



CASO CLÍNICO

Miocardiomatia hipertrófica associada a ventrículo esquerdo não compactado e fístulas coronárias – a propósito de um caso clínico. Um genótipo, três fenótipos?



Anne Delgado^{a,*}, Davide Moreira^a, Bruno Rodrigues^a, Emanuel Correia^a, Pedro Gama^a, Costa Cabral^a, António Marinho^b, Oliveira Santos^a

^a Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

^b Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Recebido a 4 de janeiro de 2013; aceite a 22 de maio de 2013

PALAVRAS-CHAVE

Miocardiomatia hipertrófica;
Ventrículo esquerdo não compactado;
Fístula coronário-ventricular;
Enfarte do miocárdio embólico;
Recesso intramiocárdico;
Mutação genética

KEYWORDS

Hypertrophic cardiomyopathy;
Left ventricular noncompaction cardiomyopathy;

Resumo Os autores apresentam um raro caso de miocardiomatia hipertrófica (MCH) associada a ventrículo esquerdo não compactado (VENC) e fístulas das artérias coronárias para o ventrículo esquerdo (VE) numa doente de 42 anos, que se apresenta com enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (EAMSEST). A coronariografia, a ecocardiografia transtorácica (ETT) e ressonância magnética cardíaca (RMC) revelaram as alterações estruturais do VE e da árvore coronária.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Hypertrophic cardiomyopathy associated with left ventricular noncompaction cardiomyopathy and coronary fistulae: A case report. One genotype, three phenotypes?

Abstract The authors present a rare case of hypertrophic cardiomyopathy associated with left ventricular noncompaction cardiomyopathy and coronary artery-left ventricular fistulae in a 42-year-old woman presenting with non-ST-elevation myocardial infarction. Coronary

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: anne.delgado@hotmail.com (A. Delgado).

Coronary artery-left ventricular fistulae;
Embolitic myocardial infarction;
Intramyocardial recess;
Genetic mutation

angiography, transthoracic echocardiography and cardiac magnetic resonance revealed the structural abnormalities of the left ventricle and the coronary tree.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A miocardiopatia hipertrófica (MCH) é a doença cardíaca genética mais comum, com uma prevalência de 1:500¹. Embora associada a uma heterogeneidade fenotípica^{2,3}, a MCH caracteriza-se pela presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) com função sistólica preservada e relaxamento diminuído, na ausência de outra causa identificável⁴. É herdada de forma autossômica dominante e até ao momento mais de 900 mutações diferentes foram relatadas em cerca de 11 genes que codificam proteínas sarcoméricas⁵. As mutações mais frequentes são as que envolvem a β -miosina de cadeia pesada (MYH7), a troponina T (TNNT2) e a proteína-C ligada à miosina⁶.

Na histopatologia, observa-se um desarranjo das fibras miocárdicas e fibrose⁴.

O diagnóstico clínico é difícil, particularmente nas formas não obstrutivas. Os critérios ecocardiográficos, clássicos, utilizados no diagnóstico de MCH são: espessura máxima da parede superior a 15 mm em qualquer segmento do miocárdio (predominando o atingimento assimétrico do septo); função sistólica global normal com disfunção diastólica; presença de gradiente intraventricular; movimento anterior sistólico mitral e insuficiência mitral; aspeto granuloso do miocárdio^{2,4,7,8}. A avaliação da extensão e gravidade da hipertrofia deve incluir a medição da espessura máxima da parede em vários segmentos⁷. O diagnóstico clínico de MCH também pode ser reforçado por outras características típicas, como a história familiar de doença cardíaca, dispneia de esforço, angor, síncope, taquiarritmias, insuficiência mitral ou alterações electrocardiográficas⁹. O teste genético possibilita o rastreio de familiares portadores de mutação, mas não prevê o curso clínico de cada paciente, embora este possa ser influenciado por mutações específicas^{6,10}.

O ventrículo esquerdo não compactado (VENC) é uma cardiomiopatia rara, congénita, mas por vezes adquirida¹¹, com uma prevalência inferior a 1:5.000¹². A interrupção do processo de compactação miocárdica durante a embriogénese é uma das teorias explicativas da VENC.

Pelo final da quarta semana de gestação fetal surgem invaginações endocárdicas que cruzam a «geleia» embrionária cardíaca até ao miocárdio adjacente. Neste, por sua vez, desenvolvem-se formações sinusoidais ou recessos, relacionados posteriormente com a circulação coronária¹³. O rendilhado e protusão de trabeculações no lúmen ventricular conferem ao coração o aspeto de uma esponja. Entre a 12.^a-18.^a semanas de gestação ocorre uma compactação gradual do miocárdio que progride da base do coração para o ápex^{12,14}. Este processo é mediado através de vários fatores de crescimento neuro-humorais e angiogénicos¹⁵.

Neste tipo de miocardiopatia (VENC) poderão ser considerados dois subgrupos: um caracterizado pela ausência de outras anomalias cardíacas congénitas concomitantes e outro onde a coexistência das referidas anomalias, incluindo microfistulas coronárias, estão presentes¹⁶. Os aspetos morfológicos identificados na ecocardiografia são trabeculações excessivas do VE, com uma relação entre as camadas não compactada-compactada na tele-sístole $\geq 2:1$ e recessos endomiocárdicos que comunicam com a cavidade ventricular¹⁷. As características do VENC atingem predominantemente a região apical e segmentos médio-distais póstero-laterais do VE¹⁸. Tipicamente estes segmentos são hipocinéticos, causando disfunção sistólica¹⁷. Recentemente, mutações nos genes que codificam proteínas sarcoméricas, as quais têm sido anteriormente implicadas na patogénese da MCH, foram identificadas em pacientes com VENC^{19,20}. A sintomatologia é inespecífica desde insuficiência cardíaca, alterações da condução e eventos tromboembólicos associados à formação de trombos nos recessos intertrabeculares¹⁵. O prognóstico é variável dada a natureza heterogénea desta miocardiopatia²¹.

Apresentação de caso

Relatamos o caso de uma mulher de 42 anos de idade, admitida no serviço de urgência com desconforto precordial, palpitações e dispneia com duas horas de evolução. Apresentava antecedentes pessoais de MCH, fibrilhação auricular permanente e acidente vascular cerebral em 2002. Nessa altura fez ecocardiograma transtorácico que revelava SIV hipertrofiado com cerca de 18 mm de espessura, sem gradiente intraventricular, aurícula esquerda dilatada (42 mm), ventrículo esquerdo com função sistólica global preservada, não existindo imagens sugestivas de trombos intracardíacos. Encontrava-se agora medicada com carvedilol 6,25 mg bid, digoxina 0,25 mg id e varfarina para INR 2-3. Tinha história familiar de MCH – um irmão de 40 anos de idade afetado e um irmão e uma irmã falecidos de morte súbita cardíaca aos 24 e 46 anos, respetivamente. O exame objetivo não revelou alterações, além de auscultação cardíaca arritmica. O eletrocardiograma mostrou fibrilhação auricular com resposta ventricular controlada e perturbações inespecíficas da condução intraventricular. A radiografia de tórax evidenciou cardiomegalia sem edema pulmonar. Analiticamente apresentava elevação da troponina I (5,2 ng/ml) e hipercolesterolemia. Foi internada com diagnóstico de EAMSEST.

A doente foi submetida a cateterismo cardíaco, a fim de excluir doença coronária. A coronariografia revelou a presença de *bridging* em várias localizações da artéria coronária esquerda (descendente anterior média, ramos septais

e ramos distais da primeira diagonal), também se identificando várias fístulas das coronárias esquerda e direita para o ventrículo esquerdo. Visualizava-se um trombo recanalizado no ramo póstero-lateral (fig. 1). O ecocardiograma bidimensional transtorácico mostrou hipertrofia ventricular esquerda assimétrica envolvendo principalmente o septo interventricular (22 mm) e a parede lateral. Observava-se um aneurisma basal póstero-inferior. A função sistólica global encontrava-se preservada (~55% por Simpson biplano). Na porção basal da parede septal inferior eram visíveis dois recessos intramiocárdicos em comunicação com a cavidade do VE, com cerca de 4 mm de diâmetro, o maior dos quais atravessando quase toda a espessura da parede, na ausência de comunicação interventricular (fig. 2). A aurícula esquerda encontrava-se severamente dilatada, com contraste espontâneo nas cavidades esquerdas (fig. 3).

A fim de corroborar o diagnóstico foi realizada uma RMC que revelou uma relação de 2,7 entre as camadas não-compactada e compactada, bem como imagens sugestivas de recessos intramurais e função sistólica do ventrículo esquerdo preservada, conforme anteriormente descrito na ecocardiografia transtorácica (ETT) (fig. 4).

O estudo genético identificou a mutação c.1208G> A no exão 13 do gene MYH7.

Após um internamento de 12 dias, a doente teve alta medicada com metoprolol 50 mg b.i.d, atorvastatina 10 mg id, varfarina e furosemida 40 mg id.

Decorrido um mês, procedeu-se à implantação de um CDI. Posteriormente, uma descompensação da insuficiência cardíaca motivou um reinternamento, de curta duração, estando estável desde então.

Discussão

Apresentamos um caso, raro, que combina o fenótipo de duas miocardiopatias (MCH e VENC) com múltiplas fístulas coronário-ventriculares e recessos intramiocárdicos que, provavelmente, correspondem a grandes vasos sinusoidais.

Supõe-se que a coexistência de fístulas coronárias, de recessos intramiocárdicos e de miocárdio esponjoso resulte de uma anomalia no desenvolvimento embrionário,

alterando a regressão dos sinusoides e a compactação do miocárdio traduzindo uma doença só²²⁻²⁴; a camada compactada dá origem ao miocárdio ventricular e a interrupção da compactação resulta na persistência de recessos intertrabeculares e na formação, incompleta, de capilares^{13,17}.

Contrariamente às fístulas arteriovenosas ou arterioarteriais, as fístulas coronário-ventriculares são extremamente raras, sendo mais frequentes no género feminino e na maioria congénitas²⁵. A importância clínica depende da dimensão e localização da fístula, sendo na maioria um achado incidental e assintomático²⁶.

Raramente foram identificadas múltiplas fístulas coronárias-VE em casos de MCH apical²⁷⁻²⁹. As fístulas podem estar associadas à presença de hipertrofia regional, embora não seja claro se esta é causa ou efeito de anomalias da anatomia coronária²⁷. Os mecanismos de isquemia miocárdica na MCH incluem um aumento das necessidades de oxigénio pelo miocárdio ventricular hipertrofiado, uma diminuição da circulação coronária e elevadas pressões de enchimento diastólico. As fístulas coronárias e o consequente fenómeno de roubo coronário e *shunt* esquerdo-esquerdo agravam a perfusão ventricular e aumentam a sobrecarga de volume diastólico^{23,29}. No caso apresentado, apesar do grande número de fístulas, a função sistólica do VE está preservada.

Determinados estudos revelam que a presença de uma mesma mutação de um gene que codifica uma proteína sarcomérica (exemplo: MYH7 Arg243His) pode desencadear diferentes padrões patológicos de remodelação do miocárdio, nomeadamente MCH e VENC. Estas variações na expressão fenotípica poderão refletir uma interação entre o genótipo e os fatores ambientais^{20,30}. A mutação identificada nesta família (Arg403Gln) está associada a MCH, mas não a VENC²⁰. Foi estimado que cerca de 50% dos indivíduos portadores desta mutação apresentam MSC antes dos 50 anos de idade³¹. Um aspeto interessante deste caso prende-se com o facto de um irmão vivo da doente apresentar a mesma mutação, mas não ter desenvolvido VENC nem fístulas coronário-ventriculares, o que favorece a hipótese de etiologias diferentes para as duas miocardiopatias coexistentes. Assim, admitimos a origem genética da MCH e o mecanismo de interrupção embriológica do VENC.

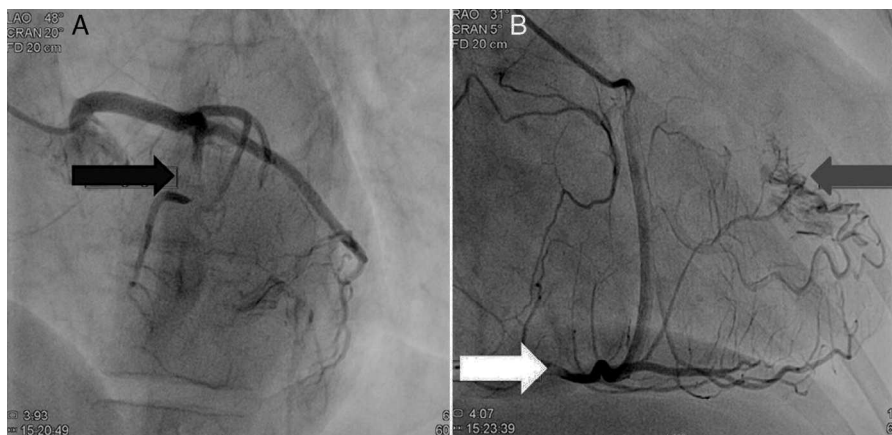


Figura 1 Coronariografia (A): *bridging* em várias localizações da artéria coronária esquerda (*descendente anterior* - *seta preta*). (B): identificam-se várias fístulas da coronária esquerda e coronária direita para o ventrículo esquerdo (*seta cinzenta*). Visualizava-se um trombo recanalizado no ramo póstero-lateral (*seta branca*).

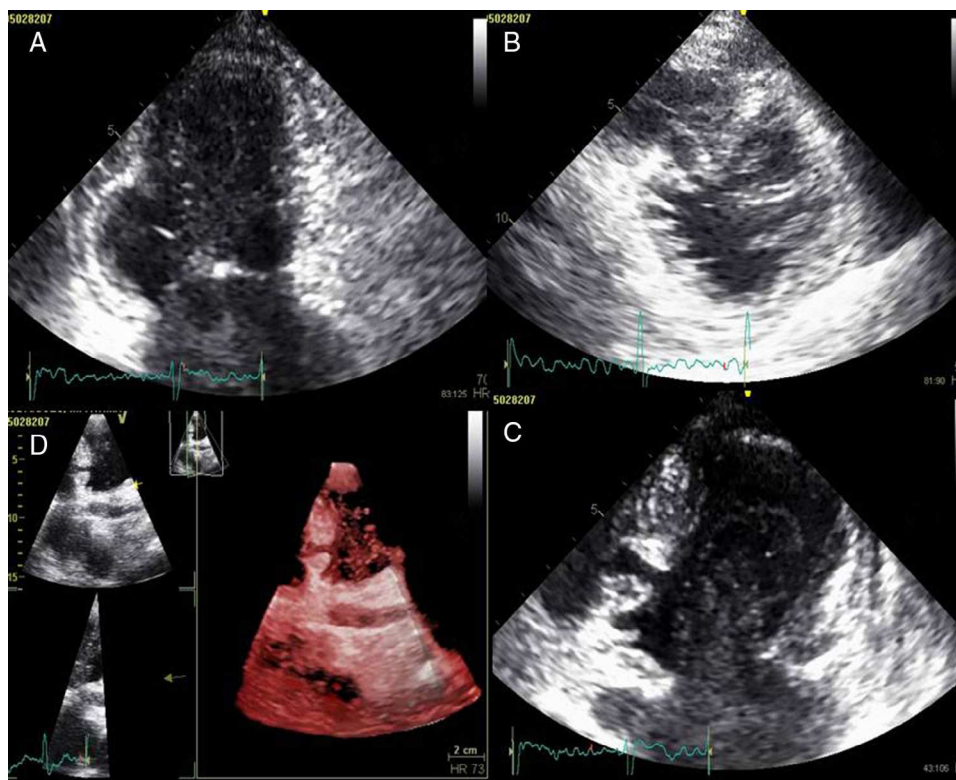


Figura 2 ETT (A): observa-se um aneurisma basal pósterio-inferior (2 D, plano apical duas câmaras). (B): são visíveis trabeculações e recessos endomiocárdicos em comunicação com a cavidade ventricular (2 D, plano paraesternal, curto eixo). (C e D): na porção basal da parede septal inferior eram visíveis dois recessos intramiocárdicos em comunicação com a cavidade do VE, com cerca de 4 mm de diâmetro, o maior dos quais atravessando quase toda a espessura da parede, na ausência de comunicação interventricular (imagem 2 D e 3 D, respetivamente, plano apical quatro câmaras).

Relativamente ao aneurisma pósterio-inferior observado na ETT, não conseguimos definir a sua etiologia nem os exames prévios nos permitem esclarecer o momento do seu desenvolvimento.

O tromboembolismo arterial sistémico é uma complicação das miocardiopatias, especialmente quando associadas a aurícula esquerda dilatada e fibrilhação auricular³².

A fonte de embolia sistémica associada a MCH relaciona-se com a presença de trombos intracardiácos causados pela estase de fluxo sanguíneo, a nível da aurícula dilatada ou de aneurismas ventriculares³³.

A incidência de eventos tromboembólicos varia de 5 a 38% em pacientes com VENC³⁴.

Os mecanismos que contribuem para o desenvolvimento de trombose coronária em pessoas com fístulas coronárias incluem alterações do fluxo sanguíneo associadas à ectasia vascular, tortuosidade coronária, mudança abrupta no calibre dos vasos, alterações intrínsecas na cascata de coagulação ou fibrinólise e efeitos do trauma vascular³⁵.

Relativamente ao caso em questão é de admitir a ocorrência de três possíveis mecanismos como causa do EAMSST: (1) evento embólico decorrente da fibrilhação auricular; (2) trombose intracoronária no contexto de fístulas coronárias – esta provavelmente devido aos fenómenos previamente descritos; e (3) *bridging* coronário, este último por redução de perfusão coronária quando existe atraso de relaxamento da parede arterial no início da diástole. O facto de a doente ter antecedentes pessoais de AVC isquémico

mostra a existência de um risco elevado de novos eventos tromboembólicos.

Para nosso conhecimento, o presente caso é o primeiro diagnosticado *in vivo* que combina duas miocardiopatias e múltiplas fístulas coronário-ventriculares e enfatiza o papel complementar de diferentes técnicas de imagem na avaliação completa de tais anomalias cardiovasculares (Figuras 1–4).



Figura 3 ETT: a aurícula esquerda encontra-se severamente dilatada, com contraste espontâneo nas cavidades esquerdas. (2 D, plano apical quatro câmaras).

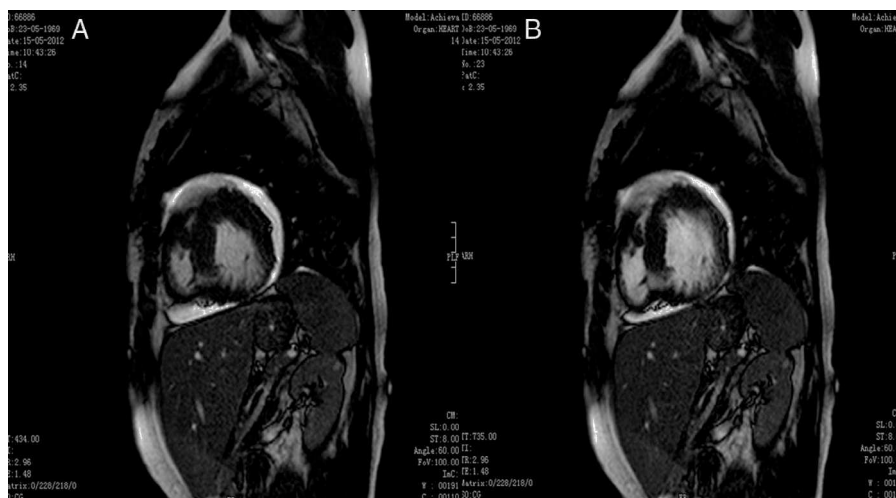


Figura 4 RMN cardíaca: (A) trabeculações presentes na parede inferior e posterior em sístole e (B) em diástole (aquisição sBTFE ponderada em T1 com orientação em eixo curto).

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos de seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes e que todos os pacientes incluídos no estudo receberam informações suficientes e deram o seu consentimento informado por escrito para participar nesse estudo.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92:785–9.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review. *JAMA*. 2002;287:1308–20.
- Kelley-Hedgpeth A, Towbin JA, Maron MS. Images in cardiovascular medicine. Overlapping phenotypes: Left ventricular noncompaction and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009;119:e588–9.
- Bittencourt AL. Miocardiopatia hipertrófica. *Rev Bras Cardiol*. 2010;23(1):17–24.
- Alcalai R, Seidman JG, Seidman CE. Genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy: From bench to the clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:104–10.
- Konno T, Chang S, Seidman JG, et al. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2010;25:205–9.
- Williams LK, Frenneaux MP, Steeds RP. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, prognosis, and role in management. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:iii9–14.
- Afonso LC, Bernal J, Bax JJ, et al. Echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy: The role of conventional and emerging technologies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1:787–800.
- Mattos BP, Torres MA, Freitas VC. Diagnostic evaluation of hypertrophic cardiomyopathy in its clinical and preclinical phases. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91:51–62.
- Judge DP. Use of genetics in the clinical evaluation of cardiomyopathy. *JAMA*. 2009;302:2471–6.
- Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Loskot G. Genetic heterogeneity of left-ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2008;31:201–4.
- Paterick TE, Tajik AJ. Left ventricular noncompaction: A diagnostically challenging cardiomyopathy. *Circ J*. 2012;76:1556–62.
- Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc*. 1997;72:26–31.
- Sedmera D, Pexieder T, Vuillemin M, et al. Developmental patterning of the myocardium. *Anat Rec*. 2000;258:319–37.
- 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;82:117–22.
- Cartoni D, Salvini P, de Rosa R, et al. Images in cardiovascular medicine. Multiple coronary artery-left ventricle microfistulae and spongy myocardium: The eagerly awaited link? *Circulation*. 2007;116:e81–4.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: A step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86:666–71.
- 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.
- Sasse-Klaassen S, Gerull B, Oechslin E, et al. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in the majority of patients. *Am J Med Genet A*. 2003;119A:162–7.

20. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation*. 2008;117:2893–901.
21. Paterick TE, Gerber TC, Pradhan SR, et al. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy: What do we know? *Rev Cardiovasc Med*. 2010;11:92–9.
22. Dias V, Cabral S, Vieira M, et al. Noncompaction cardiomyopathy and multiple coronary arterioventricular fistulae: 1 or 2 distinct disease entities? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:e377.
23. Lee DY, Park SH, Bae MH, et al. Multiple fistula emptying into the left ventricle through the entire left ventricular wall. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012;20:108–11.
24. Kalayci A, Guler Y, Karabay CY, et al. Noncompaction cardiomyopathy. Is it more than noncompaction? *Herz*. 2013;38:216–8.
25. Said SA, van der Werf T. Dutch survey of congenital coronary artery fistulas in adults: Coronary artery-left ventricular multiple micro-fistulas multi-center observational survey in the Netherlands. *Int J Cardiol*. 2006;110:33–9.
26. Padfield GJ. A case of coronary cameral fistula. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:718–20.
27. Hong GR, Choi SH, Kang SM, et al. Multiple coronary artery-left ventricular microfistulae in a patient with apical hypertrophic cardiomyopathy: A demonstration by transthoracic color Doppler echocardiography. *Yonsei Med J*. 2003;44:710–4.
28. Alyan O, Ozeke O, Golbasi Z. Coronary artery-left ventricular fistulae associated with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:326–9.
29. Dresios C, Apostolakis S, Tzortzis S, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy associated with multiple coronary artery-left ventricular fistulae: A report of a case and review of the literature. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11: E9.
30. Biagini E, Ragni L, Ferlito M, et al. Different types of cardiomyopathy associated with isolated ventricular noncompaction. *Am J Cardiol*. 2006;98:821–4.
31. Volkmann N, Lui H, Hazelwood L, et al. The R403Q myosin mutation implicated in familial hypertrophic cardiomyopathy causes disorder at the actomyosin interface. *PLoS One*. 2007;2: e1123.
32. Losi MA, Betocchi S, Aversa M, et al. Determinants of atrial fibrillation development in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2004;94:895–900.
33. Takeda I, Sekine M, Matsushima H, et al. Two cases of cerebral embolism caused by apical thrombi in midventricular obstructive cardiomyopathy. *Intern Med*. 2011;50: 1059–60.
34. Kovacevic-Preradovic T, Jenni R, Oechslin EN, et al. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: A single center experience. *Cardiology*. 2009;112:158–64.
35. Fahey JT, Asnes J. Coronary recanalization due to presumed thrombosis following surgical ligation of a large right coronary artery to right ventricle fistula. *Congenit Heart Dis*. 2008;3:295–8.