

Artículo original

Miocardopatía restrictiva en pediatría: hallazgos clínicos, hemodinámicos y evolución

Dres. Alejandra Villa*; Marisa Di Santo**; Victoria La Fuente**; Pablo Marantz*
y Horacio Capelli*

Resumen

La miocardopatía restrictiva idiopática es una entidad poco frecuente y de mal pronóstico en pacientes pediátricos.

El objetivo de este estudio fue describir los hallazgos clínicos, hemodinámicos y evolutivos de la miocardopatía restrictiva idiopática en un grupo de pacientes pediátricos.

Población, material y métodos: Entre enero de 1990 y enero de 2000 se evaluaron 14 pacientes con una media de edad de 5 años (rango 4 a-12 a), a los que se les efectuó examen clínico, electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma. Además, se realizó resonancia nuclear magnética en 7 pacientes, estudio hemodinámico con biopsia en 5 pacientes, ergometría y cámara gamma en 2 pacientes.

Resultados. En el momento del diagnóstico, 11/14 pacientes (78,6%) eran sintomáticos. En todos, el electrocardiograma mostró agrandamiento auricular y alteraciones del segmento ST; en la radiografía de tórax se observó cardiomegalia moderada con agrandamiento auricular y congestión pasiva. El estudio hemodinámico demostró aumento de la presión auricular izquierda, capilar pulmonar y pulmonar.

En el ecocardiograma se observó agrandamiento auricular, ventrículo izquierdo con tamaño y función conservada, patrón doppler alterado en el 42,5% de los pacientes e insuficiencia mitral y tricuspídea en el 85,7% y 57,1%, respectivamente. La biopsia de miocardio mostró fibrosis intersticial sin eosinófilos y la RNM confirmó el diagnóstico. Durante el seguimiento promedio de 4 años (rango 3 meses-10 años) fallecieron 6 pacientes (42,8%). Las causas de muerte fueron: arritmia en el 33% e insuficiencia cardíaca en el 66%. Se encuentran en clase funcional I 4/8 pacientes (50%), 2 con alteraciones eléctricas (bloqueo auriculoventricular de primer grado; taquicardia supraventricular) y en clase funcional II - III sin alteraciones en la conducción, 3/8 (37,5%). Se envió 1 paciente a trasplante.

Conclusiones. Los elementos clínicos demostraron ser más confiables como factores de pronóstico y mortalidad que los signos ecocardiográficos. Los pacientes con compromiso de la función ventricular sistólica, signos de bajo débito e hipertensión pulmonar deben ser enviados a trasplante y esta posibilidad terapéutica se debe considerar en aquellos con arritmias aún sin signos de compromiso hemodinámico por el alto riesgo de muerte súbita.

Palabras clave: miocardopatía restrictiva, pediatría, clínica, evolución.

Summary

Restrictive cardiomyopathy is rare in children, and prognosis is poor. The aim of this study was to describe the clinical and hemodynamic findings of restrictive cardiomyopathy, as well as the outcome of this disorder in a group of pediatric patients.

Populations, material and methods. 14 patients, mean age 5 years (range 4 years-12 years) were evaluated between January 1990 and January 2000. They underwent physical examinations, electrocardiograms, chest x-rays and echocardiographies. We also performed nuclear magnetic resonance imaging on 7 patients, hemodynamic studies with biopsy on 5 patients, treadmill test and gamma camera on 2 patients.

Results. At the moment of diagnosis, 11/14 patients (78,6%) were symptomatic. The ECG showed atrial enlargement and ST segment abnormalities. The chest x-ray revealed moderate cardiomegaly with atrial enlargement and passive congestion. The hemodynamic study gave evidence of an increase in the left atrial pressure, pulmonary capillary pressure and pulmonary pressure.

Echocardiography revealed atrial enlargement, normal size and function of LV with abnormal patterns by Doppler in 42.5% of the patients, and mitral and tricuspid regurgitation in 85.7% and 57.1% respectively. Interstitial fibrosis without eosinophilic was shown in myocardial biopsies and RMN confirmed the diagnosis. Six patients died of arrhythmia and 66% of them died of heart failure. 4/8 patients (50%) are currently in functional class I, two developed electric abnormalities (1st grade auriculoventricular block supraventricular tachycardia) 3/8 patients (37.5%) are in functional class II-III, without electric abnormalities. One patient was referred to transplant.

Conclusion. Clinical tools were shown to be more trustworthy as prognostic and mortality factors than echocardiographic signs. Patients with systolic ventricular function failure, low output signs and pulmonary hypertension, must be referred to transplantation. Patients with arrhythmia, without signs of hemodynamic failure, should be considered for transplantation due to their high risk of sudden death.

Key words: restrictive myocardopathy, children and adolescents, clinical outcome.

* Unidad de Cardiología.
Departamento de
Pediatría.
Hospital Italiano
de Buenos Aires.

** Servicio de Cardiología.
Hospital de Pediatría
"Prof. Dr.
J. P. Garrahan",
Buenos Aires.

Correspondencia:
Alejandra Villa.
correo electrónico:
beatriz.villa@hospitalitaliano.gov.ar

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía restrictiva idiopática (MRI) es la menos frecuente de las enfermedades del miocardio, y representa el 5% de todas las miocardiopatías.¹ El perfil clínico y el sustrato hemodinámico en la población pediátrica han sido extrapolados de los pacientes adultos.^{2,13-15,17} Poco se conoce acerca de su etiología y evolución, pero hay consenso para definirla como una alteración intrínseca del músculo cardíaco, con disfunción ventricular diastólica y preservación de la función sistólica de un ventrículo o ambos.¹⁵ Puede ser primaria o secundaria a enfermedades sistémicas, como afecciones del colágeno, procesos neoplásicos, radioterapia, etc.^{2,3}

Se manifiesta con insuficiencia cardíaca izquierda, derecha o combinada. La historia natural es variable de acuerdo con la etiología, pero está poco definida en casos pediátricos de origen idiopático.^{12,13,15,17}

El propósito de este estudio fue describir los hallazgos clínicos, la evolución y el pronóstico de la MRI en un grupo de pacientes pediátricos.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron en forma retrospectiva todos los pacientes que ingresaron en nuestras instituciones con diagnóstico de MRI. Los datos se obtuvieron de la revisión de historias clínicas y en forma directa, citando a todos los pacientes para evaluación clínica y actualización de exámenes complementarios en el momento de realizar el análisis.

Se consideraron criterios de inclusión clínicos y ecocardiográficos. Los primeros fueron: examen físico compatible con síntomas y signos de restricción al llenado ventricular, disnea, ortopnea, rales pulmonares, hepatomegalia, edema periférico, soplos regurgitativos, tercero o cuarto ruidos, después de descartar enfermedades neuromusculares, metabólicas, colagenopatías, amiloidosis, parasitosis y enfermedades oncológicas tratadas con antraciclinos y radioterapia.

Los criterios ecocardiográficos fueron: 1) agrandamiento auricular; 2) cavidad ventricular de tamaño normal; 3) función sistólica conservada con fracción de acortamiento (FA) mayor de 28%; 4) ausencia de enfermedad pericárdica; 5) ausencia de cardiopatía congénita.

Todos los pacientes se evaluaron con: examen clínico, electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, Holter (para evaluar

arritmias cardíacas o trastornos en la conducción), radiografía de tórax y ecocardiograma modo M, bidimensional y doppler color (para observar patrones de flujo diastólicos, tiempo de relajación ventricular y función sistólica) en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento acorde con la evolución del paciente cada 3 o 6 meses. Se efectuaron, además, resonancia magnética nuclear (RMN) en 7/12 pacientes con sospecha de pericarditis constrictiva, estudio hemodinámico con biopsia en 5, ergometría en 2 para evaluar capacidad funcional y cámara gamma en 2 pacientes para evaluar perfusión miocárdica.

RESULTADOS

Entre enero de 1990 y enero de 2000 se evaluaron 14 pacientes, con edad media de 5 años (rango de 4 a-12 a). La relación hombre/mujer fue de 1,4/1 y el tiempo de seguimiento, de 4 años (rango de 3 m-10 a).

Ningún paciente tenía antecedentes familiares positivos de miocardiopatía. Cinco pacientes presentaban antecedentes personales de otras patologías: 2 con disfunción hepática, 2 con asma, 1 con hipertensión pulmonar primaria; estos hallazgos fueron la forma de presentación de esta patología.

Hallazgos en el ingreso hospitalario

Examen clínico: Al momento del diagnóstico 11/14 pacientes (78,6%) tenían síntomas. Presentaron:

- Signos clínicos de insuficiencia cardíaca izquierda 3 pacientes, signos de insuficiencia cardíaca derecha 3 pacientes, y falla biventricular, otros 5 (véase *Tabla 1*).
- Electrocardiograma: el ritmo era sinusal; se observó hipertrofia auricular en todos los pacientes y alteraciones de la repolarización en 9 pacientes (64,3%). No se observó inversión de la onda T, patrón de infarto, ni alteración de la conducción en ningún caso.
- Holter: no se observaron arritmias ni trastornos de la conducción en el estudio de ingreso.
- Radiografía de tórax: el índice cardiorácico fue >65% a expensas de agrandamiento auricular en todos los pacientes; 7 presentaron alteración del flujo pulmonar por congestión pasiva.
- Hemodinamia: se realizó en 5 pacientes. La presión en aurícula izquierda (AI) y capilar pulmonar fue de 23 ± 6 mmHg (rango 17-30 mm Hg); en la levofase se

observó agrandamiento AI en todos. La presión pulmonar media fue de 34 ± 6 mm Hg (rango 28-40 mm Hg). La presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (VI) fue de 22 ± 6 mm Hg (rango 16-28 mm Hg). Sólo 2 pacientes mostraron la imagen de raíz cuadrada o patrón de “caída-meseta” (*dip-plateau*) del VI. La angiografía evidenció signos de disminución de la distensibilidad ventricular.

- Ecocardiograma: se observó AI muy aumentada de tamaño ($X= 35$ mm; rango de 31 mm-40 mm), con una relación aorta/aurícula izquierda (AO/AI) significati-

vamente aumentada $2,4 \pm 0,4$ (para un valor normal de 0,8-1,3), en todos los estudios efectuados (*Figura 1*).

El diámetro de fin de diástole VI fue normal (corregido por superficie corporal) y el grosor de pared posterior estuvo en el límite superior normal para una media. La evaluación de la función sistólica del VI mostró fracción de acortamiento (FA) de 34% (rango de 28-40%). Respecto del ventrículo derecho (VD), se detectaron alteraciones en la función en el 25% de los casos.

En la evaluación del llenado ventricular se identificaron tres patrones de relajación.

1. Patrón restrictivo: se observó en 6 pacientes, con onda E= 0,7 a 1 mseg ($X= 0,8$ mseg), onda A 0,20-0,26 mseg ($X= 0,24$ mseg), la relación E/A mayor a 2.

2. Patrón seudonormalizado: se encontró en 4 pacientes, con onda E de 0,7 mseg-0,9 mseg ($X= 0,8$ mseg), onda A= 0,3 mseg-0,5 mseg ($X= 0,4$ mseg), relación E/A menor o igual a 2.

3. En 2 pacientes se observó un patrón con tres ondas diastólicas (onda E, L y A).

El tiempo de desaceleración en todos los pacientes fue breve (menor a 100 mseg). La evaluación doppler color de las válvulas AV mostró: 1) válvula mitral: en 2 pacientes no se cuantificó insuficiencia valvular, 7 presentaban insuficiencia leve y 5, moderada. 2) Válvula tricúspide: insuficiencia moderada en 8

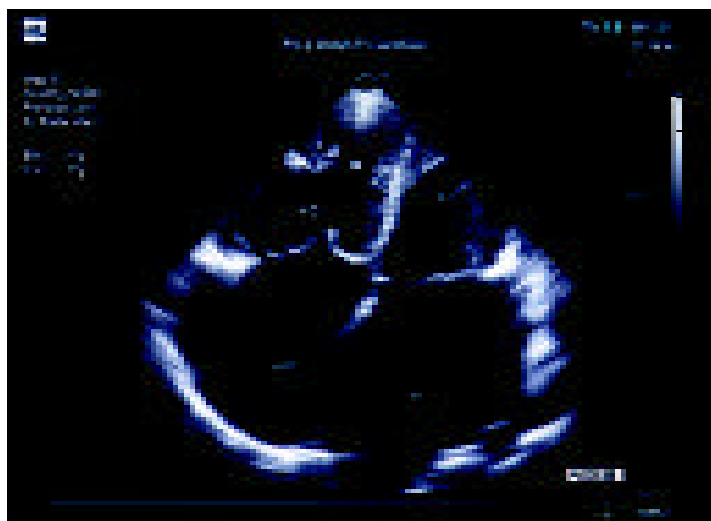
- Patología: se realizaron 5 exámenes de biopsias: dos de pericardio que fueron normales y 3 de miocardio donde se observó fibrosis intersticial, perivascular y subendocárdica. La fibrosis fue endomisial o perimisial; no se observaron linfocitos y sólo 1 paciente presentó eosinófilos en forma significativa. Los cambios intracelulares no fueron específicos.

- Resonancia magnética: se observó dilatación de ambas aurículas, cavidades ventriculares de tamaño normal con algunos focos refringentes y dilatación de venas cavas y suprahepáticas. Compromiso difuso del saco pericárdico con engrosamiento de 2 mm en 5 pacientes y de 6 mm en 2; en estos últimos se realizaron biopsias de pericardio por no ser concluyentes los hallazgos de la resonancia; se descartó la existencia de pericarditis constrictiva.

TABLA N° 1. Signos y síntomas clínicos presentados al ingreso hospitalario y durante el seguimiento

Signos y síntomas	Número inicial de pacientes	Número de pacientes en el seguimiento
Hepatomegalia	7	11
Edemas	5	8
Ingurgitación yugular	5	7
Disnea	5	6
Ortopnea	2	6
Rales pulmonares	3	8
Soplo sistólico FM (foco mitral)	12	14
Soplo sistólico FT (foco tricúspideo)	8	9
Retraso del crecimiento	7	8

FIGURA 1. Ecocardiograma: vista de 4 cámaras, donde se observa agrandamiento auricular derecho e izquierdo con diámetros ventriculares normales



Seguimiento

Durante una media de seguimiento de 4 años (rango 3 meses-10 años) fallecieron 6 pacientes (42,8%), entre 5 días y 3 años después del diagnóstico. Las causas de muerte fueron: 1) arritmia en 2/6 pacientes (33%), ambos desarrollaron taquicardia ventricular (uno a los 5 días y el otro al séptimo mes del diagnóstico) con función sistólica del VI conservada e hipertensión pulmonar leve. 2) Insuficiencia cardíaca en 4/6 pacientes (66%), la cual fue evolutiva en un período de 1 a 2 años, con afectación biventricular, insuficiencias valvulares graves e hipertensión pulmonar moderada.

Continúan en clase funcional I, sin compromiso de la función ventricular sistólica 4/8 pacientes (50%). Dos de ellos han desarrollado alteraciones eléctricas: un paciente presentó taquicardia auricular ectópica y otro, bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado.

Evolucionaron a clase funcional II-III con deterioro progresivo de la función ventricular y sin alteraciones en la conducción 3 pacientes (37,5%).

Un paciente (12,5%) que desarrolló bloqueo AV completo con compromiso grave de la función ventricular se derivó a trasplante cardiopulmonar.

Los pacientes con buena función ventricular se medicaron con diuréticos; se utilizó furosemida sola o combinada con espironolactona. No se indicaron vasodilatadores, ya que estos pacientes manejan un bajo volumen minuto. Los que presentaron taquicardia ventricular o auricular se trataron con medicación antiarrítmica; amiodarona fue la droga de elección.

Se indicó antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico a todos los pacientes, para evitar fenómenos trombóticos generados por la estasis sanguínea secundaria al agrandamiento auricular.

DISCUSIÓN

La MR se produce por una alteración en la relajación activa ventricular. Distintos autores han tratado de encontrar alguna teoría etiológica para esta patología. La biología celular ha propuesto diferentes explicaciones del fenómeno, como a) unión anormal del calcio (Ca^{++}) a las proteínas contráctiles, b) secuestro de Ca^{++} durante la diástole, c) alteración de las proteínas del citoesqueleto. También se demostró que si la disminución del Ca^{++} libre es lenta y prolongada, lleva a una disminución lenta de la tensión

del músculo y se ha mencionado que hay una disminución de la ATPasa del retículo sarcoplásmico para el Ca^{++} .⁸

Por otro lado, Arbustini y col. describieron una alteración de la desmina, proteína que interviene en la relajación ventricular, y observaron acumulación de material granulofilamentoso intracelular por la desmina patológica en estudios histopatológicos de pacientes adultos y niños.⁹ Esta alteración ha sido descrita en forma familiar y asociada en algunos casos con alteraciones en la conducción AV y grado variable de afectación del músculo liso. Zachara y col. descubrieron una familia con desminopatía acompañada de alteraciones en la conducción cuyos miembros requirieron marcapasos después de un prolongado período asintomático.¹⁰

El mecanismo fisiopatológico descrito en adultos es una restricción del llenado ventricular en la primera etapa, donde se puede observar que el llenado inicial del ventrículo izquierdo se produce en forma rápida, a expensas de una presión elevada en la AI, y cesa de manera abrupta debido al ascenso brusco de la presión en el VI por reducción de la distensibilidad ventricular. Este aumento de presión se mantiene hasta el final de la diástole, con lo cual el gradiente entre la aurícula y el ventrículo permanece disminuido. Después del período eyectivo, la presión ventricular cae y vuelve a comenzar el ciclo. Este fenómeno se expresa en la hemodinamia como el signo de la raíz cuadrada y en el ecocardiograma, por un patrón rígido (onda A mayor que onda E).⁴⁻⁶

En nuestros pacientes, la presentación clínica más frecuente fue la insuficiencia cardíaca biventricular. La función ventricular estaba conservada y las insuficiencias valvulares fueron muy frecuentes. De los 5 pacientes sometidos a estudios hemodinámicos, uno solo presentó el signo de la raíz cuadrada típico de esta entidad; 6 (42%) pacientes presentaron por ecocardiografía un patrón restrictivo típico, a diferencia de lo observado en adultos; posiblemente el miocardio del niño tenga un comportamiento diferente.

Gewilling y col. refieren que en su serie de 6 pacientes pediátricos, el comportamiento también fue diferente al clásico comunicado para el adulto; los patrones ecocardiográficos eran seudonormales, con aparición de onda L.⁷

Muchos investigadores han tratado de identificar factores de riesgo como muerte súbita, síntomas clínicos, evidencias ecocardiográficas, arritmias e hipertensión pulmonar.¹⁸

En nuestra serie, la mortalidad fue de 41,6% en un tiempo de seguimiento de 4 años y secundaria a insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar (HP) en el 66,7%.

Danfield describió 12 pacientes que desarrollaron HP grave con una mortalidad del 80% a los 6 años de seguimiento.¹¹ En la revisión de Santos de Soto, los 4 pacientes descriptos fallecieron al año del diagnóstico por HP.⁷

Otro factor importante de riesgo fueron las arritmias, detectadas en 51,7% de los pacientes; el 33% de las muertes fueron súbitas por taquicardia ventricular (demostradas por Holter). Rivenes y col.¹⁷ describieron que el 28% de los pacientes de su serie murieron en forma súbita por isquemia y que ésta precedió a la arritmia. Nosotros observamos signos de isquemia en la evolución sólo en el 14,6% (2 pacientes).

En nuestra serie, el compromiso de la función de ambos ventrículos con bajo gasto cardíaco fue un signo ominoso que llevó a un rápido deterioro del paciente. La preservación de la función sistólica ventricular fue indicadora de buena clase funcional pero no de mayor sobrevida.

CONCLUSIÓN

La MRI es una patología grave en la edad pediátrica, con múltiples manifestaciones clínicas. Los pacientes con compromiso de la función ventricular sistólica, signos de bajo débito y HP deben ser derivados a trasplante rápidamente. Aquellos con arritmias ventriculares aún sin signos ecocardiográficos predictivos de mortalidad deben ser considerados para trasplante por su alto riesgo de muerte súbita.

Los signos clínicos de insuficiencia cardíaca con compromiso biventricular demostraron ser más confiables como factores de pronóstico y mortalidad que los signos ecocardiográficos, si bien se requieren un mayor número de pacientes y más tiempo de seguimiento para estudiar el comportamiento de la patología y encontrar resultados estadísticamente significativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Towbin JA. Cardiomyopathies. En: Moller JH, Hoffman JIE, eds. *Pediatric Cardiovascular Medicine*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 753-67.
2. Child JS, Perloff JK. The restrictive cardiomyopathies. *Cardiol Clin* 1986; 6:289.
3. Olsen EGJ. The value of endomiocardial biopsies. En: Acquatella H, Pulido P (eds). *Miocardiopatías*. Barcelona: Salvat, 1982: 25-28.
4. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336:267-276.
5. Mautner B. Informe de la task force OMS/ SFIC 1995 para la definición y clasificación de miocardiopatías. *Rev Arg Cardiol* 1997; 65:215.
6. Esper R. Miocardiopatía restrictiva. *Rev Arg Cardiol* 1999; 4: 184-213.
7. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: Assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:108.
8. Gewilling M, Mertens L, Moerman P, Dumoulin M. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in childhood: Diastolic disorder characterized by delayed relaxation. *Eur Heart J* 1996; 17:1413-1420.
9. Arai M, Otsu K, Mac Lennon, Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 1994; 74:555-64.
10. Arbustini E, Morbini P, Grasso M, y col. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical miopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposit. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:645-653.
11. Zachara E, Bertini E, Lioy E, Prati PL. Restrictive cardiomyopathy due to desmin accumulation in a family with evidence of autosomal dominant inheritance. *G Ital Cardiol* 1997; 27:436-42.
12. Danfield SW, Rosenthal G, Gajarski RJ, et al. Restrictive cardiomyopathy in childhood: Etiology and natural history. *Tex Heart Inst J* 1997; 24:38-34.
13. Lewis AB. Restrictive cardiomyopathy in children. *Am Heart J* 1992; 123:1589-1593.
14. Cetta F, o Leary PW, Seward JB, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children: diagnostic features and clinical course. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:634-634.
15. Miyazaki A, Ichida F, Suzuki Y, et al. Long term follow-up of children with idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Heart Vessels Suppl* 1990; 5:74-76.
16. Richardson P, Mc Kenna W, Bristow et al. Report of the 1995 World Health Organization International Society and Federation of Cardiology Task Force on Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 993:841-842.
17. Toussaint M, Planche C, Villain E, et al. Restrictive cardiomyopathy in children: ultrastructural findings. *Virchows Arch A Pathol Anat Histo-pathol* 1987; 412:27-29.
18. Rivenes SM, Kearney DL, Smith E., et al. Sudden death and cardiovascular collapse in children with restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 102: 876-882.
19. Chen SC, Balfour IC, Jureidini S. Clinical spectrum of restrictive cardiomyopathy in children. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(1):90-92.