

Resonancia Magnética en Cardiomiopatía Hipertrófica

Ilan Gottlieb^{1,2}, Gabriel C Camargo^{1,2}, Maria Eduarda Derenne²

Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro¹; CDPI - Clínica de Diagnóstico por Imagem², Rio de Janeiro, Rio de Janeiro - Brasil

Introducción

La Cardiomiopatía Hipertrófica (CMPH) es la más frecuente de las cardiomiopatías genéticamente transmitidas, afectando una de cada 500 personas en los Estados Unidos¹, causada por mutaciones genéticas dominantes en genes que codifican proteínas contráctiles del sarcómero o del disco Z adyacente², y cuyo cuadro puede ser abierto desde la infancia hasta la senilidad. A pesar de que la CMPH es una enfermedad compleja y heterogénea con diversas categorías de desenlaces clínicos, la complicación más importante relacionada a ella es la muerte súbita, con incidencia de 1% - 3% al año en portadores de la enfermedad, generalmente asintomáticos hasta el evento², especialmente en jóvenes con edad inferior a 30 años. De hecho, la CMPH es la mayor causa de muerte súbita en atletas en los Estados Unidos³.

El análisis de los datos recuperados de desfibriladores y marcapasos implantables en pacientes con CMPH demuestra que el mecanismo de muerte súbita es la taquicardia ventricular, seguida de fibrilación ventricular⁴. Los cambios estructurales cardíacos resultantes de la CMPH, como la desorganización celular (miocitos desalineados), áreas de fibrosis y muerte celular son las causas más probables de las arritmias.

No hay un examen aislado que identifique con razonable grado de precisión los pacientes en riesgo de muerte súbita, lo que vuelve la estratificación compleja e imprecisa. Un estudio en pacientes portadores de CMPH sometidos a Holter de 24h de rutina⁵ demostró que 90% de los pacientes presentaban arritmias ventriculares, y más de 20% tenían incidencia de extrasístoles ventriculares superior a 200/24h; más de 40% tenían pareadas; y tal vez el dato más importante del estudio, 20% a 30% de los pacientes presentaron taquicardia ventricular no sostenida. Esa alta prevalencia de arritmias ventriculares al Holter es ciertamente desproporcionada respecto a la relativamente baja incidencia de muerte súbita en pacientes con CMPH², resaltando claramente su baja precisión en la estratificación de esos pacientes.

Aspectos técnicos básicos de la Resonancia Magnética del Corazón (RMC)

La Resonancia Magnética del Corazón (RMC) es un examen no invasivo sin el uso de radiación ionizante capaz de fenotipar

Palabras clave

Cardiomiopatía hipertrófica; Espectroscopía de resonancia Magnética/uso diagnóstico; Arritmias cardíacas.

Correspondencia: Ilan Gottlieb MD PhD •

Direc.: Av. Ataulfo de Paiva, 669, 2º andar, CEP 22440-032,

Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: ilangottlieb@gmail.com

Artículo recibido el 25/2/2014; revisado el 19/3/2014;

aceptado el 28/4/2014.

el músculo cardíaco en aproximadamente 30 minutos de forma detallada y precisa. De hecho, la RMC es hoy el estándar de referencia no invasivo para la determinación de función sistólica (global y regional), volúmenes cavitarios, masa, espesor y fibrosis/viabilidad miocárdicas^{6,7}.

Para la realización de la RMC el paciente entra en un magneto poderoso (por lo menos 1,5 tesla – los magnetos “abiertos” tienen un campo bien reducido y no son usualmente indicados para RMC), que es capaz de generar imágenes en cualquier plano en el cuerpo. Usualmente las secuencias utilizadas son cine (evaluación de función, volúmenes cavitarios etc.), anatómicas pesadas en T1 o T2 (evaluación estática de masas, por ejemplo), perfusionales (para evaluación de isquemia miocárdica y perfusión de masas) y de realce tardío (para evaluación de fibrosis miocárdica).

El realce tardío es tal vez la mayor diferencia de la RM, pues ningún otro método permite la visualización de fibrosis miocárdica de forma directa y no invasiva. El realce tardío es muy utilizado para evaluación de cardiomiopatías, siendo la CMPH una de las mayores beneficiadas por esa técnica. Resumidamente, el realce tardío es realizado después de la inyección de contraste a base de gadolinio por secuencias que permiten la anulación de la señal del miocardio normal, resaltándose el miocardio con gadolinio. Como el miocardio normal es compacto y tiene apenas 25% de matriz extracelular, es carente de gadolinio, que es una molécula exclusivamente extracelular. En la región de fibrosis miocárdica hay importante aumento de la matriz extracelular, especialmente por el depósito de colágeno, lo que lleva a acentuado aumento en la concentración (o, técnicamente mejor, del volumen de distribución) de gadolinio, apareciendo en las imágenes con mayor intensidad de señal, generalmente blanca o gris claro. La fibrosis revelada por el realce tardío puede formar circuito de reentrada para arritmias ventriculares.

RM en el diagnóstico de CMPH

El diagnóstico fenotípico de CMPH es hecho mediante la detección de espesor muscular igual o superior a 1,5 cm en cualquier segmento miocárdico en pacientes en los cuales no esperaríamos ese hallazgo (pacientes sin hipertensión o estenosis aórtica)⁸.

Ese “número mágico”, mientras tanto, debe ser tomado con cautela, pues, por ejemplo, en un paciente de 50 kg y espesor parietal de 0,7 cm, el hallazgo de un segmento con 1,3 cm es altamente sugestivo de la enfermedad. El diagnóstico diferencial de CMPH debe ser hecho con otras enfermedades que resultan en hipertrofia, como Fabry y Danon, pero se debe tener en consideración que esas últimas son muchísimo más raras que CMPH.

El ecocardiograma presenta limitaciones para el diagnóstico de CMPH. La principal limitación está relacionada a ventanas acústicas desfavorables y limitaciones técnicas del método, como

dificultades en la visualización del ápice del VI y de los límites epicárdicos precisos en la pared lateral (por su íntimo contacto con el aire presente en los pulmones). Eso resulta en casos falsos negativos y en la subestimación del mayor espesor miocárdico^{9,10}. Los aneurismas apicales, que, aunque infrecuentes, tienen importancia pronóstica, también tienen su visualización y caracterización limitadas al ecocardiograma¹¹ (Figura 7).

La RMC es actualmente el estándar de referencia para el diagnóstico fenotípico de CMPH por no presentar limitaciones de ventana acústica, su excelente resolución espacial y la capacidad de visualizar fibrosis miocárdica (Figura 1).

Diferenciación de CMPH y Cardiopatía Hipertensiva por la RMC

Hipertensión arterial es enfermedad altamente prevalente (estimada en más de 30% de la población adulta en el Brasil¹²) y, obviamente, aun pacientes hipertensos pueden tener CMPH. Por lo tanto, la exclusión de hipertensión arterial como criterio diagnóstico para CMPH es problemática. A pesar de no haber respuesta definitiva para esa cuestión, algunos factores indican más una enfermedad que la otra, como hipertrofias muy asimétricas o apicales, que indican más CMPH que cardiopatía hipertensiva.

Otro aspecto menos conocido que puede diferenciar las dos es la presencia de fibrosis. Está bien establecido que tanto la cardiopatía hipertensiva como la CMPH resultan en fibrosis miocárdica que puede ser visualizada por la técnica de realce tardío de la RMC. Pero un interesante estudio histopatológico¹³ reveló que mientras pacientes con cardiopatía hipertensiva presentaban aumento de cuatro veces el volumen extracelular en comparación con controles (en razón de la fibrosis), los pacientes portadores de CMPH presentaban aumento de 17 veces. Ese estudio es corroborado por otro mostrando aumento de tres a cuatro veces en el volumen de realce tardío en CMPH cuando es comparado con cardiopatía hipertensiva y estenosis aórtica¹⁴.

Se espera, por lo tanto, que hallazgos significativos de fibrosis miocárdica por el realce tardío o aumento importante del volumen extracelular sean más sugestivos de CMPH, a pesar de no haber aun punto de corte específico.

Realce tardío y eventos cardíacos en CMPH

Fue citada antes la gran dificultad en la estratificación de riesgo de muerte súbita en pacientes con CMPH – no hay ningún método (aun estudios genéticos) con razonable precisión que permita su uso aisladamente en la estratificación de riesgo. En ese contexto, a pesar de ser aun imperfecta, la RMC parece sobresalir de las demás.

Recientes estudios evalúan la RMC para la predicción de eventos cardíacos en pacientes con CMPH¹⁵⁻¹⁷. En el primero de ellos¹⁶, con 220 pacientes y seguimiento medio de aproximadamente tres años, los autores evaluaron mortalidad cardiovascular como desenlace, y relataron que ninguna de las variables usualmente utilizadas para estratificación de riesgo (espesor miocárdico máximo, obstrucción de vía de salida del VI, historia de taquicardia ventricular espontánea o síncope e historia familiar de muerte súbita) fue significativamente asociada a mortalidad cardiovascular cuando fueron ajustadas en análisis multivariable incluyendo

fibrosis por la RMC (realce tardío). De hecho, aun después del ajuste para todas las variables supracitadas, la presencia de realce tardío tuvo *odds ratio* de 8,01, o sea, determinó aumento de 700% en el riesgo de muerte cardiovascular.

El segundo estudio incluyó 217 pacientes con CMPH y lo siguió por una media de aproximadamente tres años¹⁷. Los autores presentan resultados semejantes al primero, p.e. la presencia de realce tardío fue predictora de desenlaces cardíacos, aun después de ajuste para los factores de riesgo usuales de muerte súbita en CMPH. Otro estudio demostró que la presencia de fibrosis encima de 18g o 15% de la masa del VI fue significativamente asociada a arritmias ventriculares¹⁸.

Una variable debe, mientras tanto, ser tenida en consideración antes de la utilización del realce tardío para la indicación clínica de desfibriladores: aproximadamente 70% de los pacientes con fenotipo de CMPH presentan algún grado de realce tardío¹⁴ – considerando que la mortalidad media de los pacientes con CMPH sea de 1% a 3% al año, estaremos ciertamente implantando desfibriladores de forma innecesaria en varios pacientes con realce.

Ambos estudios supracitados evaluaron la extensión del realce (en contrapartida a la información binaria sí/no) y encontraron que cuanto mayor es el grado de fibrosis, peores son los desenlaces. De esa forma, no sólo la presencia o no de realce tardío, sino también la extensión de esa fibrosis (aunque de forma subjetiva) deben participar de la decisión terapéutica (Figuras 2, 3 y 4). Otra información muy útil en la práctica clínica es que los pacientes sin realce tardío no presentaron ninguna muerte cardiovascular en ninguno de los dos estudios. O sea, tal vez el realce tardío sea más útil por su valor predictivo negativo que por su valor predictivo positivo para identificar pacientes en riesgo de muerte súbita.

Obstrucción de la vía de salida del Ventrículo Izquierdo e insuficiencia mitral

Pacientes con marcada hipertrofia y reducida cavidad ventricular pueden presentar durante la sístole un fenómeno de obstrucción dinámica del flujo entre el Ventrículo Izquierdo (VI) y la aorta. El estrechamiento sistólico de la Vía de Salida del VI (VSVI) lleva a un aumento de la velocidad del flujo eyectivo, que asociado a la redundancia de las valvas mitrales y su posicionamiento más anterior en esos pacientes produce un efecto de succión de la valva mitral y su aparato subvalvar, lo que, a su vez, intensifica aun más la obstrucción¹⁹. La detección de la ocurrencia de ese fenómeno y el establecimiento de su gravedad son fundamentales para el manejo clínico. A pesar de que el ecocardiograma es el examen complementario de referencia en ese contexto, tanto el aumento del gradiente subvalvar como el Movimiento Sistólico Anterior (MSA) de la mitral pueden ser fácilmente visualizados y aun cuantificados en la Resonancia Magnética (RM).

Esa MSA descrita aquí perjudica también la coaptación de las valvas mitrales llevando a regurgitación. En algunos casos, la insuficiencia valvar puede ser importante y determinante del cuadro clínico. Secuencias en cine y otras destinadas a cuantificación de flujos y gradientes son empleadas en esos casos para determinar no sólo la gravedad de la regurgitación

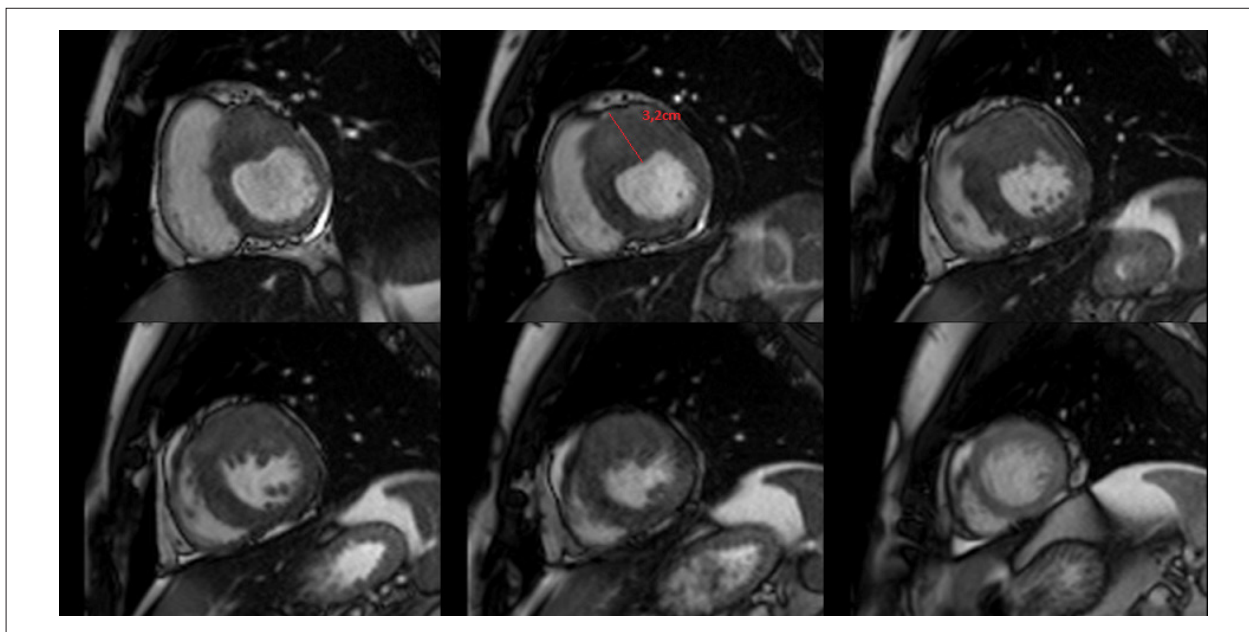


Figura 1 – Paciente de 40 años, con alteraciones electrocardiográficas compatibles con sobrecarga de ventrículo izquierdo y sin hipertrofia de pared al ecocardiograma. Imágenes de cine eje corto del corazón evidencian importante hipertrofia asimétrica anterior y antero-septal, con mayor espesor de pared de 3,2 cm, compatible con CMPH.

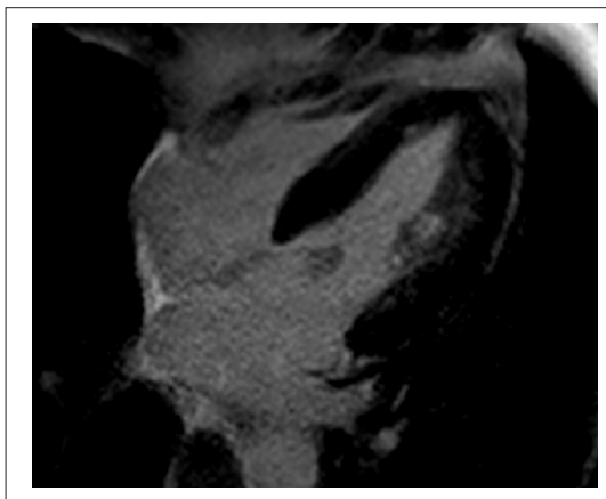


Figura 2 – Imagen de eje largo cuatro cámaras después de inyección de contraste en paciente con CMPH sin realce tardío.

mitral, sino también para confirmar su mecanismo (Figura 5). Por ejemplo: un chorro regurgitante que no sea direccionado postero-lateralmente debe levantar la sospecha de otra causa para la regurgitación además de la MSA.

Direcciones futuras – RM en la evaluación preclínica de CMPH

Un reciente estudio publicado en el *New England Journal of Medicine*²⁰ tuvo gran impacto en el entendimiento de la CMPH. Los autores estudiaron ampliamente tres grupos de personas: a) controles; b) CMPH fenotipo + e genotipo +

e; c) CMPH fenotipo - e genotipo +. Ellos descubrieron que, cuando fueron comparados con controles, los pacientes CMPH con hipertrofia ventricular (fenotipo positivo) tenían niveles muy aumentados de marcadores de depósito de colágeno (marcador de que hay proceso fibrosante activo) – pero los hallazgos más sorprendentes son los que mostraron que los pacientes portadores del gen de la CMPH pero aun sin hipertrofia ventricular alguna tenían niveles también aumentados de esos marcadores de depósito de colágeno (aunque menores que los pacientes con fenotipo positivo). Eso indica que el proceso de fibrosis antecede a la hipertrofia, indicando que la hipertrofia es secundaria a la fibrosis, y no lo contrario, como usualmente se creía. O sea, la CMPH parece ser una enfermedad fibrosante antes de ser hipertrofiante, o, la hipertrofia puede ser reactiva.

La visualización de la fibrosis miocárdica por la técnica de realce tardío revolucionó nuestro entendimiento de las cardiomiopatías, pero ella tiene limitaciones. La principal de ellas es que, para que haya realce, debe existir fibrosis coalescente, en contraste con miocardio normal. En la hipótesis de que haya aumento difuso en el depósito del colágeno no habría como visualizarlo. Hasta ahora. Recientemente fue desarrollada nueva secuencia de RM que permite la cuantificación absoluta del tiempo de T1 de los tejidos cardíacos (mapa T1), a partir del cual, por un cálculo matemático que tiene en consideración el hematocrito del paciente, se puede determinar el volumen extracelular del miocardio²¹. Esa técnica permitiría detectar el aumento del colágeno miocárdico antes aun de cualquier hipertrofia acontecer. Nuevos estudios en andamio con el mapa T1 y cálculo del volumen extracelular de pacientes con CMPH deben aclarar mejor el papel de esa nueva tecnología en el cuidado clínico del paciente (Figura 6).

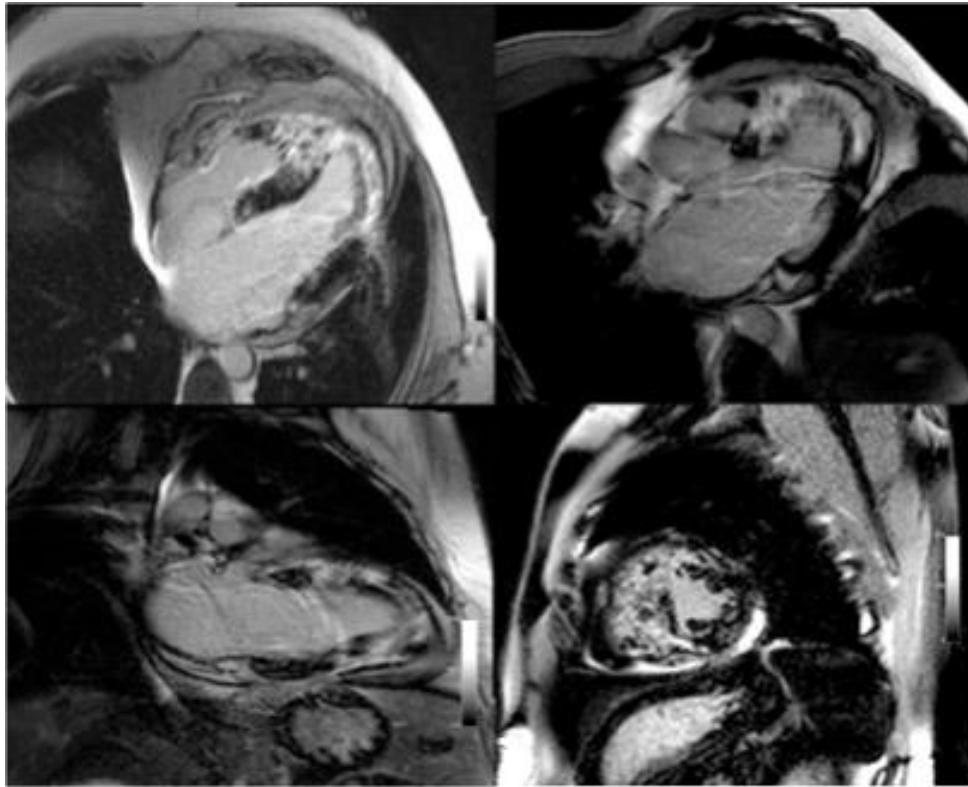


Figura 3 – Imágenes de realce tardío en ejes largos y corto del corazón con extensa fibrosis (áreas blancas en contraste con el miocardio “sano” en negro), envolviendo inclusive el ventrículo derecho.

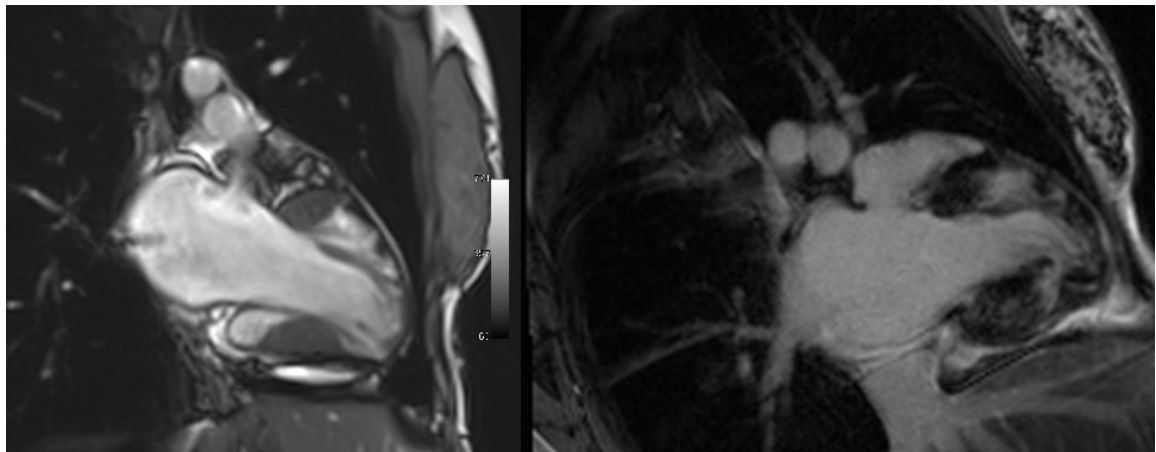


Figura 4 – Imágenes del eje largo dos cámaras en cine (izquierda) y realce tardío (derecha) de paciente de 21 años del sexo femenino con deformidad del formato del ventrículo izquierdo por hipertrofia asimétrica del miocardio, atravesada por regiones de miocardio afilado. Hay también marcado aumento del atrio izquierdo y presencia de realce tardío en las regiones hipertrofiadas.

Conclusiones

La RMC es herramienta fundamental en el manejo de pacientes portadores de CMPH. Ella se mostró más precisa que el ecocardiograma transtorácico en el diagnóstico y cuantificación del espesor de pared, y permite la evaluación de complicaciones de la CMPH como aneurismas apicales e insuficiencia mitral. La RMC es el único examen no invasivo

capaz de proveer informaciones sobre fibrosis miocárdica, la cual parece ser el mejor predictor de muerte súbita en CMPH, y su ausencia tiene excelente valor predictivo negativo para muerte súbita en esos pacientes. El mapa T1 con estimativa del volumen extracelular del miocardio es una técnica promisoría para la detección más precoz de la enfermedad y mejor cuantificación de riesgo.

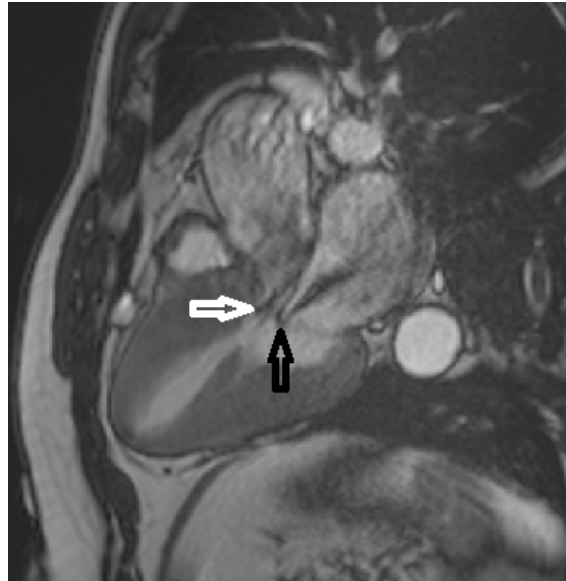


Figura 5 – Cine eje largo tres cámaras del ventrículo izquierdo evidenciando CMPH septal asimétrica con obstrucción de la vía de salida del ventrículo izquierdo (flecha negra), movimiento sistólico anterior mitral (flecha blanca) y reflujo mitral.

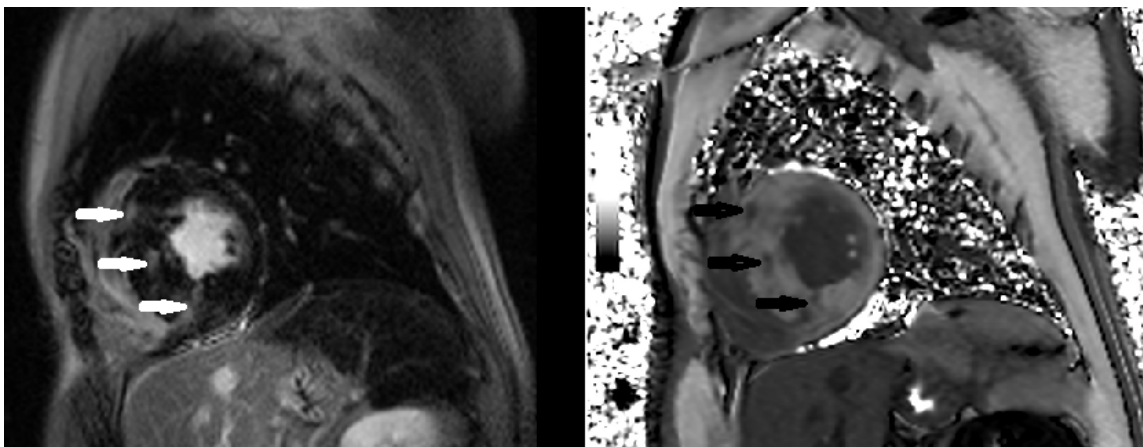


Figura 6 – Eje corto del corazón de paciente con CMPH septal asimétrica evaluado por realce tardío (imagen a la izquierda) y mapa de T1 (imagen a la derecha). Áreas de fibrosis aparecen en las imágenes de realce tardío como regiones de mayor intensidad de señal (flechas blancas) en medio del miocardio normal anulado y corresponden a las regiones con baja intensidad de señal (flechas negras) en el mapa de T1. El volumen extracelular medido en el septo fue calculado en 42% (normal hasta 30%).

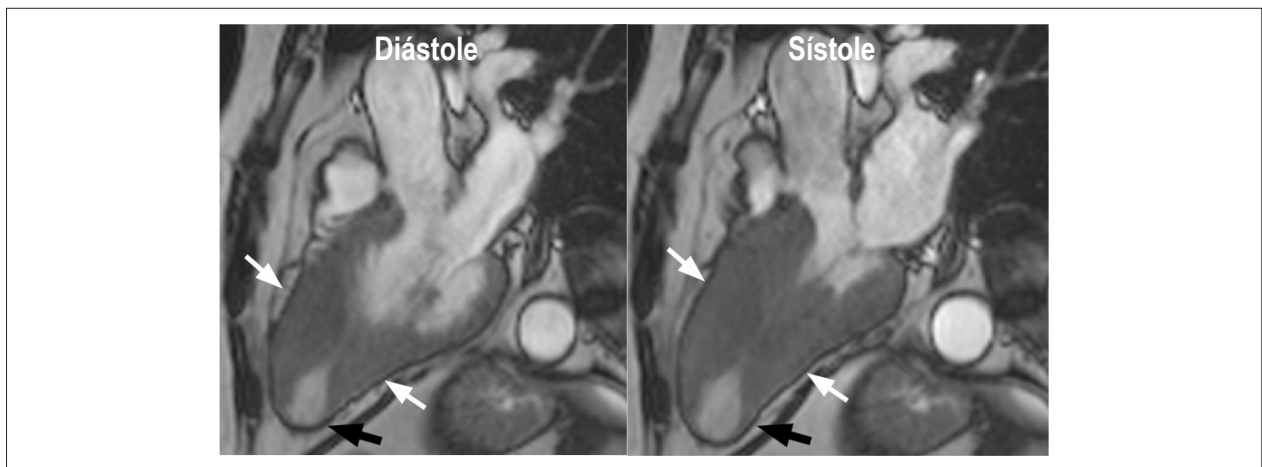


Figura 7 – Corte eje largo tres cámaras de paciente con miocardiopatía hipertrófica con predominio medioventricular, determinando gradiente subaórtico (flechas blancas). Se observa también aneurisma con discinesia apical (flecha negra).

Referencias

1. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. 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(4):785-9.
2. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381(9862):242-55.
3. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009;119(8):1085-92.
4. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007;298(4):405-12.
5. Adabag AS, Casey SA, Kuskowski MA, Zenovich AG, Maron BJ. Spectrum and prognostic significance of arrhythmias on ambulatory Holter electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):697-704.
6. Pattynama PM, De Roos A, Van der Wall EE, Van Voorthuisen AE. Evaluation of cardiac function with magnetic resonance imaging. *Am Heart J*. 1994;128(3):595-607.
7. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.
8. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(6):153-203.
9. Devlin AM, Moore NR, Ostman-Smith I. A comparison of MRI and echocardiography in hypertrophic cardiomyopathy. *Br J Radiol*. 1999;72(855):258-64.
10. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart*. 2004;90(6):645-9.
11. Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118(165):1541-9.
12. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl 1):1-51.
13. Shirani J, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):36-44.
14. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boye P, Zagrosek A, Dietz R, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(3):284-91.
15. Rubinshtein R, Gaspar T, Halon DA, Goldstein J, Peled N, Lewis BS. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease in patients with zero or low calcium score undergoing 64-slice cardiac multidetector computed tomography for evaluation of a chest pain syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2007;99(4): 472-5.
16. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert E-M, et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):875-87.
17. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R, et al. Prognostic Significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):867-74.
18. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Martinelli Filho M, Pita CG, Avila LF, et al. Myocardial fibrosis detected by cardiac CT predicts ventricular fibrillation/ventricular tachycardia events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013;7(3):173-81.
19. Sherrid MV, Gunsburg DZ, Moldenhauer S, Pearle G. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1344-54.
20. Ho CY, Lopez Ba, Coelho-Filho OR, Lakdawala NK, Cirino AL, Jarolim P, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2010;363(6):552-63.
21. Miller CA, Naish JH, Bishop P, Coutts G, Clark D, Zhao S, et al. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013, 6(3):373-83.