

Studio osservazionale Non compattazione isolata del ventricolo sinistro in età pediatrica: esperienza clinica su cinque casi

Roberto Grillo, Salvatore Pipitone, Maurizio Mongiovì, Tommaso Cipolla,
Giovanni Giudice, Sergio Gagliano, Velio Sperandeo

Divisione di Cardiologia, Presidio Ospedaliero Casa del Sole, Palermo

Key words:
Cardiomyopathies;
Congenital heart disease.

Background. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium, a rare congenital disorder, is thought to be due to an arrest of myocardial morphogenesis. It is characterized by an excessively prominent trabecular meshwork and by deep intertrabecular recesses. The aim of this study was to clarify the late outcome of this malformation, reporting our experience on 5 pediatric patients observed for a period of 11 years.

Methods. We describe the clinical, electrocardiographic and echocardiographic findings of 5 pediatric cases, with an age ranging from 1 month to 10 years. The mean follow-up was 4.5 years (> 10 years in 1 patient).

Results. In no case did life-threatening ventricular arrhythmias or systemic embolic events occur. Four patients who developed heart failure have been submitted to digoxin, diuretic, angiotensin-converting enzyme and anticoagulant therapy. One of them is still asymptomatic and in good health. One patient died while on the waiting list for cardiac transplantation.

Conclusions. The appropriate and early diagnosis and treatment of this disorder can improve the outcome even though further studies will be needed to elucidate its long-term prognosis. At the same time, in view of the high incidence of a positive family history, evaluation of all members of the family is warranted.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (8): 858-863)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 23 gennaio 2002; nuova stesura il 2 maggio 2002; accettato il 7 maggio 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Roberto Grillo

Via Empedocle

Restivo, 104

90144 Palermo

E-mail:

grillorob@libero.it

Introduzione

La persistenza postnatale della non compattazione isolata del ventricolo sinistro è un raro disordine congenito della morfogenesi ventricolare, di solito non associato ad altre malformazioni cardiache e caratterizzato dalla presenza di numerose prominenti trabecolature, interrotte da profondi recessi intertrabecolari, che comunicano con la cavità ventricolare sinistra ma non con la circolazione coronarica. Tali trabecolature sono solitamente situate nella porzione apicale del ventricolo, più raramente in quelle postero-laterale e basale.

In letteratura sono segnalati circa 100 casi, più spesso isolati, oppure riuniti in serie limitate di pazienti sia di età pediatrica¹⁻⁴ che di età adulta⁵. Gli aspetti clinici di tale rara malattia non sono ancora del tutto chiari, soprattutto perché l'inizio dei sintomi è molto variabile; la prognosi a distanza risulta comunque sfavorevole, con percentuali di mortalità a medio termine molto alte^{1,5}.

Scopo del presente lavoro è di dare un ulteriore contributo alla conoscenza dell'ano-

malia, descrivendo i dati clinico-strumentali ed il follow-up di una serie di 5 bambini osservati in un periodo di 11 anni circa.

Materiali e metodi

Nel periodo marzo 1990-giugno 2001 sono stati osservati presso la Divisione di Cardiologia del Presidio Ospedaliero Casa del Sole di Palermo, 5 pazienti (3 maschi, 2 femmine) di età compresa, all'epoca della prima osservazione, tra 1 mese e 10 anni (media 25.8 mesi, mediana 3 mesi). Tutti presentavano un aspetto ecocardiografico tipico della non compattazione isolata del ventricolo sinistro, con un numero di trabecolature intraventricolari molto superiore al limite massimo considerato come normale⁶. Quattro pazienti su 5 venivano osservati per la prima volta entro i primi 3 mesi di vita, costituendo quindi un gruppo molto omogeneo rispetto alle altre serie pediatriche della letteratura (Tab. I)¹⁻⁴. Nella tabella II sono sintetizzate le caratteristiche cliniche dei nostri casi.

Tabella I. Principali serie di pazienti pediatrici con non compattazione isolata del ventricolo sinistro descritte in letteratura.

Studio	N. pazienti	Età prima osservazione	Periodo medio di follow-up (anni)
Chin et al. ¹ , 1990	8	11 mesi-22 anni (media 8.9 anni)	5
Junga et al. ² , 1999	5	10 anni-14 anni (media 11.4 anni)	2-6
Ichida et al. ³ , 1999	27	7 giorni-15 anni (media 5.7 anni)	6
Neudorf et al. ⁴ , 2001	7	1 mese-5 anni (media 2 anni)	Sconosciuto
Grillo et al.	5	1 mese-10 anni (media 2.1 anni)	4.5

Il motivo del primo ricovero era rappresentato da scompenso cardiaco congestizio (casi 1 e 2), accertamenti per familiarità per miocardiopatia (caso 3), e riscontro occasionale di soffio cardiaco (casi 4 e 5).

Due pazienti erano fratelli (casi 2 e 3); nessuno presentava malformazioni scheletro-facciali o malattie cromosomiche. L'ECG risultava alterato in tutti, tranne uno (caso 5), con quadro di ipertrofia ventricolare sinistra e/o ingrandimento biatriale. In nessun caso veniva riscontrato quadro di preeccitazione ventricolare. L'esame ecocardiografico, eseguito nelle proiezioni parasternale asse lungo, 4 camere, 2 camere e asse corto, permetteva di evidenziare numerose grossolane trabecole interrotte da profondi recessi intertrabecolari nell'apice del ventricolo sinistro in tutti i casi, e in due anche nella parete postero-laterale (Fig. 1).

La diagnosi iniziale di non compattazione isolata del ventricolo sinistro non è stata inizialmente posta nei casi 1 e 2, considerati rispettivamente come cardiomiopatia dilatativa e cardiomiopatia restrittiva. In 3 pazienti veniva eseguita indagine emodinamica per valutare, oltre l'aspetto morfologico ventricolare (Fig. 2), anche la pressione telediastolica biventricolare e lo stato del circolo polmonare. La pressione telediastolica biventricolare sinistra risultava alterata in tutti e tre (media 27 mmHg), mentre la pressione telediastolica biventricolare destra era alterata solo in un caso.

La pressione arteriosa polmonare media era lievemente alterata in 2 casi (media 21 mmHg). Due pazienti presentavano ampia pervietà del forame ovale, con shunt prevalentemente sinistro-destro.

Un paziente è stato sottoposto a biopsia endomiocardica, ma il reperto non era contributivo per una diagnosi di non compattazione isolata del ventricolo sinistro.

Risultati

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a screening metabolico e a controlli clinici ed accertamenti strumenta-

li serati ogni 6 mesi circa con ECG, ecocardiogramma, Holter ed esami ematochimici, per un periodo di tempo variabile da 6 mesi a 11 anni (media 4.5 anni). L'ECG Holter, più volte ripetuto nel follow-up di ciascun caso, ha mostrato sempre la presenza di ritmo sinusale stabile, normali valori del QRS e dell'intervallo Q-T, assenza di fenomeni aritmici ripetitivi sopraventricolari e/o ventricolari. Gli ecocardiogrammi serati hanno messo in evidenza una persistente riduzione della funzione contrattile del ventricolo sinistro, che ha giustificato il precoce inserimento di terapia farmacologica anti-scompenso (digitale, diuretici, ACE-inibitori e/o beta-bloccanti). Nei pazienti sintomatici si è fatto ricorso alla terapia anticoagulante e non sono stati mai evidenziati episodi di embolia cerebrale.

Un paziente in scompenso cardiaco intrattabile e inserito in lista d'urgenza per trapianto cardiaco è deceduto prima dell'intervento. Solo un paziente si mantiene attualmente asintomatico e pertanto non necessita di terapia farmacologica.

Discussione

Il miocardio, nelle prime settimane di vita intrauterina, prima dello sviluppo della circolazione coronarica, è costituito da un fitto intreccio di trabecole muscolari che determinano un caratteristico aspetto spongioso⁷.

Nel cuore normale, dopo l'ottava settimana di vita intrauterina e in concomitanza con la formazione del circolo coronarico, avviene una progressiva compattazione delle trabecole miocardiche, in particolar modo nel ventricolo sinistro, a partire dalle porzioni basali verso l'apice. La persistenza dopo la vita fetale di queste grossolane trabecolature è solitamente associata a gravi cardiopatie congenite con ostacolo all'efflusso ventricolare destro o sinistro⁸.

La non compattazione isolata del ventricolo sinistro è un raro disordine congenito della morfogenesi ventricolare dovuto all'arresto di questo normale processo di

Tabella II. Caratteristiche cliniche e strumentali della nostra casistica.

Paziente	Sesso	Età prima prognosi	Motivo del ricovero	ECG	Ecocardiogramma	Cateterismo (QP/QS)	Terapia	Follow-up		
								Durata (anni)	FE	Decorso clinico
1	M	3 mesi	Scompensazione congestizia	IVS	VS dilatato FE 18% Trabecole in apice	Sì (-)	Digitale, diuretici, ACE-inibitori, anticoagulanti	1	-	Decesso in attesa di trapianto
2	M	2 mesi	Scompensazione congestizia	IBA BBB	VS dilatato FE 25% Trabecole in apice Forame ovale pervio	Sì (1.8)	Digitale, diuretici, ACE-inibitori, betabloccanti, anticoagulanti	11	30%	Scompensazione cronica
3	F	3 mesi	Accertamenti per familiarità	IBA IVS	VS dilatato FE 45% Trabecole in apice e parete laterale	No	Digitale, diuretici, ACE-inibitori, betabloccanti, anticoagulanti	6.6	45%	Scompensazione cronica
4	F	10 anni	Scoperta di soffio cardiaco	IBA IVS	VS dilatato FE 53% Trabecole in apice e parete postero-laterale Forame ovale pervio	Sì (1.7)	ACE-inibitori, antiaggreganti	3.6	55%	Scompensazione cronica
5	M	1 mese	Scoperta di soffio cardiaco	Nei limiti	VS normale FE 60% Trabecole in apice e parete postero-laterale Piccolo difetto interventricolare	No	Nessuna	0.9	-	Asintomatico

BBB = blocco di branca destra; FE = frazione di eiezione; IBA = ingrandimento biatriale; IVS = ipertrofia ventricolare sinistra; QP/QS = rapporto tra flusso polmonare e sistemico; VS = ventricolo sinistro.

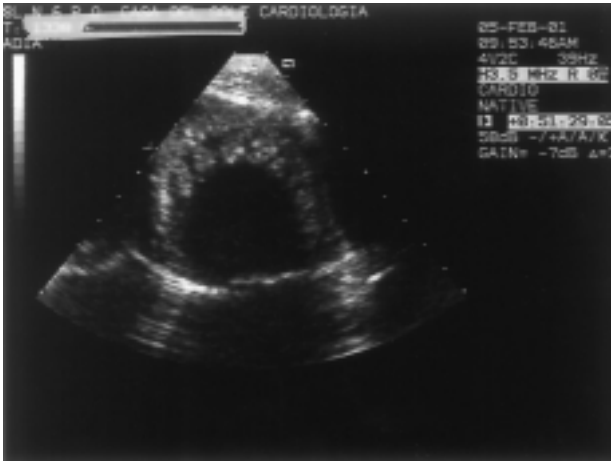
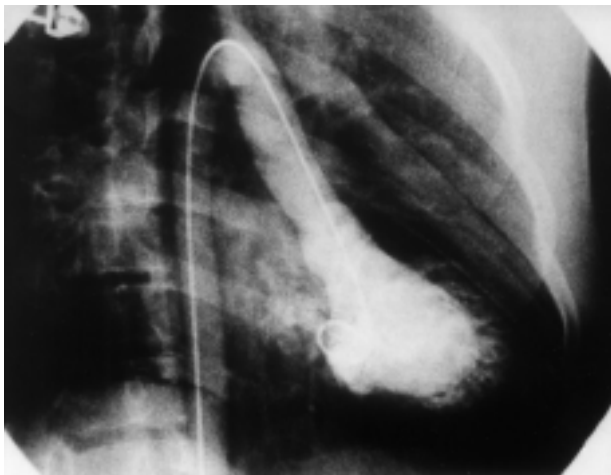


Figura 1. Immagine ecocardiografica bidimensionale in 4 camere apicale del caso 4. Sono evidenti numerose trabecole nell'apice del ventricolo sinistro interrotte da profondi recessi intertrabecolari.



A



B

Figura 2. Ventricolografia sinistra del caso 4 in proiezione obliqua anteriore destra in sistole (A), e in diastole (B). Si evidenziano una moderata dilatazione della cavità ventricolare e la presenza di numerose grossolane trabecole che occupano la porzione apicale e parte della porzione antero-laterale, con significativa riduzione della contrattilità.

compattazione, in assenza di malformazioni strutturali cardiache, che determina un quadro morfologico simile a quello osservabile in alcune specie di mammiferi non vertebrati e di rettili⁹.

La sua patogenesi è poco chiara; la malattia è inquadrata come una forma indeterminata di miocardiopatia, secondo quanto stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dalla Federazione Internazionale di Cardiologia¹⁰. Recenti studi hanno posto l'attenzione sulla correlazione tra la non compattazione isolata del ventricolo sinistro e alterazioni della struttura mitocondriale della cellula¹¹, oppure del suo patrimonio genico a livello della regione cromosomica Xq28 del gene G4.5¹².

Data la sua rarità, vi sono in letteratura segnalazioni prevalentemente di casi isolati in neonati^{13,14}, bambini, o adulti¹⁵⁻¹⁷, ovvero di serie limitate di pazienti¹⁻⁵, con significative variazioni riguardo all'epoca di inizio dei sintomi, del decorso clinico e del follow-up a distanza. La diagnosi della malattia è in genere eseguita con l'ecocardiogramma, sulla base del riscontro di multiple prominenti trabecolature intracavitari¹, interrotte da profondi recessi intertrabecolari che l'esame color Doppler dimostra comunicare con la cavità ventricolare sinistra. Sono stati proposti anche altri metodi diagnostici, come la semplice ventricolografia sinistra, oppure la tomografia computerizzata¹⁸ e la risonanza magnetica^{4,19}.

Chin et al.¹ hanno proposto un metodo per la definizione quantitativa di queste trabecole, ma i criteri morfologici per la diagnosi di non compattazione isolata del ventricolo sinistro sono più qualitativi che quantitativi¹⁵ e quindi soggetti a variabilità interpretative. Probabilmente è questo il motivo per cui le serie più numerose di pazienti, quale quella dei soggetti adulti di Ritter et al.⁵ o quella di Ichida et al.³, frutto dello screening ecocardiografico di massa eseguito da circa 150 ospedali giapponesi, comprendono casi con modesto aumento di trabecolature, e quindi poco sintomatici.

Vi è comunque uniformità dei vari autori nel giudicare la prognosi a distanza di questa malattia sfavorevole. Chin et al.¹ mostrano un'elevata percentuale di complicanze, costituita da gravi aritmie, fenomeni embolici cerebrali ed exitus in un follow-up a medio termine di circa 5 anni. La serie di Ichida et al.³ mostra invece una maggiore percentuale di casi asintomatici, probabilmente perché evidenziati nella fase iniziale della malattia, con un follow-up lungo fino a 17 anni. La serie di Ritter et al.⁵, che comprende esclusivamente pazienti adulti, dimostra che a circa 5 anni dalla scoperta della malattia, il 59% dei pazienti era morto o aveva subito trapianto cardiaco, e la percentuale di mortalità era tanto più alta quanto più precoce l'inizio dei sintomi.

I nostri 5 casi, che costituiscono un gruppo omogeneo in quanto la scoperta della malattia è avvenuta in 4 pazienti su 5 nei primi 3 mesi di vita, permettono di fare delle interessanti considerazioni riguardo alla

prognosi a distanza. Il nostro follow-up medio è infatti di 53 mesi, in un caso anche > 10 anni, nonostante si tratti di casi gravemente sintomatici. È quindi dimostrata una lunga sopravvivenza, anche in presenza di una severa disfunzione ventricolare sinistra, ovviamente con opportuno supporto di farmaci inotropi e vasodilatatori.

Un'altra caratteristica peculiare è l'assenza di fenomeni di natura embolica; 4 pazienti su 5 (in pratica tutti i casi sintomatici), sono stati trattati con dicumarolici o antiaggreganti in via profilattica. L'uso di anticoagulanti nella non compattazione isolata del ventricolo sinistro è un argomento controverso, tuttavia dati della letteratura¹ testimoniano il loro beneficio nella prognosi a distanza e soprattutto nei pazienti adulti il loro uso è raccomandato anche in assenza di una visualizzazione ecocardiografica di trombi intertrabecolari⁵.

Un altro dato a nostro avviso peculiare della nostra serie è l'elevata incidenza di ampia pervietà del forame ovale, riscontrata in 2 dei 5 casi. Ciò potrebbe essere dovuto a distensione dei margini del forame ovale con scollamento della valvola del forame ovale, secondaria ad incremento della pressione atriale sinistra a causa dell'alterata compliance ventricolare.

Un dato confortante è l'assenza in tutti i nostri pazienti sopravvissuti di gravi fenomeni aritmici, anche in ECG Holter eseguiti a distanza di anni dall'iniziale scoperta, e in assenza di specifica terapia antiaritmica. Le aritmie maligne sono uno dei fenomeni più preoccupanti nella prognosi a distanza di tale affezione. Esse sono più evidenti nei casi singoli¹⁶ o in serie di pazienti adulti^{5,15,17}, e sembra siano dovute a fenomeni di ischemia ventricolare secondaria alla progressiva disfunzione ventricolare sinistra, oppure ad estesi fenomeni di fibrosi nelle zone di parete ventricolare interessate dalla malattia^{2,5}.

La severità della prognosi a distanza rende quindi opportuna una precoce diagnosi al fine di ottimizzare il regime terapeutico. In 2 dei 5 casi la diagnosi iniziale non è stata esatta; la non compattazione isolata del ventricolo sinistro può infatti essere confusa con quadri clinico-ecocardiografici inizialmente simili, come quelli della cardiomiopatia restrittiva o di forme di cardiomiopatia dilatativa^{1,15}.

La nostra seppur breve casistica conferma infine la tendenza alla familiarità dell'affezione. Due dei 5 pazienti sono infatti fratelli; la diagnosi nel fratello più grande è stata inizialmente misconosciuta, mentre quella del più piccolo è stata posta precocemente in maniera esatta, sulla scorta della precedente esperienza. Sembra dunque necessario eseguire il più precocemente possibile una diagnosi precisa di tale malattia, in quanto un adeguato trattamento con cardiocinetici, vasodilatatori e anticoagulanti permette di ottenere lunghe sopravvivenze anche in casi molto sintomatici. L'evoluzione a lungo termine della malattia resta comunque ancora incerta e necessita di un continuato follow-up.

Riassunto

Razionale. La non compattazione isolata del ventricolo sinistro è un raro disordine congenito della morfogenesi ventricolare non associato ad altre malformazioni intracardiache, di cui sono noti circa 100 casi in letteratura, e con prognosi a distanza sfavorevole. Scopo dello studio è stato dare un contributo alla conoscenza della prognosi a distanza di tale malattia, sulla scorta della nostra esperienza su 5 pazienti di età pediatrica osservati per un periodo di tempo lungo fino a 11 anni.

Materiali e metodi. Cinque pazienti (3 maschi, 2 femmine) di età compresa tra 1 mese e 10 anni, con aspetto ecocardiografico tipico della non compattazione ventricolare sinistra, sono stati osservati presso la Divisione di Cardiologia del Presidio Ospedaliero Casa del Sole di Palermo, nel periodo 1990-2001. Quattro su 5 hanno presentato nel decorso clinico scompenso ventricolare sinistro; 3 sono stati sottoposti a cateterismo cardiaco e 1 a biopsia endomiocardica. In 2 casi è stata evidenziata ampia pervietà del forame ovale con shunt sinistro-destro.

Risultati. Tutti i pazienti sono stati controllati ogni 3-6 mesi con accertamenti strumentali incruenti. Non sono state mai evidenziate aritmie maligne e i 4 pazienti scompensati sono stati trattati con farmaci inotropi, diuretici e anticoagulanti. Un paziente è deceduto in attesa di trapianto cardiaco per scompenso intrattabile e solo uno si mantiene clinicamente asintomatico.

Conclusioni. Una diagnosi precoce di tale malformazione è fondamentale per attuare un'opportuna strategia terapeutica e per assicurare una lunga sopravvivenza anche in pazienti con scompenso cardiaco grave.

Parole chiave: Cardiomiopatie; Cardiopatia ischemica.

Bibliografia

1. 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.
2. Junga G, Kneifel S, Von Smekal A, Steinert H, Bauersfeld U. Myocardial ischaemia in children with isolated ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 1999; 20: 910-6.
3. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of left ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 233-40.
4. Neudorf UE, Hussein A, Trowitzch E, Schmaltz AA. Clinical features of isolated noncompaction of the myocardium in children. *Cardiol Young* 2001; 11: 439-42.
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. 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.

7. Carlson BM. Patten's foundations of embryology. 5th edition. New York, NY: McGraw-Hill, 1988: 586.
8. 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.
9. Angelini A, Melacini P, Barbero F, Thiene G. Evolutionary persistence of spongy myocardium in humans. *Circulation* 1999; 99: 2475.
10. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. 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.
11. Finsterer J, Stollberger C. Hypertrabeculated left ventricle in mitochondriopathy. *Heart* 1998; 80: 632.
12. Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC, et al. Xq28-linked noncompaction of the left ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet* 1997; 72: 257-65.
13. Bleyl SB, Mumford BR, Thompson V, et al. Neonatal, lethal noncompaction of the left ventricular myocardium is allelic with Barth syndrome. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 868-72.
14. Halbertsma FJ, van't Hek LG, Daniels O. Spongy cardiomyopathy in a neonate. *Cardiol Young* 2001; 11: 458-60.
15. Agmon Y, Connolly HM, Olson LJ, Khandheria BK, Seward JB. Noncompaction of the ventricular myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 859-63.
16. Buonanno C, Variola A, Dander B, Gabaldo S, Marafioti V. Isolated noncompaction of the myocardium: an exceedingly rare cardiomyopathy. A case report. *Ital Heart J* 2000; 1: 301-5.
17. Corrado G, Santarone M, Migliarina E, et al. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium. A study in an adult male and literature review. *Ital Heart J* 2000; 1: 372-5.
18. Conces DJ Jr, Ryan T, Tarver RD. Noncompaction of ventricular myocardium: CT appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156: 717-8.
19. Hany TF, Jenni R, Debatin JF. MR appearance of isolated noncompaction of the left ventricle. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 437-8.