

La forma isolata della non compattazione del miocardio ventricolare sinistro

Pierluigi Aragona, Luigi Paolo Badano*, Giuseppe Pacileo**, Giuseppe Paolo Pino***, Gianfranco Sinagra§, Elisabetta Zachara§§

U.O.C. di Cardiologia-UTIC, Ospedale Civile G. Chidichimo, ASL 3 della Sibaritide, Trebisacce (CS),

*Dipartimento di Scienze Cardiopolmonari, A.O. S. Maria della Misericordia, Udine, **Cattedra di Cardiologia, Seconda Università degli Studi, A.O. Monaldi, Napoli, ***Divisione di Cardiologia-UTIC,

A.O. San Camillo-Forlanini, Roma, §Dipartimento di Cardiologia, Ospedali Riuniti, Trieste, §§Ambulatorio Clinico Genetico delle Cardiomiopatie, Dipartimento di Cardioscienze, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Key words:
Cardiomyopathies;
Noncompaction.

Isolated left ventricular noncompaction is a genetically heterogeneous congenital disorder characterized by an altered structure of the myocardial wall. This cardiomyopathy is thought to be due to an arrest of intrauterine compaction of the myocardial fibers in the absence of any other structural heart disease. Noncompaction of the left ventricular myocardium is an uncommon finding and remains frequently overlooked even by experienced echocardiographers. However, a correct diagnosis of noncompaction has important implications due to the possible association with other cardiac abnormalities and/or muscle disorders, progressive left ventricular dysfunction, risk of thromboembolism, and life-threatening arrhythmias. Furthermore, because of the familial association described with ventricular noncompaction, screening with echocardiography of first relatives is recommended.

Since echocardiography is the diagnostic technique of choice, missed diagnoses may be due to nonoptimal imaging of the lateral and apical myocardium, and/or insufficient disease awareness by echocardiographers. To increase awareness of left ventricular noncompaction, the present paper reviews embryology, genetics, clinical features and pathophysiology, diagnosis, treatment and prognosis of patients affected by isolated left ventricular noncompaction.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (10): 649-659)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 10 maggio 2005; nuova stesura il 28 giugno 2005; accettato il 30 giugno 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Pierluigi Aragona

U.O.C. di Cardiologia-UTIC
Ospedale Civile
G. Chidichimo

Viale della Libertà
87075 Trebisacce (CS)
E-mail:

p.aragona@libero.it

Introduzione

La forma isolata della non compattazione del miocardio ventricolare o *isolated ventricular noncompaction* (IVNC), che deve essere tenuta distinta dalla non compattazione miocardica associata ad altre cardiopatie congenite (la persistenza dei sinusoidi, una forma diversa sia dal punto di vista patogenetico che anatomo-patologico), è una rara cardiomiopatia cui è generalmente associata una prognosi severa¹⁻⁴. La cardiomiopatia è di più frequente riscontro in età pediatrica. Le casistiche che hanno raggruppato pazienti adulti sono molto limitate^{2,3,5} probabilmente anche perché, ancora oggi, questa cardiomiopatia è piuttosto misconosciuta anche in ambiente specialistico cardiologico.

La IVNC non ha avuto ancora il riconoscimento di entità nosografica a sé stante e risulta, secondo la classificazione delle cardiomiopatie stilata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, come forma non classificata⁶. Il meccanismo patogenetico della IVNC è legato, verosimilmente, all'arresto della normale embriogenesi del

l'endocardio e del miocardio. Le manifestazioni cliniche della IVNC sono proteiformi, potendo variare da forme asintomatiche a forme con scompenso cardiaco, manifestazioni aritmiche o che esordiscono con fenomeni tromboembolici.

L'ecocardiografia è la metodica di scelta, ma la corretta diagnosi viene spesso omessa sia perché la malattia non è ancora ben nota nell'ambiente cardiologico, sia perché le alterazioni morfologiche che la caratterizzano possono essere confuse con quelle presenti in altre cardiomiopatie. Scopo di questa rassegna è la messa a punto della IVNC, dall'embriologia, alla presentazione clinica, fino alla terapia ed alla storia naturale, con un'attenzione particolare alla diagnostica strumentale di questa particolare cardiomiopatia.

Embriologia

Durante le fasi precoci di sviluppo dell'embrione, il miocardio si presenta come una rete di fibre muscolari con aspetto spongioso, con presenza di trabecolature e

recessi, e sinusoidi che lo attraversano e mettono in comunicazione il circolo coronarico epicardico con la cavità ventricolare. Questo tipo di circolazione, detta lacunare, è simile a quella riscontrabile in alcuni esseri viventi, collocati in gradini più bassi della scala zoologica, che non hanno una circolazione polmonare matura, quali ad esempio alcuni anfibii adulti.

La graduale compattazione di questa rete spongiosa si completa fra la quinta e l'ottava settimana di vita fetale, quando l'embrione ha una lunghezza di circa 8 mm, seguendo una progressione ben precisa, dall'epicardio verso l'endocardio e dalla base all'apice^{2,7}. La circolazione coronarica si sviluppa contestualmente e i recessi intertrabecolari si trasformano in capillari. Questo processo di maturazione è regolato da numerosi fattori (fattore di crescita endoteliale vascolare, angio-poietina 1, ecc.)⁸.

Nelle forme congenite di non compattazione del miocardio ventricolare sinistro, il meccanismo patogenetico è rappresentato prevalentemente da: ostruzione all'efflusso destro o sinistro, cardiopatie cianogene complesse, o anomalie coronariche. In questi casi, come ad esempio nell'atresia polmonare a setto interventricolare integro, il riassorbimento dei sinusoidi embriogenici è impedito, durante lo sviluppo, dal sovraccarico di pressione per cui residuano profondi recessi che, a differenza della IVNC, comunicano sia con la cavità ventricolare sinistra che con il sistema delle arterie coronarie. Per tale motivo il termine più appropriato per la patologia nella forma congenita è quello di "sinusoidi persistenti" e non quello di "non compattazione".

Nella IVNC l'alterata struttura della parete miocardica è il risultato di un arresto intrauterino della compattazione delle fibre miocardiche in assenza di una coesistente cardiopatia congenita. In questa forma esiste continuità tra la cavità ventricolare sinistra e i recessi intratrabecolari, ma non vi è evidenza di continuità tra recessi e la circolazione coronarica epicardica. La IVNC fu descritta per la prima volta da Chin et al.¹,

che descrissero una popolazione prevalentemente pediatrica di 8 casi, caratterizzata dall'assenza di altre anomalie congenite cardiache associate.

Sono state descritte anche delle forme di non compattazione del ventricolo destro, associate o meno alle forme sinistre^{2,8,9}. Vi è tuttavia ancora molta incertezza sull'argomento essendo estremamente difficile distinguere tra la fisiologica accentuata trabecolatura del ventricolo destro e la non compattazione, per cui molti autori negano l'esistenza di una forma destra della IVNC^{3,10,11}.

Sebbene l'arresto della morfogenesi endomiocardica sia generalmente ritenuto la causa della non compattazione, è stata descritta l'assenza delle caratteristiche della non compattazione in 3 casi sottoposti ad ecografia fetale che sono stati successivamente diagnosticati, dopo la nascita, come casi di IVNC¹². Non è chiaro se questi dati riportati in letteratura siano imputabili ai limiti tecnici dell'ecografia fetale o a insulti patogeni sviluppati dopo la nascita.

Reperti istologici e anatomo-patologici

L'esame anatomo-patologico macroscopico evidenzia la presenza di un miocardio ventricolare sinistro con profondi recessi e trabecolature a prevalente localizzazione apicale, e dei segmenti medi delle pareti laterale e inferiore visualizzabili anche con l'ecocardiografia transtoracica (Figg. 1 e 2). Spesso sono associati falsi tendini ventricolari sia singoli che multipli (Fig. 2). Non ci sono reperti istologici patognomonici della IVNC, ma la fibrosi con aumento del contenuto collagene del miocardio trabecolare è stata descritta in molti casi¹³⁻¹⁵.

In 5 pazienti sottoposti a biopsia endomiocardica, sono stati riscontrati reperti di fibrosi; mentre reperti di fibroelastosi sottoendocardica sono stati riscontrati in 3 casi dagli stessi autori¹⁶. Alcuni autori hanno descritto piccole aree anche con miociti necrotici all'interno delle trabecole^{3,14}.

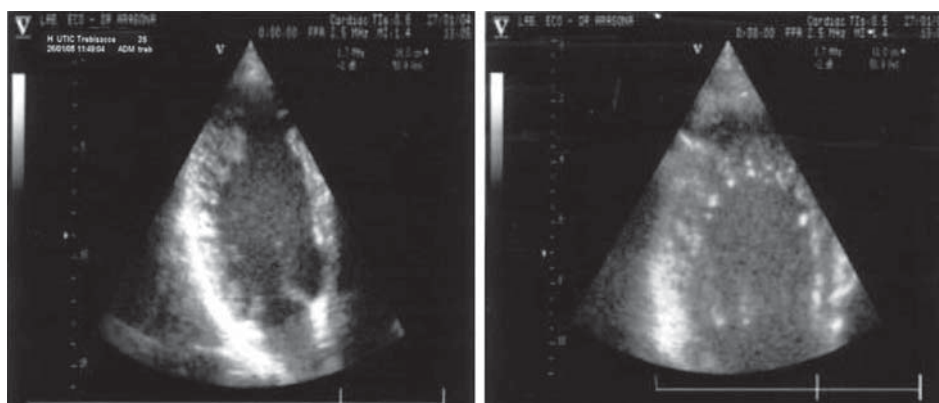


Figura 1. Tipici aspetti di non compattazione del miocardio ventricolare sinistro all'ecocardiografia transtoracica con presenza di profondi recessi e ipertrabecolatura a livello apicale (riquadro destro, sezione apicale 4 camere) e dei segmenti medio ed apicale della parete inferiore (riquadro sinistro, sezione apicale 2 camere).

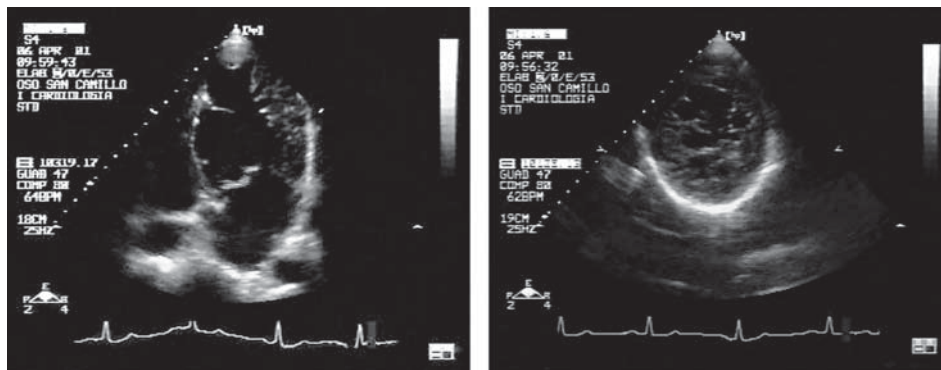


Figura 2. Non compattazione del miocardio ventricolare sinistro a livello dei segmenti medio ed apicale della parete laterale (riquadro sinistro, sezione 4 camere apicale) e dei segmenti inferiore e laterale dell'apice (riquadro destro, sezione asse corto dell'apice). Nella sezione 4 camere si nota anche un evidente falso tendine ventricolare.

Genetica

La IVNC presenta un background genetico eterogeneo. Sono state infatti descritte sia forme sporadiche che forme familiari. Nelle forme familiari la predominanza maschile è la regola¹², mentre entrambi i sessi sono affetti nelle forme sporadiche^{1,2}.

I casi di IVNC familiare sono stati descritti per la prima volta da Bleyl et al.¹² i quali hanno analizzato una famiglia con sei bambini affetti da IVNC. In questa famiglia l'analisi genetica ha evidenziato una mutazione del gene G4.5, localizzato sul cromosoma X nella regione q28, come responsabile della IVNC. Questa localizzazione è in prossimità di altri geni responsabili di miopatie con interessamento cardiaco, quali la distrofia muscolare di Emery-Dreifuss, la miopatia miotubulare, la sindrome di Barth (caratterizzata da cardiomiopatia dilatativa, bassa statura, miopatie scheletriche, neutropenia e mitocondri abnormi), la fibroelastosi endocardica X-linked e una forma severa di cardiomiopatia X-linked.

Secondo alcuni autori alcuni casi di IVNC potrebbero essere una variante allelica della sindrome di Barth, con un peculiare interessamento cardiaco¹⁷.

Sintomi tipici di IVNC sono stati descritti in un paziente con distrofia muscolare di Becker e la IVNC è stata considerata come parte di miopatia sistemica¹⁸. Le forme familiari, così come le forme sporadiche, possono coesistere con dismorfie facciali come fronte prominente, strabismo, palato gotico o micrognatia¹.

La maggior parte delle forme familiari seguono un pattern autosomico dominante, ma alcune mostrano una trasmissione di tipo X-linked o una trasmissione mitocondriale o di tipo autosomico recessivo¹⁹.

In una famiglia che presentava pattern di trasmissione di tipo autosomico dominante Ichida et al.²⁰ hanno identificato nella mutazione dell' α -distrobrevina, la causa genetica della non compattazione ventricolare associata a difetti cardiaci congeniti. Il gene per l' α -distrobrevina è localizzato sul cromosoma 18q12 e codifica per una proteina intracellulare che interagisce con

la distrofina ed altre proteine, che intervengono nella contrazione muscolare e nel mantenimento dell'integrità strutturale dei tessuti.

Inoltre, mutazioni sono state recentemente evidenziate nella Cypher/ZASP²¹, una proteina citoplasmatica presente a livello della banda Z del muscolo scheletrico e cardiaco, che connette la matrice extracellulare al citoscheletro. Mutazioni in esoni diversi^{22,23} di tale proteina determinano quadri clinici variabili di cardiomiopatia dilatativa o IVNC, la qual cosa suggerisce che la IVNC potrebbe essere una variante della cardiomiopatia idiopatica più che una cardiomiopatia ben distinta⁵. In altri casi, aspetti di miocardio non compatto sono stati rilevati nell'ambito di una cardiomiopatia ipertrofica: la connessione tra queste due cardiomiopatie non è a tutt'oggi ben definita^{22,23}.

Una mutazione del gene FKBP12 può produrre difetti del setto interventricolare, cardiomiopatia dilatativa e non compattazione del miocardio¹⁰; topi mancanti del gene Peg1 hanno mostrato alterazioni delle trabecole simili a quelle della IVNC negli uomini²⁴. Anche il gene cardiospecifico CSX è stato ritenuto responsabile di alcuni casi di sviluppo di IVNC¹⁸.

Recenti dati in letteratura, pubblicati da Sasse-Klaassen et al.²⁵ hanno dimostrato che la IVNC nell'adulto è una malattia con trasmissione autosomica dominante, raramente causata dalla mutazione G4.5, che prevale invece nelle forme infantili (generalmente X-linked). Questi autori hanno individuato sul cromosoma 11p15 una nuova mutazione, che interessa i geni MLP e SOX6, i quali codificano per un'importante proteina del citoscheletro dei miociti cardiaci, causa inoltre di una cardiomiopatia ipertrofica o dilatativa.

Epidemiologia

Nella casistica di Chin et al.¹ l'età media dei pazienti descritti era di 7 anni. Successivamente in letteratura sono comparsi casi di IVNC in adulti e anche in età avanzata. Nella casistica di Zambrano et al.⁸ la pre-

valenza della IVNC era di 0.014% dei pazienti afferenti al laboratorio di ecocardiografia. La reale prevalenza è però sconosciuta. I maschi sono sicuramente più colpiti rispetto alle femmine.

L'incidenza nel sesso maschile è risultata variabile dal 56 all'82% dei casi nelle cinque più ampie casistiche di IVNC, verosimilmente per la quota di pazienti con familiarità recessiva legata al cromosoma X¹⁻⁵.

Caratteristiche cliniche nell'adulto

Sono state descritte tre manifestazioni cliniche maggiori della IVNC: scompenso cardiaco, aritmie, eventi embolici^{4,5}. La presentazione clinica è estremamente variabile potendo variare dal reperto ecocardiografico occasionale in assenza di sintomi, allo scompenso cardiaco severo (Tab. I)¹⁻⁵. Lo scompenso cardiaco è dovuto sia alla disfunzione sistolica che diastolica del ventricolo sinistro. La genesi della disfunzione sistolica nella IVNC è poco chiara, ma verosimilmente è legata all'ipoperfusione subendocardica e alla disfunzione microcircolatoria. A supporto di questa ipotesi vi è la dimostrazione, ottenuta con tomografia ad emissione di positroni, di una riduzione della riserva coronarica in pazienti con IVNC, in assenza di alterazioni dei grossi vasi coronarici epicardici²⁶ e l'evidenza di fibrosi sia nelle trabecole che nell'endocar-

dio dei pazienti con IVNC¹³⁻¹⁶. È verosimile che la ridotta riserva coronarica sia da imputare o al mancato accrescimento del letto coronarico rapportato alla massa del ventricolo sinistro a livello delle trabecole, o alla compressione del letto coronarico a livello del tessuto non compattato, oppure ad entrambi i meccanismi.

La disfunzione diastolica nella IVNC può essere correlata sia all'alterato rilasciamento ventricolare, sia alle alterazioni del riempimento determinate dalla presenza delle numerose trabecole prominenti.

Anomalie elettrocardiografiche sono state riscontrate nella maggior parte dei pazienti con IVNC (Tab. I), ma le caratteristiche non sono specifiche (Fig. 3) e includono segni di ipertrofia ventricolare sinistra, anomalie della ripolarizzazione, inversione dell'onda T, modificazioni del tratto ST-T, deviazioni dell'asse elettrico, anomalie della conduzione intraventricolare, blocchi atrioventricolari^{2,3,6,16}.

Le aritmie ed i difetti di conduzione (prevalentemente il blocco di branca sinistra) sono comuni nei pazienti con IVNC (Tab. I). La fibrillazione atriale è stata riportata in oltre il 25% degli adulti con IVNC. Le tachiaritmie ventricolari sono state riportate, in media, nel 47% dei pazienti. La morte improvvisa è la causa del 50% delle morti nei pazienti con IVNC¹⁻³.

All'incirca, nel 15% della popolazione pediatrica affetta da IVNC, si riscontra una sindrome di Wolff-

Tabella I. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con la forma isolata della non compattazione del miocardio ventricolare sinistro.

	Chin et al. ¹	Ritter et al. ²	Oechslin et al. ³	Ichida et al. ⁴	Murphy et al. ⁵
N. pazienti	8	17	27	34	45
Maschi (%)	63	82	56	74	62
Età alla diagnosi (anni)	7	45	5	40	37
Range	0.9-23	18-71	0-15	16-71	13-83
Durata follow-up (anni)	≤ 5	≤ 6	≤ 17	≤ 11	≤ 4
Anomalie facciali (%)	38	0	33	0	0
Familiarità (%)	50	12	44	18	51
Localizzazione dei segmenti non compattati (%)					
Apice	Premminente	100	100	94	44
Parete inferiore	—	100	70	84	—
Parete laterale	—	—	41	100	—
Anomalie elettrocardiografiche (%)	88	88	88	94	91
Blocco di branca sinistro (%)	25	47	15	56	29
Sindrome di Wolff-Parkinson-White (%)	13	0	15	0	0
Aritmie (%)					
Tachicardia ventricolare	38	47	0	41	20
Fibrillazione atriale	—	29	—	26	6
Disfunzione ventricolare sinistra (%)	63	76	60	82	67
Scompenso cardiaco (%)	63	53	30	68	64
Embolia sistemica (%)	38	24	0	21	4
Embolia polmonare (%)	0	6	7	9	0
Trombosi intraventricolare (%)	25	6	0	9	0
Trapianto cardiaco (%)	0	12	4*	12	0*
Decessi (%)	38	47	7	35	1
Morte improvvisa	13	18	0	18	1

* un paziente candidato a trapianto cardiaco.

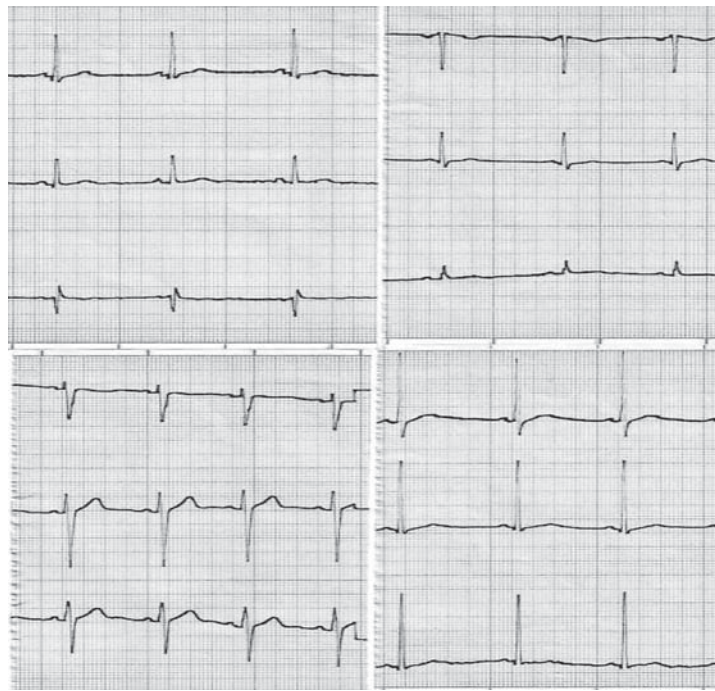


Figura 3. Elettrocardiogramma di un soggetto di sesso maschile di 32 anni affetto da non compattazione del miocardio ventricolare sinistro. L'elettrocardiogramma mostra soltanto lievi anomalie non specifiche della fase di ripolarizzazione ventricolare.

Parkinson-White^{4,27}, mentre quest'ultima è rara nella popolazione adulta con IVNC (Tab. I).

L'incidenza di eventi tromboembolici è risultata variabile nella popolazione adulta dal 21 al 38% comprendendo accidenti cerebrovascolari, attacchi ischemici transitori, embolia polmonare e infarto mesenterico^{3,6}. Le complicanze tromboemboliche possono essere causate dallo sviluppo di trombi all'interno delle trabecolature del ventricolo sinistro; la probabilità di formazione di trombi è più elevata in presenza di ridotta funzione ventricolare sinistra e concomitanza di fibrillazione atriale.

L'associazione tra ipertrabecolatura del ventricolo sinistro e disordini neuromuscolari è abbastanza frequente¹³, ma come definizione nosografica non rientra nei casi di IVNC propriamente detti che sono un'entità nosologica distinta dall'ipertrabecolatura poiché necessita, per essere diagnosticata, anche della differenziazione della parete miocardica in due strati: uno, endocardico, sottile e compatto; ed uno, epicardico, ipertrofico con recessi in comunicazione con la cavità ventricolare³.

Caratteristiche cliniche in età pediatrica

La diagnosi di IVNC viene spesso formulata, nonostante sia verosimilmente già presente fin dalla nascita; ciò è probabilmente dovuto in questi casi all'assenza di sintomi sino all'età adulta. Ciò potrebbe spiegare una diversa prevalenza di IVNC in età pediatrica rispetto a quella adulta. Esiste dunque una lunga fase preclinica

della malattia^{5,28}, in cui la patologia decorre asintomatica, cui può seguire la comparsa di sintomi quali lo scompenso cardiaco, i fenomeni aritmici e tromboembolici.

Inoltre mutazioni specifiche possono essere responsabili dei casi di IVNC con "andamento ondulante", che si presentano con funzione sistolica depressa, a cui segue un periodo di ripresa con successivo deterioramento clinico e che spiegano molti dei casi con esordio in età adulta²⁹.

In età pediatrica, frequente è l'associazione con dismorfismi facciali (impianto basso delle orecchie, fronte prominente, strabismo, micrognatia, palato ogivale) e/o ritardo motorio²⁵.

Anche il quadro ecocardiografico in età pediatrica può presentare delle peculiarità rispetto all'età adulta. Pignatelli et al.²⁹ hanno proposto, studiando 36 bambini con IVNC, quali criteri diagnostici da utilizzare: a) presenza di molteplici trabecole e recessi nella cavità ventricolare, localizzati prevalentemente all'apice e nella porzione media della parete inferiore e laterale; b) evidenza di passaggio di sangue dalla cavità ventricolare all'interno dei recessi al color Doppler; c) rapporto tra strato non compattato e compattato, misurato in sezione asse corto in telediastole, maggiore di 1.4.

La funzione sistolica del ventricolo sinistro risulta ridotta in grado moderato nella maggior parte dei pazienti affetti, tuttavia in alcuni di essi si osserva una ripresa, per lo più temporanea, della funzione contrattile globale²⁹. Per quanto riguarda la funzione diastolica, la valutazione con Doppler pulsato del riempimento ven-

tricolare sinistro può evidenziare differenti pattern flussimetrici, espressione sia di un anomalo rilasciamento (riduzione del rapporto E/A), sia di una ridotta compliance (rapporto E/A > 2). Ciò esprime diversi stadi di evoluzione della patologia. Ichida et al.⁴, in base ai dati ottenuti dall'esame emodinamico effettuato in una popolazione pediatrica, sostengono che i pazienti che si presentano sintomatici fin dall'esordio hanno un decorso clinico più rapido, e mostrano riduzione della funzione sistolica ventricolare sinistra simile ai pazienti con cardiomiopatia dilatativa. I pazienti asintomatici, invece, più frequentemente, seguono un decorso più lento progredendo verso una fisiopatologia restrittiva con conseguente aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro, dovuta alla ridotta distensibilità del miocardio trabecolato.

Come riportato dalle più ampie casistiche in età pediatrica, la maggior parte dei bambini affetti è inizialmente asintomatica e la diagnosi viene effettuata per semplice screening familiare, anomalie evidenziate all'elettrocardiogramma o alla radiografia del torace. Nei casi sintomatici, la tachipnea, secondaria a bassa gittata cardiaca, rappresenta il principale sintomo di esordio.

Anomalie elettrocardiografiche tipiche della IVNC riscontrabili nella popolazione pediatrica sono: ipertrofia biventricolare, onde T invertite, sindrome di Wolff-Parkinson-White, blocchi di branca. In modo particolare, in età pediatrica, l'incidenza di sindrome di Wolff-Parkinson-White risulta maggiore rispetto ai pazienti adulti, in cui, invece, l'incidenza di blocco di branca sinistro è sicuramente più frequente (Tab. I). Questa diversa incidenza di alterazioni elettrocardiografiche può essere spiegata dal fatto che le anomalie di conduzione ventricolare si sviluppano soltanto in fasi successive per un progressivo processo di fibrosi.

A differenza dell'età adulta, nella popolazione pediatrica c'è una minore incidenza di complicanze aritmiche e morte improvvisa, e non sono stati riportati fenomeni tromboembolici anche se nella casistica di Pignatelli et al.²⁹ sono stati descritti alcuni casi di trombosi endoventricolare.

Diagnosi

Analogamente ad altre patologie che non hanno manifestazioni cliniche specifiche, la diagnosi di IVNC può non essere agevole. Chen et al.¹⁷ hanno riportato che la diagnosi nella popolazione pediatrica era misconosciuta nell'89% dei pazienti. Ritter et al.², su una popolazione adulta, hanno riscontrato che il ritardo nella diagnosi dalla comparsa dei sintomi all'identificazione corretta della malattia era in media di 3 anni. Tuttavia, in molti casi, la valutazione ecocardiografica permette di formulare una diagnosi certa di IVNC. La diagnosi differenziale deve per lo più essere effettuata con la cardiomiopatia dilatativa, la cardiomiopatia ipertrofica, specie nella sua forma apicale, la cardiomiopatia restrittiva.

Sono stati proposti diversi criteri per la diagnosi ecocardiografica di IVNC. Chin et al.¹ avevano descritto un approccio di tipo quantitativo utilizzando il rapporto tra lo spessore di parete miocardica misurato in telediastole, all'apice del ventricolo nelle sezioni parasternale asse corto o apicali. La diagnosi di non compattazione viene fatta allorché il rapporto $X/Y \leq 0.5$, dove X è la distanza tra epicardio e apice dei recessi, mentre Y è la distanza tra epicardio e apice delle trabecole. Tale metodo piuttosto indaginoso non ha avuto riscontro nella pratica clinica.

Jenni et al.¹¹, più recentemente, hanno proposto dei criteri semplici, riproducibili, facilmente applicabili nella pratica quotidiana:

- assenza di altre cardiopatie congenite o acquisite (ad esempio stenosi valvolare aortica o polmonare, anomalie coronariche, ecc.);
- presenza della tipica immagine ecocardiografica del miocardio non compattato caratterizzata da un'alterazione della parete miocardica con segmenti molto ispessiti, ipocinetici, costituiti da due strati: uno strato sottile e compatto situato dal lato epicardico, un altro strato più spesso e non compattato situato sul lato endocardico: ne risulta una parete ventricolare particolarmente ispessita. Viene calcolato il rapporto tra lo strato non compattato e quello compattato nel punto di massimo spessore: in telesistole, il rapporto deve essere ≥ 2 ;
- continuità tra il sangue che riempie le trabecolature e i profondi recessi dello strato non compattato e quello della cavità ventricolare sinistra, documentato con il color Doppler o all'ecocontrastografia;
- localizzazione preferenziale delle anomalie di parete miocardica a livello apicale, a livello dei segmenti medio laterale e medio inferiore della parete del ventricolo sinistro.

La diagnosi di IVNC viene posta allorché siano presenti almeno tre dei quattro criteri menzionati.

Nella casistica pubblicata recentemente da Murphy et al.⁵, gli autori hanno utilizzato entrambi i criteri ed hanno riscontrato che 32 pazienti su 45 rispettavano i criteri di Chin et al.¹, 41 su 45 rispettavano i criteri di Jenni et al.¹¹ e solo in 22 pazienti su 45 i due criteri erano concordanti.

Seguendo strettamente i criteri del rapporto tra i due strati e la distribuzione segmentaria il più delle volte la diagnosi risulta corretta. Nei casi ambigui possono essere di ausilio l'ecocontrastografia³⁰⁻³² (Fig. 4) e/o l'ecocardiografia mediante approccio transesofageo³³ (Fig. 5) e vi è una segnalazione che le nuove metodiche ecocardiografiche (*strain rate* derivato dal Doppler tissutale) sono in grado di differenziare il miocardio non compattato, che mostra delle bande di compressione ed espansione paradossa sia durante la diastole che la sistole, dal miocardio normale³⁴. La continuità del flusso ematico tra i recessi intratrabecolari e la cavità ventricolare sinistra è dimostrabile con il color Doppler (Fig. 6) o con l'ecocontrastografia (Fig. 4). L'ecocontrastografia faciliterebbe inoltre la delimitazione tra strato

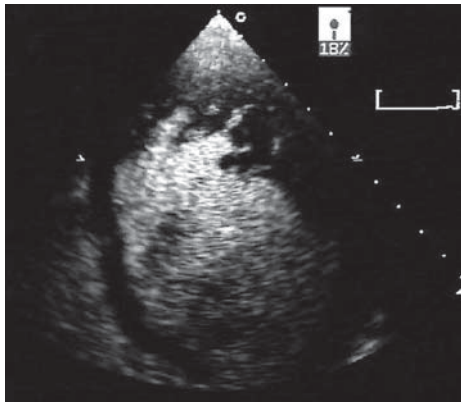


Figura 4. Sezione apicale 4 camere in cui si delineano le trabecole ed i recessi a livello medio ed apicale della parete laterale del ventricolo sinistro con utilizzo di agente di contrasto (SonoVue®, Bracco, Milano).

compatto e non compatto a livello dei segmenti affetti dalla cardiomiopatia³⁰.

Qualora dovessero persistere dubbi diagnostici, nonostante le varie metodiche ecocardiografiche, la risonanza magnetica rappresenta la metodica alternativa di riferimento (Fig. 7). In particolare, quando anche in presenza di aspetti suggestivi, all'ecocardiogramma il rapporto tra strato non compattato e strato compattato

non raggiunge il valore diagnostico di 2, la risonanza magnetica può risultare più accurata nella definizione dei dettagli anatomici della porzione non compattata³⁵⁻³⁹.

All'ecocardiogramma dei pazienti con IVNC possono inoltre essere rilevati falsi tendini ventricolari associati al reperto tipico di non compattazione (Fig. 2). Relativamente alla localizzazione delle anomalie della parete ventricolare, Jenni et al.¹¹ hanno proposto di considerare come unico il segmento apicale, mentre altri autori hanno proposto di utilizzare la classica segmentazione del ventricolo sinistro in 16 segmenti. È stata comunque riportata una buona corrispondenza tra la distribuzione ecocardiografica e i reperti autopsici o dei cuori espiantati^{11,14}. È da notare che la riduzione di ampiezza di escursione dell'endocardio può interessare, oltre ai segmenti non compattati, anche altri segmenti contigui con struttura normale.

Infine, in circa un terzo dei pazienti è possibile riscontrare un pattern di tipo restrittivo all'analisi Doppler del flusso di riempimento ventricolare sinistro.

Stollberger et al.⁴⁰ hanno proposto come ulteriore criterio diagnostico per la IVNC anche il riscontro di più di tre trabecole prominenti in un'unica sezione ecocardiografica. Tale criterio non è accettato dalla letteratura corrente perché, non tenendo conto della caratteri-

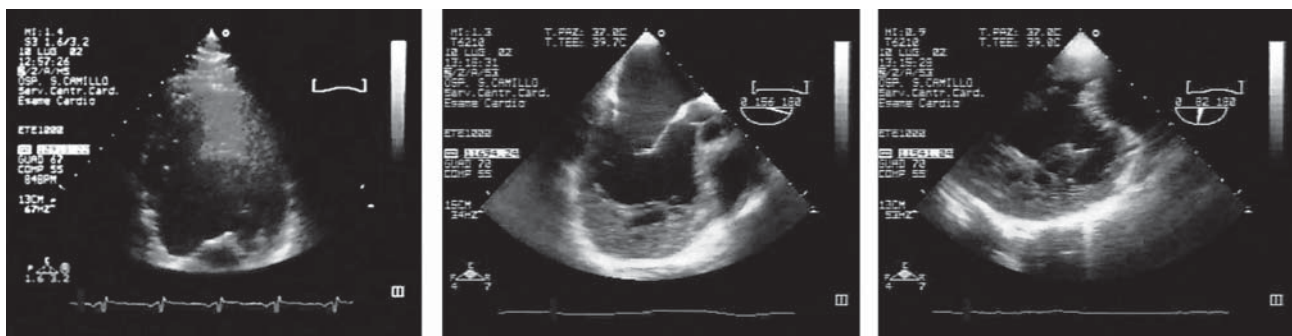


Figura 5. Utilità dell'approccio transesofageo per la diagnosi di non compattazione del miocardio ventricolare sinistro nei casi dubbi al transtoracico. Riquadro sinistro, esame transtoracico non diagnostico per non compattazione del ventricolo sinistro. Riquadri centrale e destro, sezioni transesofagee ottenute nello stesso paziente che mostrano le immagini tipiche del miocardio non compattato.

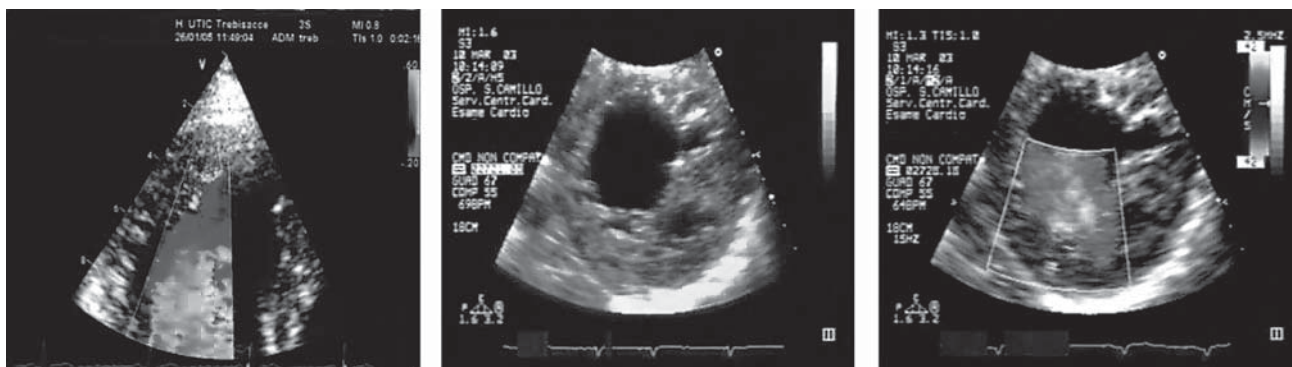


Figura 6. Il color Doppler, avendo l'accortezza di ridurre la velocità di campionamento, è in grado di documentare la comunicazione tra i recessi intertrabecolari e la cavità ventricolare (riquadro sinistro: sezione apicale asse lungo; riquadri centrale e destro: sezioni asso corto parasternale).

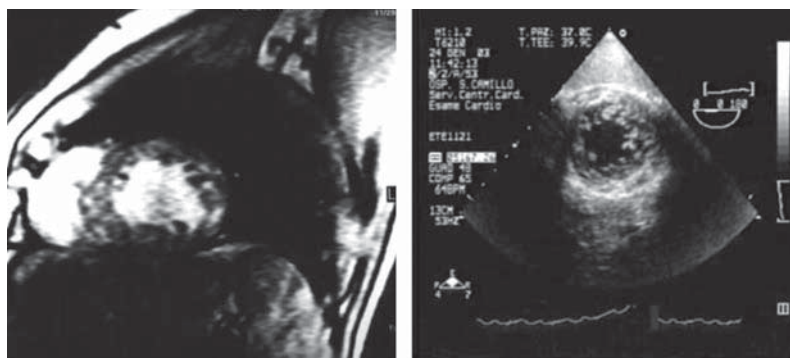


Figura 7. A sinistra, risonanza magnetica nucleare (sezione asse corto) del paziente descritto in figura 1; a destra, immagine ecocardiografica in sezione asse corto con approccio transesofageo. Notare come il contenuto informativo delle immagini cardiache ottenibili con le due metodiche sia, in questo caso, sostanzialmente sovrapponibile.

stica fondamentale della non compattazione ventricolare che è la distribuzione del miocardio in due strati (epicardico: sottile e compatto; ed endocardico: ispessito e con profondi recessi riempiti dal sangue della cavità ventricolare), crea confusione con un'altra entità anatomo-patologica che è l'accentuata trabecolatura. È importante distinguere la IVNC propriamente detta dal reperto di accentuata trabecolatura ventricolare sinistra (tipica della cardiopatia ipertensiva e delle malattie neuromuscolari) in cui il rapporto tra lo strato trabecolato e quello compattato non raggiunge mai il valore di 2. Una trabecolatura ventricolare sinistra accentuata è rilevabile fino al 68% dei soggetti normali, ma in genere il numero di trabecole prominenti non è mai $> 3^{41}$. Infine, l'accentuata trabecolatura, come variante normale, decorre in genere (85% dei casi) tra la parete libera ed il setto interventricolare³².

Trabecole prominenti possono essere osservate sia nella cardiopatia ipertensiva, sia in quella valvolare, sia in quella ipertrofica che evolve nella forma dilatativa. L'ipertrabecolatura della malattia ipertensiva o della valvulopatia presentano un diffuso ispessimento del miocardio e non un andamento segmentario come nella IVNC ed inoltre non sono presenti i profondi recessi comunicanti con la cavità ventricolare tipici della IVNC.

Occasionalmente una trombosi ventricolare apicale può simulare una non compattazione del miocardio ventricolare o, viceversa, la non compattazione del ventricolo sinistro può essere erroneamente confusa con un'estesa trombosi murale, specie nelle forme apicali³⁰. In questi casi, l'ecocontrastografia, che permette di definire, attraverso l'utilizzo delle microbolle, il bordo endocardico della camera ventricolare e di conseguenza evidenziare in modo chiaro la presenza di recessi e trabecolature è di aiuto per la diagnosi differenziale³⁰.

Anche la presenza di false corde tendinee apicali o di muscoli papillari accessori in sede apicale possono essere fonte di errori diagnostici o porre comunque problemi di diagnosi differenziale.

Terapia e follow-up

Per quanto riguarda la terapia è importante tenere presenti le tre principali manifestazioni cliniche: scompenso cardiaco, aritmie, eventi tromboembolici. Se è presente disfunzione sistolica o diastolica possono essere utilizzati i betabloccanti e gli ACE-inibitori, ed esiste una segnalazione in letteratura di un possibile effetto benefico del carvedilolo in pazienti in età pediatrica⁴². Viceversa, in presenza di aritmie, potrebbe risultare utile la somministrazione di sotalolo o amiodarone²⁹.

In una casistica pediatrica numericamente ridotta e non randomizzata è stato osservato in pazienti con probabile miopatia mitocondriale un possibile effetto favorevole di un cocktail farmacologico a base di tiamina, coenzima Q10, riboflavina e carnitina²⁹. A causa della frequenza non trascurabile di eventi aritmici maggiori e di morte improvvisa è importante programmare nel follow-up di questi pazienti un elettrocardiogramma dinamico secondo Holter almeno annualmente.

Nei pazienti con funzione ventricolare sistolica ridotta, segni di scompenso cardiaco e blocco di branca sinistro completo può trovare indicazione il pacemaker biventricolare e il defibrillatore impiantabile²⁸.

Alcuni casi, particolarmente sintomatici e con grave disfunzione ventricolare sinistra, sono andati incontro nel follow-up a trapianto cardiaco (Tab. I), che rimane un'opzione terapeutica estrema, ma valida, nei pazienti più gravi.

La profilassi degli eventi tromboembolici rimane un importante principio da ricordare nel trattamento dei pazienti con IVNC e molti autori raccomandano di effettuare comunque la profilassi con anticoagulanti orali, sia che ci sia evidenza di trombi, in cui l'indicazione è ovvia, ma anche nei casi in cui tale evidenza non è documentabile^{2,3}. Un buon compromesso potrebbe essere quello di ricorrere alla terapia anticoagulante orale in caso di funzione depressa o fibrillazione atriale e riservare gli altri casi alla terapia antiaggregante, ma attualmente non ci sono evidenze in letteratura che questa strategia sia utile.

È importante, infine, in tutti i casi di IVNC, effettuare uno screening ecocardiografico sui familiari di primo grado, e inoltre, data l'alta percentuale di associazione con disordini neuromuscolari, è importante valutare il paziente e i parenti stretti anche sotto questo aspetto.

Prognosi

Nelle due casistiche più ampie della letteratura che hanno valutato e seguito nel follow-up delle popolazioni di pazienti adulti con IVNC, circa il 50% va incontro a morte o trapianto cardiaco entro un tempo medio di 5 anni (Tab. I).

Nella casistica di pazienti pediatriche descritta da Chin et al.¹, quasi tutti i pazienti (90%) sviluppava entro 10 anni una disfunzione sistolica ventricolare sinistra.

Oechslin et al.³ hanno documentato che esistono delle caratteristiche che individuano i pazienti a maggior rischio di morte improvvisa: dilatazione ventricolare sinistra alla presentazione, classe funzionale NYHA III-IV, fibrillazione atriale cronica, blocco di branca sinistro.

Questi pazienti vanno certamente seguiti con un follow-up più stretto e sono candidati a terapie più aggressive quali l'impianto di un defibrillatore impiantabile o di un pacemaker biventricolare o, la messa in lista di attesa per un trapianto cardiaco.

Conclusioni

Allo stato attuale persistono ancora delle difficoltà nell'inquadramento nosografico di questa patologia miocardica, però è importante, nei casi in cui le manifestazioni cliniche ed elettrocardiografiche indirizzino verso una cardiomiopatia, pensare nell'ambito delle varie diagnosi differenziali, che si possa trattare di un quadro di miocardio non compattato.

In altre parole essendo sicuramente la patologia ancora sottostimata e in larga parte misconosciuta e/o confusa erroneamente con altre patologie (cardiomiopatia ipertrofica, cardiopatia dilatativa, cardiopatia ischemica), come dimostrato dal fatto che spesso il tempo medio che intercorre fra il primo approccio con il medico e la diagnosi esatta è di circa 3 anni, è importante anzitutto che la comunità cardiologica, e soprattutto quella degli ecocardiografisti, inserisca nel suo bagaglio culturale questa patologia. Non a caso alcune diagnosi di non compattazione isolata sono state riformulate su pazienti seguiti da anni negli ambulatori per lo scompenso cardiaco perché affetti da "cardiomiopatia dilatativa idiopatica".

Ed è importante differenziare i due quadri (cardiomiopatia dilatativa idiopatica e IVNC) perché il miocardio non compattato ha verosimilmente un maggiore profilo di rischio aritmico e tromboembolico. Come nella cardiomiopatia dilatativa idiopatica, è importante

studiare i familiari per almeno tre generazioni ed è importante lo studio dell'apparato muscolo-scheletrico.

Sicuramente più difficile è il management dei pazienti con riscontro ecocardiografico occasionale di miocardio non compattato che si presentano senza sintomi e con funzione ventricolare sinistra conservata. In questi casi va sempre comunque fatto un follow-up attento del paziente, sia sotto il profilo ecocardiografico che aritmologico con l'effettuazione di esami Holter periodici (annuali); è sempre importante, anche nella categoria dei pazienti asintomatici, lo studio dei familiari. Più incerto è, in questi pazienti, il ruolo della terapia farmacologica nella prevenzione della progressione della malattia e nella profilassi degli eventi aritmici o tromboembolici.

Fra questi due estremi (pazienti sintomatici con disfunzione ventricolare sinistra, fibrillazione atriale o blocco di branca sinistro, o episodi di tachicardia ventricolare, e pazienti asintomatici, con normale funzione ventricolare sinistra, senza manifestazioni aritmiche o turbe della conduzione) in cui è abbastanza univoco l'atteggiamento da tenere (terapia aggressiva nel primo caso, stretto follow-up nel secondo caso) esiste una larga fascia "grigia", con caratteristiche intermedie, di pazienti in cui i comportamenti medici più appropriati non sono ben codificati e che rappresentano una sfida della ricerca clinica per il prossimo futuro.

Riassunto

La forma isolata della non compattazione del miocardio ventricolare è una cardiomiopatia dovuta ad un disordine congenito eterogeneo, caratterizzata da un'alterata struttura della parete miocardica. Si ritiene sia dovuta ad un arresto della compattazione intrauterina delle fibre miocardiche in assenza di qualsiasi altra patologia strutturale cardiaca. La non compattazione del miocardio ventricolare rappresenta un reperto non comune e rimane frequentemente non diagnosticata anche da ecocardiografisti esperti.

Tuttavia la corretta diagnosi di non compattazione del miocardio ventricolare ha delle importanti implicazioni sia per quanto riguarda la possibile associazione con altre anomalie cardiache o disordini muscolari, progressiva disfunzione ventricolare sinistra, rischio tromboembolico, aritmie minacciose.

Inoltre, poiché sono state descritte forme a carattere familiare, è raccomandabile lo screening ecocardiografico dei parenti di primo grado.

La tecnica diagnostica di scelta è rappresentata dall'ecocardiografia; le mancate diagnosi possono essere dovute sia ad una qualità subottimale delle immagini della parete miocardica laterale e apicale, sia ad una ancora scarsa familiarità degli ecocardiografisti con tale patologia.

Questa rassegna è una messa a punto delle attuali conoscenze su questa cardiomiopatia e prende in esame

l'embrilogia, la genetica, le caratteristiche cliniche, la fisiopatologia, la diagnosi, il trattamento e la prognosi dei pazienti affetti dalla forma isolata della non compattazione del miocardio ventricolare.

Parole chiave: Cardiomiopatie; Non compattazione.

Bibliografia

- 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.
- Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clinic Proc* 1997; 72: 26-31.
- 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.
- Ichida F, Hamamichi 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: 233-40.
- 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.
- 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.
- Dusek J, Ostadal B, Duskova M. Postnatal persistence of spongy myocardium with embryonic blood supply. *Arch Pathol* 1975; 99: 312-7.
- Zambrano E, Marshalko SJ, Jaffe CC, Hui P. Isolated non-compaction of the ventricular myocardium: clinical and molecular aspects of a rare cardiomyopathy. *Lab Invest* 2002; 82: 117-22.
- 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.
- Rigopoulos A, Rizos JK, Aggeli C, et al. Isolated left ventricular noncompaction: an unclassified cardiomyopathy with severe prognosis in adults. *Cardiology* 2002; 98: 25-32.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step toward classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86: 666-71.
- Bleyle 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.
- Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and associated with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol* 2002; 90: 899-902.
- Finsterer J, Stollberger C, Feichtinger H. Histological appearance of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Cardiology* 2002; 98: 162-4.
- Conraads V, Paelink B, Vorlat A, Goethals M, Jacobs W, Vrints C. Isolated non-compaction of the left ventricle: a rare indication for transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 904-7.
- Hamamichi Y, Ichida F, Hashimoto I, et al. Isolated non-compaction of the ventricular myocardium: ultrafast computer tomography and magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001; 17: 305-14.
- Chen R, Tohru T, Ichida F, et al, for the Noncompaction Study Collaborators. Mutation analysis of the G4.5 gene in patients with isolated left ventricular noncompaction. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 319-25.
- Stollberger C, Finsterer J, Blazek G, Bittner RE. Left ventricular non-compaction in a patient with Becker's muscular dystrophy. *Heart* 1996; 76: 380.
- Digilio MC, Marino B, Bevilacqua M, Musolino AM, Giannotti A, Dallapiccola B. Genetic heterogeneity of isolated noncompaction of the left ventricular myocardium. *Am J Med Genet* 1999; 85: 90-1.
- Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation* 2001; 103: 1256-63.
- Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, et al. Mutations in Cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular noncompaction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2014-27.
- Paladini D, Russo MG, Palmieri S, et al. Myocardial dysplasia in a third-trimester fetus. An ultrasound and pathologic study. *Tex Heart Inst J* 1997; 24: 53-7.
- Bione S, D'Adamo P, Maestrini E, Gedeon AK, Bolhuis PA, Toniolo D. A novel X-linked gene, G4.5 is responsible for Barth syndrome. *Nat Genet* 1996; 12: 385-9.
- King T, Bland Y, Webb S, Barton S, Brown NA. Expression of Peg1 (Mest) in the developing mouse heart: involvement in trabeculation. *Dev Dyn* 2002; 225: 212-5.
- Sasse-Klaassen S, Probst S, Gerull B, et al. Novel gene locus for autosomal dominant left ventricular noncompaction maps to chromosome 11p15. *Circulation* 2004; 109: 2720-3.
- Junga G, Kneifel S, Von Smeikal A, Steinert H, Bauerstedt U. Myocardial ischaemia in children with isolated ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 1999; 20: 910-6.
- Yasukawa K, Terai M, Honda A, Kohno Y. Isolated non-compaction of ventricular myocardium associated with fatal ventricular fibrillation. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 512-4.
- Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation* 2004; 109: 2965-71.
- Pignatelli R, McMahon CJ, Dreyer WJ, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 108: 2672-8.
- Gianfagna P, Badano LP, Faganello G, Tosoratti E, Fioretti PM. Additive value of contrast echocardiography for the diagnosis of noncompaction of the left ventricular myocardium. *Eur J Echocardiogr* 2005, in press.
- Lowery MH, Martel JA, Zambrano JP, Ferreira A, Eco L, Gallagher A. Noncompaction of the ventricular myocardium: the use of contrast-enhanced echocardiography in diagnosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 94-6.
- Koo BK, Choi D, Ha JW, Kang SM, Ching N, Cho SY. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: contrast echocardiographic findings and review of the literature. *Echocardiography* 2002; 19: 153-6.
- Maltagliati A, Pepi M. Isolated noncompaction of the myocardium: multiplane transesophageal echocardiography diagnosis in an adult. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 1047-9.
- Williams RI, Masani ND, Buchalter MB, Fraser AG. Abnormal myocardial strain rate in noncompaction of the left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 293-6.

35. Daimon Y, Watanabe S, Takeda S, Hijikata Y, Komuro I. Two-layered appearance of noncompaction of the ventricular myocardium on magnetic resonance imaging. *Circ J* 2002; 66: 619-21.
36. Hany TF, Jenni R, Debatin JF. MR appearance of isolated noncompaction of the left ventricle. *J Magn Reson Imaging* 1997; 7: 437-8.
37. Borreguero LJ, Corti R, de Soria RF, Osende JJ, Fuster V, Badimon JJ. Diagnosis of isolated noncompaction of the myocardium by magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 105: E177- E178.
38. Corrado G, Santarone M, Miglierina E, et al. Isolated non-compaction of the ventricular myocardium. A study in an adult male and literature review. *Ital Heart J* 2000; 1: 372-5.
39. McCrohon JA, Richmond DR, Pennell DJ, Mohiaddin RH. Isolated noncompaction of the myocardium: a rarity or missed diagnosis? *Circulation* 2002; 106: E22-E23.
40. Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 91-100.
41. 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 trombi by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 323-6.
42. Toyono M, Kondo C, Nakajima J. Effect of carvedilol on the left ventricular function, mass, and scintigraphic findings in isolated non compaction of the ventricular myocardium. *Heart* 2001; 86: E4.