRO MAGNO, ANTÓNIO FREITAS, VICTOR M. GIL

Serviço de Cardiologia, Hospital Fernando Fonseca, Amadora-Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2007; 26 (12): 1381-1391

RESUMO

A não compactação isolada do ventrículo esquerdo (NCIVE) constitui uma etiologia rara de miocardiopatia dilatada, caracterizando-se do ponto de vista morfológico por apresentar dilatação do ventrículo esquerdo, com exuberante padrão trabecular. Embora não esteja claramente demonstrado, é geralmente aceite que a NCIVE resulta da paragem do processo de compactação miocárdica durante a embriogénese. Têm sido descritas formas familiares, estando identificadas alterações de genes que codificam proteínas de ligação entre a matriz extra-celular e o citoesqueleto. O quadro clínico é frequentemente dominado por sintomas e manifestações de insuficiência cardíaca, sendo as complicações cardio-embólicas e disríticas, causa frequente de morbidade e mortalidade. O diagnóstico tem por base critérios clínicos e ecocardiográficos, e a estratégia terapêutica assenta nas recomendações estabelecidas para o tratamento da insuficiência cardíaca, destacando-se a importância da hipocoagulação e prevenção de distímias malignas.

Os autores descrevem o caso clínico de um homem de 29 anos, internado por um quadro de insuficiência cardíaca congestiva em classe IV da NYHA, com dilatação do ventrículo esquerdo, acompanhada de exuberante trabeculação das paredes, disfunção sistólica grave e volumoso trombo apical. A evolução clínica foi favorável após terapêutica farmacológica convencional e perfusão de levosimendan, tendo tido alta melhorado, em classe I-II da NYHA. Cerca de 18 meses após alta hospitalar, faleceu subitamente no domicílio. A propósito do caso, foi feita uma

ABSTRACT

Left ventricular noncompaction: case report and literature review

Isolated left ventricular noncompaction (ILVNC) is a rare cause of dilated cardiomyopathy. It is morphologically characterized by a spongy left ventricle with prominent myocardial trabeculations. Although not proven, it is nowadays widely accepted that ILVNC results from arrest of the normal myocardial compaction process during early embryonic life. ILVNC can occur in a familial form and certain genes coding proteins linking the extracellular matrix and the cytoskeleton have been related to this disorder. Clinically, the disease courses with heart failure, embolic and arrhythmic events being a common cause of morbidity and mortality. Current diagnostic criteria for ILVNC are based on clinical and echocardiographic data. Therapy is based on current heart failure guidelines, with particular emphasis on anticoagulation and prevention of fatal arrhythmias.

The authors describe the case of a 29-year-old man admitted to the Cardiology Department with decompensated heart failure (NYHA IV), a dilated left ventricle with severe systolic dysfunction, an apical thrombus and highly trabeculated walls. Clinical evolution was favorable after standard pharmacologic therapy for heart failure and levosimendan, the patient being discharged in NYHA class I-II. Eighteen months later, despite partial recovery of left ventricular systolic function, the patient suffered sudden death.

A review and discussion of the literature is

revisão da literatura actual sobre a NCIVE, no que se refere à etiopatogenia, critérios de diagnóstico e orientação terapêutica.

Palavras-Chave

Não compactação do miocárdio; Miocardiopatia dilatada; Insuficiência cardíaca congestiva

INTRODUÇÃO

A não compactação isolada do ventrículo esquerdo (NCIVE) constitui uma etiologia rara de miocardiopatia dilatada, caracterizando-se do ponto de vista morfológico por apresentar um padrão de trabeculação exuberante do ventrículo esquerdo, com recessos inter-trabeculares, em continuidade com a cavidade ventricular, conferindo às paredes do miocárdio um aspecto esponjoso.

O padrão de não compactação do miocárdio ventricular esquerdo está mais frequentemente descrito como expressão de outras patologias cardíacas primárias, contudo está bem estabelecido que a NCIVE constitui uma patologia congénita primária do miocárdio causadora de insuficiência cardíaca^(1,2).

Embora possa ser assintomática nos estadios iniciais, a NCIVE geralmente evolui com insuficiência cardíaca progressiva, por disfunção sistólica e diastólica.

Os autores descrevem o caso clínico de um adulto jovem do sexo masculino afectado por esta patologia.

CASO CLÍNICO

Doente de sexo masculino, 29 anos, caucasiano, admitido no serviço de Cardiologia por insuficiência cardíaca congestiva, em classe IV da NYHA. com dispneia, ortopneia e edemas dos membros inferiores

Da observação na altura da admissão de salientar: PA-110/90 mmHg, FC-110/bpm, auscultação cardíaca, sem sopros; S3; auscultação pulmonar com ferveores inspiratórios bilaterais na base dos hemitoraces, ingurgitamento jugular, hepatomegalia, edemas maleolares e pré-tibiais.

Dos exames complementares de diagnóstico

presented regarding etiopathogenesis, diagnostic criteria and therapeutic options.

Key words

Myocardial noncompaction; Cardiomyopathy; Heart failure

INTRODUCTION

Isolated left ventricular noncompaction (ILVNC) is a rare cause of dilated cardiomyopathy. It is morphologically characterized by prominent ventricular trabeculations with intertrabecular recesses communicating with the ventricular cavity, giving the myocardium a spongy appearance.

Noncompaction of the left ventricular myocardium is most frequently described as a manifestation of other cardiac pathologies, but it is now established that ILVNC is a primary congenital disorder that causes heart failure^(1,2).

Although it can be asymptomatic in the initial stages, ILVNC generally evolves to progressive heart failure due to systolic and diastolic dysfunction.

The authors describe the case of a young man with this pathology.

CASE REPORT

A 29-year-old man, white, was admitted to the Cardiology Department with decompensated heart failure, in NYHA class IV, with dyspnea, orthopnea and lower limb edema.

Physical examination at admission revealed: blood pressure 110/90 mmHg; heart rate 110 bpm; no murmurs on cardiac auscultation; S3 heart sound; bilateral inspiratory rales at the bases of the lung fields on pulmonary auscultation; jugular distension; hepatomegaly; and malleolar and pretibial edema.

Diagnostic exams included an ECG (*Fig. 1*) showing sinus rhythm and poor R-wave progression in the precordial leads, and a chest X-ray (*Fig. 2*) revealing increased cardiothoracic index and signs of pulmonary venous hypertension.

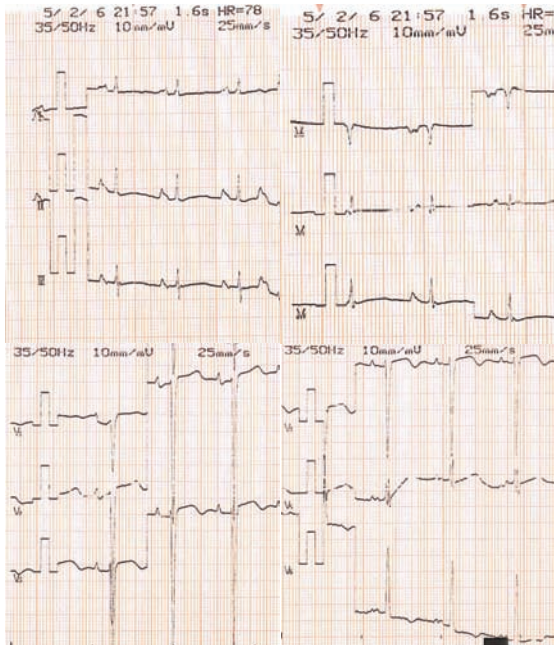


Figura 1
ECG de admissão, que revelou ritmo sinusal, hipertrofia auricular esquerda, HVE por critérios de voltagem e alterações da repolarização ventricular.

Figure 1
Admission ECG showing sinus rhythm, left atrial hypertrophy, voltage criteria for left ventricular hypertrophy and alterations in ventricular repolarization.



Figura 2
Radiografia do Tórax que revela aumento do índice cardioráctico e sinais de hipertensão venosa pulmonar.

Figure 2
Chest X-ray showing increased cardiothoracic index and signs of pulmonary venous hypertension

realizados, o ECG (*fig.1*) revelou ritmo sinusal e má progressão da onda R nas derivações precordiais, e a radiografia do tórax (*fig. 2*) mostrava aumento do índice cardio-torácico e sinais de hipertensão venosa pulmonar. Na avaliação analítica de salientar a elevação das transaminases (TGO-679 UI/L; TGP-956 UI/L) e do INR, hiponatremia (130 meq/L), elevação de NT-proBNP (7.762 pg/ml). Sem elevação dos marcadores de necrose miocárdica.

O ecocardiograma transtorácico (*fig. 3*) de admissão mostrou dilatação do VE, com exuberante padrão trabecular das paredes, disfunção sistólica global grave (Fej-15%) por hipocinesia difusa, com volumoso trombo apical.

Após 8 dias de terapêutica convencional otimizada para insuficiência cardíaca, apesar da melhoria clínica e laboratorial ligeira, manteve-se em classe III-IV da NYHA, tendo sido decidido iniciar perfusão de levosimendan durante 24h. A evolução clínica posterior foi favorável, com melhoria significativa da tolerância ao esforço e das alterações laboratoriais, bem como da fracção de ejeção do VE (30%), diminuição das dimensões do trombo apical, sem evidência clínica de trombo-embolismo sistémico. Teve alta

Laboratory tests showed elevated transaminases (SGOT 679 U/L, SGPT 956 UI/L) and INR^(1,6), hyponatremia (130 meq/l), and increased NT-proBNP (7762 pg/ml), but no elevation of myocardial necrosis markers.

Transthoracic echocardiography (*Fig. 3*) at admission showed a dilated LV with highly trabeculated walls, severe global systolic dysfunction (ejection fraction 15%) due to diffuse hypokinesia, and a large apical thrombus.

After eight days of standard optimized heart failure therapy, the patient remained in NYHA class III-IV despite slight clinical and laboratory improvements, and it was decided to initiate a 24-hour infusion of levosimendan. Subsequent clinical evolution was favorable, with significant improvement in exercise tolerance, laboratory parameters and LV ejection fraction (30%) and reduction in the size of the thrombus and no clinical evidence of systemic thromboembolism. He was discharged on day 20, in NYHA class II, under optimized heart failure therapy and oral anticoagulation.

Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) (*Fig. 4*) was performed during outpatient follow-up, which confirmed the myocardial trabecula-

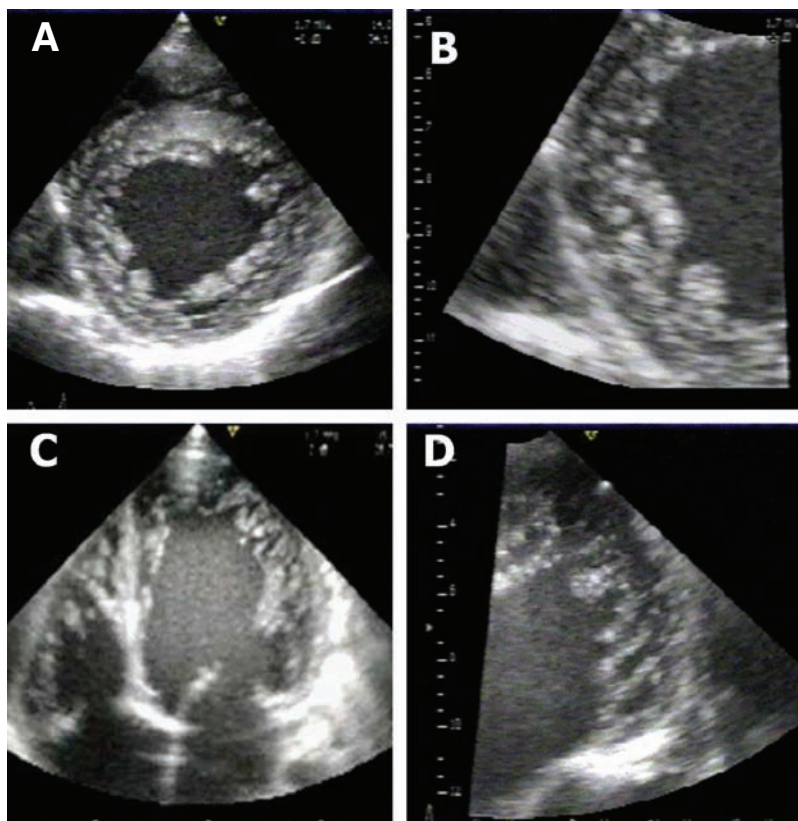


Figura 3

Ecocardiograma transtorácico:

A - Incidência para-esternal curto eixo; C - Incidência apical quatro câmaras; B e D - Imagem ampliada, em que se pode observar em pormenor da parede miocárdica, distinguindo-se camada epicárdica compacta e camada endocárdica, com recessos inter-trabeculares. (seta).

Figure 3

Transthoracic echocardiogram: A - Short-axis parasternal view; C - 4-chamber apical view; B and D - Magnified image showing details of the myocardial wall, in which the compacted epicardial layer and the endocardial layer with intertrabecular recesses can be clearly seen (arrow).

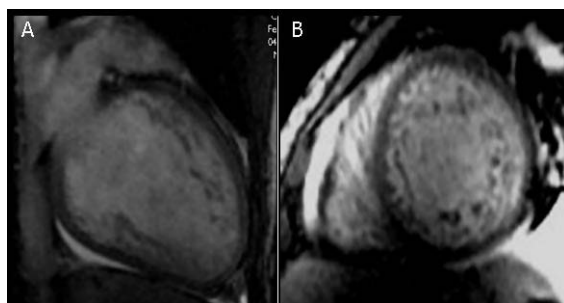


Figura 4

Ressonância magnética cardíaca: Cortes longitudinal (A) e transversal (B) do ventrículo esquerdo, que ilustram o padrão trabecular característico da não compactação do VE.

Figure 4

Cardiac magnetic resonance imaging: longitudinal (A) and transverse (B) sections of the left ventricle showing the characteristic trabecular pattern of left ventricular noncompaction.

ao 20º dia, em classe II da NYHA, sob terapêutica otimizada para a insuficiência cardíaca e anticoagulação oral.

Em ambulatório, foi efectuada ressonância magnética cardíaca (*fig. 4*) que confirmou o padrão trabecular do miocárdio, descrito no ecocardiograma.

Retomou precocemente a actividade profissional (motorista e distribuição de material de escritório) por iniciativa própria, mantendo-se em classe I da NYHA, com períodos de agravamento, facilmente compensados com ajustamento da terapêutica. Nos ecocardiogramas subsequentes, mantinha disfunção VE importante, com fracção de ejeção, variando entre 30 e 35%. Foi realizado um ECG de Holter, no contexto de avaliação / decisão sobre eventual indicação para

tions observed on the echocardiogram.

The patient returned to work early on his own initiative (driver for delivery of office material), and remained in NYHA class I with episodes of decompensation, easily rectified by adjusting his therapy. Subsequent echocardiograms showed continuing significant LV dysfunction, with ejection fraction ranging between 30 and 35%. Holter monitoring was performed to assess the need for an implantable cardioverter-defibrillator (ICD), but no significant arrhythmias were recorded. Approximately 18 months after discharge, the patient suffered cardiorespiratory arrest at home, and was then transferred by ambulance to the Emergency Department, but was in electromechanical dissociation on arrival.

implantação de cardioversor-desfibrilhador, em que não se documentaram disritmias significativas. Cerca de 18 meses após a alta, o doente teve paragem cardio-respiratória no domicílio, sendo socorrido pelo INEM e transportado ao Serviço de Urgência onde chegou em dissociação electro-hemodinâmica.

DISCUSSÃO

A prevalência da NCIVE, de acordo com a maior série de doentes com esta patologia corresponde a 0,014% do total dos doentes referenciados a um laboratório de ecocardiografia de um centro terciário^(3,4). Desta forma, este valor não corresponde obviamente à prevalência real da população geral, sobrestimando-a. Noutro estudo efectuado com base na revisão de exames ecocardiográficos foi estimado que a prevalência da NCIVE possa atingir os 0,05%^(5,6).

A NCIVE tendo em conta as 4 maiores séries destes doentes parece ser mais frequente no sexo masculino, correspondendo a 56-82% do total dos casos^(3,4,5).

O facto desta entidade permanecer relativamente desconhecida entre os médicos em geral contribui para subestimar a sua prevalência.

Do ponto de vista etiopatogénico da NCIVE, é conhecido que nas fases precoces do período embrionário o futuro miocárdio do ventrículo esquerdo consiste numa complexa rede de fibras^(3,5,7,8,9) que limitam uma série de recessos ou sinusóides, que por sua vez comunicam com a cavidade ventricular esquerda. Entre a 5ª e a 8ª semana de desenvolvimento intra-uterino ocorre um processo de condensação desta rede, que se processa da base para o ápex, e do epicárdio para o endocárdio⁽³⁾. O padrão trabecular inicial transforma-se então numa parede miocárdica densa, sendo os espaços sinusoidais primitivos reduzidos a pequenos capilares que atravessam a espessura do miocárdio^(10,11).

Embora não esteja claramente demonstrado^(3,12), é geralmente aceite que a NCIVE resulta de uma paragem do normal processo de compactação. Este parece depender de factores de crescimento endocárdicos neuregulina, e de factores de crescimento angiogénicos, como o *VEGF* e angiopoietina-1^(3,13).

Histologicamente, a NCIVE caracteriza-se por numerosas trabéculas miocárdias revestidas por células endocárdicas, com existência de

DISCUSSION

The prevalence of ILVNC was 0.014% of the total number of referrals to the echocardiographic laboratory of a tertiary center, the largest series of patients with this disorder^(3,4). This figure is obviously higher than the true prevalence among the general population. Another study based on review of echocardiographic exams estimated that its prevalence could be as high as 0.05%^(5,6).

Based on the four largest series of patients with ILVNC, it would appear to be more common in men, who account for 56-82% of all cases^(3,4,5).

The fact that this entity is still relatively unknown among physicians may contribute to underestimation of its prevalence.

With regard to the etiopathogenesis of ILVNC, during early embryonic development the left ventricular myocardium consists of a complex network of fibers^(3,5,7-9) that form a series of recesses or sinusoids that communicate with the left ventricular cavity. Between the fifth and eighth week of intra-uterine development, this network becomes compacted, proceeding from the base to the apex, and from the epicardium to endocardium⁽³⁾. The initial trabecular structure then becomes a dense myocardial wall, with the primitive sinusoids being reduced to small capillaries that run through the myocardium^(10,11).

Although not proven^(3,12), it is widely believed that ILVNC results from arrest of the normal embryonic compaction process. This appears to involve endocardial neuregulin and angiogenic growth factors such as vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1^(3,13).

Histologically, ILVNC is characterized by numerous myocardial trabeculae lined with endocardial cells, together with interstitial and subendocardial fibrosis, probably the result of chronic ischemia⁽¹²⁾, but no specific histological pattern has been identified⁽³⁾.

ILVNC can be sporadic or can occur in a familial form, and certain genes have been related to this disorder.

A mutation in gene G4.5 (Xq28) on the X chromosome, which codes for the taffazin family of proteins^(14,15), was identified in a family with six children affected by ILVNC^(3,12). This gene is also associated with cardiomyopathies such as Barth syndrome, Emery-Dreifuss muscular dystrophy, and myotubular myopathy^(3,12,13). Other genes that code for proteins such as alpha-dystrobrevin and

fibrose intersticial e subendocárdica provavelmente resultante de isquémia crónica⁽¹²⁾, não estando identificado nenhum padrão histológico específico⁽³⁾.

A NCIVE pode ser esporádica ou ter um carácter familiar. Como tal estão identificados alguns genes relacionados com esta entidade noso-patológica.

A mutação no gene G4.5 (Xq28) do cromossoma X, responsável pela codificação da família de proteínas *taffazin*^(14,15) foi identificada numa família com 6 crianças afectadas pela NCIVE^(3,12). Este gene está também associado a miopatias que envolvem o miocárdio, sendo exemplos disto o síndrome de Barth, a distrofia muscular de Emery-Druff, e a miopatia miotubular^(3,12,13). Outros genes que codificam proteínas como a *a-dystrobrevin* e a *cypher/ZASP*, integrantes da ligação entre a matriz extracelular e o citoesqueleto^(16,17) foram também implicados na NCIVE.

Fisiopatologia e Clínica

A NCIVE evolui para um quadro de insuficiência cardíaca, com dilatação do ventrículo esquerdo e disfunção sisto-diafólica. A presença de isquémia crónica está documentada em vários estudos, quer por RMN⁽³⁾, PET⁽³⁾ ou por cintigrafia de perfusão miocárdica⁽³⁾. A disfunção sistólica relaciona-se provavelmente com um défice do aporte de oxigénio secundário a defeitos da microcirculação coronária^(3,18), enquanto que a disfunção diafólica parece ser causada não só pela fibrose secundária ao processo isquémico crónico, mas também à própria hiper-trabeculação que limita o enchimento diafólico do ventrículo esquerdo.

Complicações como as disritimias e os eventos cardio-embólicos são frequentes. A fibrilhação auricular e casos de disritimias ventriculares estão descritas em pelo menos 25%^(3,4,5) e 47%⁽³⁾ dos casos, respectivamente. Apesar de existirem séries em que não estão descritos casos de taquicárdia ventricular ou morte súbita⁽³⁾, é conhecido que nas séries mais numerosas esta última complicação é responsável por quase metade da mortalidade^(3,4,5).

Estão também descritas perturbações da condução, como as taquidisritimias paroxísticas supra-ventriculares, o bloqueio AV 3º grau, e o S. Wolff Parkinson White (presente em 15% da população pediátrica, porém ausente nas 2 maiores séries de doentes adultos com NCIVE^(3,19)).

Cypher/ZASP that link the extracellular matrix and the cytoskeleton^(16,17) have also been implicated in ILVNC.

Pathophysiology and clinical features

ILVNC evolves to a setting of heart failure, with left ventricular dilatation and systolic and diastolic dysfunction. Chronic ischemia has been documented in various studies, using MRI, PET or myocardial perfusion scintigraphy⁽³⁾. Systolic dysfunction is probably the result of deficient oxygen supply caused by impaired coronary microcirculation^(3,18), while diastolic dysfunction appears to be caused not only by fibrosis secondary to chronic ischemia but also by the hypertrabeculation, which restricts left ventricular diastolic filling.

Complications such as arrhythmias and cardioembolic events are common. Atrial fibrillation and ventricular arrhythmias are reported in at least 25%^(3,4,5) and 47%⁽³⁾ of cases respectively. Although there are series with no cases of ventricular tachycardia or sudden death⁽³⁾, in larger series the latter complication is responsible for almost half of deaths^(3,4,5).

Conduction disturbances have also been reported, such as paroxysmal supraventricular tachycardia, third-degree atrioventricular block, and Wolff-Parkinson-White syndrome (found in 15% of the pediatric population, but not in the two largest series of adult patients with ILVNC)^(3,19).

Many other non-specific electrocardiographic alterations have been documented, including ST-segment abnormalities, T-wave inversion, axis deviation, intraventricular conduction defects and left ventricular hypertrophy, but none of them has been identified as characteristic of ILVNC.

Hemostasis in the intertrabecular recesses, systolic dysfunction and atrial fibrillation all contribute to the occurrence of cardioembolic events, with prevalence varying between 21-38% according to some series^(3,4,5), corresponding to cases of pulmonary embolism, stroke, and mesenteric infarction.

As mentioned above, this disorder can be associated with myopathies, neuromuscular disease^(3,9), and dysmorphisms such as prominent forehead, low-set ears, strabismus, arched palate and micrognathia^(3,19). There was no evidence of neurological abnormality or malformation in the case presented, nor knowledge of any other family member affected.

Embora estejam documentadas muitas outras alterações electrocardiográficas não específicas, nomeadamente alterações da repolarização ventricular, desvio do eixo, defeitos da condução intraventricular e padrão de hipertrofia ventricular esquerda, nenhuma destas foi identificada como característica da NCIVE.

A estase de sangue nos recessos inter-trabeculares, a disfunção sistólica, e a fibrilhação auricular contribuem para a ocorrência de eventos cardio-embólicos, variando a sua prevalência, de acordo com algumas séries, entre os 21-38%^(3,4,5) correspondendo estes a casos de embolia pulmonar, AVC, e enfartes mesentéricos.

Como referido previamente, pode também haver associação desta patologia com miopatias, doenças neuromusculares^(3,9), e alguns distúrbios como a proeminência da região frontal, a baixa implantação dos pavilhões auriculares, o estrabismo, o palato arqueado, e a micrognatia^(3,19). No caso apresentado não foi documentada qualquer alteração neurológica ou malformação, não havendo também conhecimento de atingimento familiar.

Diagnóstico

Os actuais critérios de diagnóstico de NCIVE foram definidos por Jenni et al com base em estudos de correlação clínico-ecocardiográficos e anátomo-patológicos. De acordo com estes autores é possível distinguir na espessura da parede miocárdica duas camadas: - uma epicárdica, compacta, e outra endocárdica, muito trabeculada. Na ausência de outra cardiopatia estrutural, um quociente entre a espessura máxima da camada trabecular e espessura máxima da camada compactada superior a 2 é diagnóstico de NCIVE. Importa sublinhar que as medições devem ser efectuadas em tele-sístole, e em incidência para-esternal curto eixo^(3,10).

De facto, a principal característica da NCIVE é a acentuada trabeculação do ventrículo esquerdo, geralmente mais exuberante nos segmentos médio-apicais das paredes inferior e lateral, com existência de fluxo de sangue evidenciado por Doppler nos recessos inter-trabeculares que comunicam com a cavidade ventricular esquerda⁽¹⁰⁾.

A maioria dos casos apresenta-se com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, com hipocinésia difusa envolvendo a totalidade do ventrículo esquerdo e não apenas os segmentos não compactados, sendo também comum a dis-

Diagnosis

The current diagnostic criteria for ILVNC were established by Jenni et al. based on studies of the correlation between clinical, echocardiographic and pathologic anatomical findings. According to these authors, it is possible to distinguish two layers in the myocardial wall: epicardial, which is compacted, and endocardial, which is highly trabeculated. In the absence of other types of structural heart disease, a ratio of more than 2:1 between the maximum thickness of the trabecular layer and that of the compacted layer is diagnostic of ILVNC. Measurements should be taken in end-systole and in short-axis parasternal view^(3,10).

The main characteristic of ILVNC is marked LV trabeculation, generally more prominent in the medial and apical segments of the inferior and lateral walls, with evidence on Doppler study of blood flow in the intertrabecular recesses that communicate with the left ventricular cavity⁽¹⁰⁾.

Most cases present with LV systolic dysfunction and diffuse hypokinesia involving the entire left ventricle and not just the noncompact segments; diastolic dysfunction is also common, as shown by a restrictive transmitral flow pattern^(3,11).

The morphological characteristics of ILVNC were initially described in association with other congenital heart anomalies with elevated left ventricular pressure, such as pulmonary atresia without interventricular communication and complex cyanotic congenital heart disease^(8,20). It should be stressed that a trabeculated myocardium is not necessarily pathologic, although in this case it is more often the right ventricle that is involved; it has also been observed in the left ventricle of healthy hearts. It can also be found associated with hypertrophic, dilated, and hypertensive cardiomyopathies⁽¹⁰⁾.

Unlike the above conditions, there are no structural abnormalities in ILVNC, such as LV outflow tract obstruction, communication between the myocardial recesses and the coronary circulation^(4,10), or primary hemodynamic or functional disturbances, that could be responsible for the trabeculation.

Some of the alterations described can be present in other conditions such as apical hypertrophic cardiomyopathy, right ventricular arrhythmogenic dysplasia, endocardial fibroelastosis, cardiac metastases or intraventricular thrombi, and so these should be considered as possible diagnoses^(3,9,19).

função diastólica, evidenciada pelo padrão restritivo do fluxo transmitral^(3,11).

O padrão morfológico de NCIVE foi inicialmente descrito em associação com cardiopatias congénitas com pressões ventriculares esquerdas elevadas, tais como a atresia da artéria pulmonar sem comunicação inter-ventricular, e as cardiopatias congénitas cianóticas complexas^(8,20). É importante realçar que o padrão trabecular do miocárdio pode estar presente na ausência de significado patológico, sendo mais habitual no ventrículo direito, se bem que também está descrito em ventrículos esquerdos de corações saudáveis. Este padrão surge também associado a situações de miocardiopatia hipertrófica, miocardiopatia dilatada, e miocardiopatia hipertensiva⁽¹⁰⁾.

Contrariamente às referidas situações, na NCIVE não existem anomalias estruturais tais como obstrução da câmara de saída do VE, comunicação entre recessos miocárdicos e coronárias^(4,10), nem quaisquer distúrbios hemodinâmicos ou funcionais primários, potencialmente responsáveis pelo aspecto trabecular.

Algumas das referidas alterações podem estar presentes em entidades como a miocardiopatia hipertrófica apical, a displasia arritmogénica do ventrículo direito, a fibroelastose endocárdica, e em casos de metástases cardíacas ou de trombos intra-ventriculares, pelo que estas situações devem também ser consideradas como hipóteses diagnósticas^(3,9,19).

Quando o exame ecocardiográfico transtorácico não é conclusivo, o exame transesofágico permanece uma alternativa viável. A ecocardiografia de contraste pode também ser útil para evidenciar os recessos inter-trabeculares e a presença de fluxo sanguíneo⁽³⁾.

Outros exames imagiológicos como a ventriculografia, a tomografia computadorizada, e a ressonância magnética são opções complementares, que podem ser úteis quando a qualidade da imagem ecocardiográfica é um factor limitante⁽³⁾. Recentemente foram também propostos critérios diagnósticos por ressonância magnética, que se assemelham aos critérios ecocardiográficos, mas com a diferença de que o referido quociente entre a espessura da camada endocárdica e a camada epicárdica deve neste caso ser superior a 2,3 (e não > 2), devendo as medições da espessura das camadas ser efectuadas em tele-diástole (e não em tele-sístole)⁽⁶⁾. Há trabalhos que sugerem que

When transthoracic echocardiography is inconclusive, a transesophageal exam is a viable alternative; contrast echocardiography can also be useful to visualize intertrabecular recesses and show the presence of blood flow⁽³⁾.

Other techniques such as ventriculography, computed tomography and magnetic resonance imaging can also be used when the quality of the echocardiographic image is poor⁽³⁾. Diagnostic criteria have recently been proposed for MRI, which are similar to echocardiographic criteria except that the ratio between the thickness of the endocardial and epicardial layers should be >2.3 (rather than >2) and measurements should be taken in end-diastole rather than end-systole⁽⁶⁾. Some studies have suggested that MRI is more sensitive than echocardiography in diagnosing ILVNC, especially when trabeculation is limited to the apical segments.

An important aspect in assessing these patients is neurological evaluation and echocardiographic screening of first-degree relatives, given the significant percentage of associated neuromuscular disorders and the potentially familial nature of the pathology. However, in the case presented here, there was no known family history of cardiac or neurological pathology.

Natural history and prognosis

The age of onset of clinical manifestations of heart failure due to ILVNC is extremely variable; it can occur from pediatric to geriatric ages, which is probably related to different degrees of trabeculation and chronic myocardial ischemia⁽¹⁾. While in the first series published, age at diagnosis ranged between 11 months and 22 years (mean of seven years), more recent studies have reported cases of ILVNC being diagnosed in elderly patients^(3-5,7).

Although 90%⁽³⁾ of children with ILVNC develop systolic ventricular dysfunction within 10 years of diagnosis, complications such as systemic embolization, ventricular arrhythmias and death are considerably less common in pediatric patients than in the adult population^(3,19).

In one of the largest series of patients with ILVNC published to date, 48% had died or undergone heart transplantation during 44 months of follow-up⁽²¹⁾. In another study^(1,5), with a six-year follow-up, death or transplantation occurred in 59% of the patients overall. Mortality after four years of follow-up in the same study was

a ressonância magnética poderá ser mais sensível que a ecocardiografia no diagnóstico da NCIVE especialmente quando o envolvimento trabecular do miocárdio está limitado aos segmentos apicais.

Um aspecto importante na avaliação destes doentes, atendendo à considerável percentagem de distúrbios neuromusculares associados, bem como ao potencial carácter familiar desta patologia, é a avaliação neurológica e o rastreio ecocardiográfico dos familiares até ao 1º grau. Importa salientar que no caso do doente apresentado, não havia história familiar conhecida de patologia cardíaca ou neurológica.

História Natural e Prognóstico

O início das manifestações clínicas de insuficiência cardíaca devido à NCIVE é muito variável, podendo ocorrer desde a idade pediátrica até à idade geriátrica, estando tal em provável relação com os diferentes graus de trabeculação e isquémia crónica do miocárdio⁽¹⁾. Ainda que nas séries inicialmente publicadas a idade na altura do diagnóstico variasse entre os 11 meses e os 22 anos, correspondendo a idade média aos 7 anos, estudos mais recentes revelaram casos de diagnóstico da NCIVE em idosos^(3,4,5,7).

Embora 90%⁽³⁾ das crianças com NCIVE desenvolvam disfunção ventricular sistólica após 10 anos de seguimento, complicações como a embolização sistémica, arritmias ventriculares, e a própria morte são consideravelmente menos frequentes nas séries de doentes pediátricos comparativamente à população adulta.^(3,19)

Numa das maiores séries de NCIVE publicada até à data, 48% dos doentes faleceram ou foram transplantados após 44 meses⁽²¹⁾. Num outro estudo^(1,5) com seguimento dos doentes durante 6 anos, os casos de mortalidade ou transplante ocorreram em 59% do total dos doentes. No mesmo estudo a mortalidade após 4 anos de seguimento clínico excedeu os 35%, tendo metade destes casos sido mortes súbitas. As causas mais comuns de morte nos doentes não transplantados foram a taquicardia ventricular (41%) e os eventos trombo-embólicos (24%).

Oechslin et al identificaram nos doentes com NCIVE algumas características mais frequentes entre os não sobreviventes, nomeadamente um diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo aumentado, insuficiência cardíaca classe III-IV da NYHA, fibrilhação auricular, e bloqueio de ramo do feixe de His^(3,4). Estes doentes foram con-

over 35%, half of these cases being sudden death. The most frequent causes of death in patients without transplantation were ventricular tachycardia (41%) and thromboembolic events (24%).

Oechslin et al. identified the most common characteristics of nonsurvivors among patients with ILVNC, which included greater LV end-diastolic diameter, NYHA class III/IV heart failure, atrial fibrillation, and bundle-branch block^(3,4). Such patients are considered candidates for more aggressive therapeutic approaches such as ICD implantation or evaluation for transplantation⁽³⁾.

Treatment

Treatment is based on three main elements: standard pharmacological heart failure therapy, risk stratification to prevent malignant arrhythmias (with possible ICD implantation), and prevention of systemic embolic events⁽³⁻⁵⁾, whether or not intraventricular thrombi have been documented.

Biventricular pacing should be considered in patients with left bundle branch block and NYHA class III/IV heart failure despite optimized medical therapy. Cardiac transplantation is naturally reserved for cases of refractory heart failure.

With regard to indication for ICD implantation, recently published guidelines⁽²²⁾ consider ILVNC a form of dilated cardiomyopathy and it thus corresponds to a class IIb recommendation.

Although there is still some debate on this question, the fact that our patient suffered sudden death and that a high incidence of this complication has been reported in various series of ILVNC^(1,5,21) highlights the need for a re-evaluation of the indication for ICD implantation for this pathology.

siderados candidatos a atitudes terapêuticas mais agressivas como a implantação de CDI e avaliação para transplante⁽³⁾.

Terapêutica

A estratégia terapêutica assenta em três pontos principais: terapêutica farmacológica convencional para insuficiência cardíaca, estratificação de risco e prevenção de arritmias malignas com eventual implantação de CDI e prevenção de eventos embólicos sistémicos^(3,4,5), independentemente da documentação de trombos intraventriculares.

Nos doentes que apresentam bloqueio completo de ramo esquerdo e insuficiência cardíaca classe III-IV da NYHA, apesar da terapêutica médica otimizada, deve ser considerada a hipótese de pacing biventricular. O transplante cardíaco será naturalmente reservado para os casos de insuficiência cardíaca refractária.

No que se refere à indicação para implantação de CDI, de acordo com as recomendações recentemente publicadas⁽²²⁾, considerando a NCIVE como uma forma particular de miocardiopatia dilatada, este caso corresponde a uma indicação classe IIb.

Apesar de ainda existir alguma controvérsia em relação a este assunto, o nosso caso com desfecho fatal por morte súbita, e a elevada incidência desta complicação descrita em algumas séries de NCIVE^(1,5,21) reforçam a necessidade da reavaliação da indicação para implantação de CDI nesta patologia em particular.

Pedido de separatas para:
Address for reprints:

Pedro Magno
Serviço de Cardiologia
Hospital Fernando Fonseca
IC 19
2700 AMADORA
e-mail: pedromagno@spc.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Stamou S, Lefrak EA, MD, Freydoon C, Athari, Burton N, Massimiano PS. Heart Transplantation in a Patient with Isolated Noncompaction of the Left Ventricular Myocardium. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1806-8
2. Jenni R, Goebel N, Tartini R, Schneider J, Arbenz U, Oelz O. Persisting myocardial sinusoids of both ventricles as an isolated anomaly: echocardiographic, angiographic, and pathologic anatomical findings. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1986;9:127-31.
3. Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the Ventricular Myocardium. *Circulation* 2004;109:2965-2971
4. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, et al. 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
5. Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:26-31.
6. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson, Francis JM, Anderson RH, Watkins H, Neubauer S. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):101-5.
7. Agmon Y, Connolly HM, Olson LJ, et al. Noncompaction of the ventricular myocardium. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12: 859-863.
8. Dusek J, Bohuslav O, Duskova M. Postnatal persistence of spongy myocardium with embryonic blood supply. *Arch Pathol* 1975;99:312-17
9. Agmon Y, Connolly HM, Olson LJ, Khandheria BK, Seward JB. Noncompaction of the ventricular myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:859-63.
10. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Jost CA, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666-671
11. Grant RT. An unusual anomaly of the coronary vessels in the malformed heart of a child. *Heart* 1926;13:273-83.
12. Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, et al. Xq28-linked noncompaction of the ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet*. 1997;72:257-265.
13. Zambrano E, Marshalko SJ, Jaffe CC, et al. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: clinical and molecular aspects of a rare cardiomyopathy. *Lab Invest*. 2002; 82:117-122
14. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, Kiotsekolglou A, Tome MT, Pellerin D, McKenna WJ, Elliott PM. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *European Heart Journal* (2005) 26, 187-192
15. Ichida F, Tsubata S, Bowles KR et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation* 2001;103:1256-1263.
16. Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
17. Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S et al. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular non-compaction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2014-2027.
18. Junga G, Kneifel S, Von Smekal A, et al. Myocardial ischemia in children with isolated ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 1999;20:910-916.
19. Ichida F, Hanamichi Y, Miyawaki 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;34:233-240.
20. Varnava AM. Isolated left ventricular non-compaction: a distinct cardiomyopathy? *Heart* 2001;86:599-600
21. Rigopoulos A, Rizos IK, Aggeli C, et al. Isolated left ventricular noncompaction: an unclassified cardiomyopathy with severe prognosis in adults. *Cardiology*. 2002;98: 25-32
22. Zipes et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1064-1108