Cardiomiopatia dilatativă la copii – modalități noi de abordare în practica curentă

Amalia Făgărășan, Maria Oana Săsăran

Disciplina Pediatrie III, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie
"George Emil Palade", Târgu Mureș, România

REZUMAT

Progresele realizate în domeniile imagisticii și a geneticii moleculare au permis implementarea unui sistem nou, descriptiv, de clasificare a cardiomiopatiilor, cunoscut sub acronimul MOGE(S), întrucât informațiile furnizate de testările moleculare genetice au permis o mai bună cunoaștere a bazei fiziopatogenice, o implementare a unui fenotip-genotip nosologic descriptiv și stabilirea unui diagnostic precis clinic și genetic. Cardiomiopatia dilatativă (CMD) la copil rămâne cea mai frecventă formă de cardiomiopatie, cauză de deces în primii 2 ani, iar impactul acesteia în perioada neonatală este grefat de numărul redus de studii, care să ajute la cunoașterea incidenței reale, și de rata mare a deceselor (10% dintre decesele neonatale de cauză cardiacă). Ecocardiografia ajută în egală măsură la stabilirea diagnosticului, la monitorizarea evoluției și a terapiei. Metodele moderne ecocardiografice (Doppler tisular sau speckle tracking), precum și ecocardiografia 3 D oferă date de mai mare acuratețe. Examinările paraclinice, cum ar fi dozarea neuropeptidelor (BNP, NT-proBNP), au rol dual diagnostic și prognostic. Tratamentul medicamentos recomandat pentru ameliorarea simptomelor insuficienței cardiace congestive este compus din inhibitori ai enzimei de conversie (se preferă cei cu acțiune de lungă durată – Lisinopril), blocanți ai receptorilor mineralocorticoizi și betabloccante (Bisoprolol), care acționează prin scăderea postsarcinii, limitarea procesului de remodelare ventriculară și oferă, în egală măsură, o modalitate facilă de administrare (fiind administrate într-o priză unică). Au apărut modalități inovative terapeutice, așa-numita terapie regenerativă a cardiomiocitelor. Transplantul cardiac rămâne o opțiune terapeutică limitată de numărul mic de donatori.

Concluzii. Abordarea diagnostică și terapeutică a CMD a cunoscut îmbunătățiri substanțiale, integrarea în practica curentă a noilor metode de diagnostic și abordările terapeutice regenerative putând schimba perspectiva prognostică a bolii.

Cuvinte cheie: cardiomiopatie dilatativă, copil, terapie cardioregenerativă

INTRODUCERE

Importanța patologiei miocardice drept cauză de deces de origine cardiacă la copil este incontestabilă. Cardiomiopatiile rămân definite ca anomalii de afec-tare inițială structurală și funcțională a miocardului, excluzându-se existența afecțiunilor care, în evoluția lor, conduc la disfuncție severă miocardică în absența tratamentului adecvat (malformații cardiace congenitale grave, hipertensiune arterială etc.) (1).

Un subiect ce suscită multe discuții se referă la clasificarea cardiomiopatiilor, întrucât, pe baza criteriilor morfo-funcționale specifice, specialiștii au recomandat încadrarea lor în forme primare cu subtipurile familiale (genetice) și nonfamiliale (nongenetice) (2). Progresele realizate în domeniul geneticii moleculare au permis deschiderea unor noi perspective în ceea ce

privește etiopatogenia, diagnosticul și terapia cardiomiopatiilor. Începând cu 2013, se implementează un sistem mult mai elaborat de clasificare a acestora, cunoscut sub acronimul MOGE(S), un sistem descriptiv în cadrul căruia informațiile furnizate de testările moleculare genetice au permis o mai bună cunoaștere a bazei fiziopatogenice, implementarea unui fenotip-genotip nosologic descriptiv și stabilirea unui diagnostic precis clinic și genetic (3,4). Pacientul cu atributele sale specifice clinice și genetice (fenotip/genotip) primește un diagnostic detaliat, descriptiv, iar managementul cardiomiopatiei devine personalizat (ținta medicinei de viitor) (5). Genotipul direcționează diagnosticul și decizia terapeutică și, în egală măsură, poate realiza și un screening corect pentru rudele de gradul I (testul genetic predictiv „în cascadă” stabilește un index de predicție și facilitează ela-

Corresponding author:

Conf. Dr. Amalia Făgărășan

E-mail: amalia_fagarasan@yahoo.com

Article History:

Received: 2 March 2020

Accepted: 21 March 2020

borarea unei strategii de urmărire privind riscul de aritmii letale în cazul mutațiilor „maligne” sau de moarte subită, precum și predicția transmiterii bolii către urmași) (6).

EPIDEMIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Cardiomiopatia dilatativă (CMD) la copil rămâne de departe cea mai frecventă (peste 50% din totalul cardiomiopatiilor) și una dintre cele mai frecvente cauze de insuficiență cardiacă congestivă (ICC), răspunzătoare de o ridicată rată de deces în primii 2 ani de viață (7-9). Definiția unanim acceptată este bazată pe datele oferite de ecocardiografie: dilatarea și alterarea funcției sistolice a ventriculului stâng (VS), cuantificată ecocardiografic printr-o fracție de ejeție (FE) < 40% și o dimensiune telediastolică cu scor $Z > 2$ (9). Un aspect particular în patologia pediatrică îl reprezintă epidemiologia cardiomiopatiilor la nou-născut, dificil de definit din cauza numărului mic de studii, cu o incidență estimativă de cca 1:10.000 nou-născuți vii, dar responsabilă de aprox. 10% dintre decesele neonatale de cauză cardiacă (9,10). Bolile inflamatorii miocardice rămân o cauză importantă de CMD, indiferent de categoria de vârstă (11). Relația dintre miocardită și CMD rămâne incertă, însă un număr mare de studii și experimente pe animale explică parcurgerea evolutivă a trei etape secvențiale de la episodul inițial (infecție virală) și până la constituirea cardiomiopatiei (12):

- Faza inițială este caracterizată printr-o insultă miocardică inițială (infecție virală în majoritatea cazurilor), este clinic silențioasă și dificil de diagnosticat; cele mai frecvente infecții virale asociate cu CMD sunt infecțiile cu Cocksackie B și adenovirusurile (13).
- Faza a doua, când prin declanșarea unor mecanisme autoimune apare o deteriorare miocardică progresivă, apărând pentru prima dată fenomenele de ICC și boala fiind diagnosticată (14).
- Faza a treia, când CMD este deja instalată, cu simptomatologia specifică (14).

În mod clar, implicațiile diagnostice și terapeutice ale fiecăreia dintre aceste faze sunt destul de diferite. Se crede că patogenia CMD rezultă din asocierea disfuncției miocitelor mediate direct de virus și a răspunsului imun (leziune mediată tisulară). În diagnosticul corect, identificarea genomului viral în țesutul miocardic prin amplificarea reacției în lanț a polimerazei (polymerase chain reaction – PCR) este crucială, dar dificil de realizat în practică (15,16).

INSTRUMENTE DE DIAGNOSTIC – IMPORTANȚA ECOCARDIOGRAFIEI

Tabloul clinic sugestiv la vârstele mici este cel al ICC: dificultăți la alimentație, transpirații profuze, tahipnee, tahicardie, extremități reci și puls slab perceptibil (semne ale debitului cardiac scăzut). Următoarele semne și simptome apar la vârstele mai mari: dispneea la efort și în repaus, extremitățile palid-cianotice, hepatomegalia ± durerile în hipocondrul drept, anorexia, edemele periferice și semne de anasarcă, în stadiile avansate (ascită, pericardită, pleurezie) (17).

Ecocardiografia M, 2D, Doppler permite stabilirea diagnosticului, precum și urmărirea eficienței terapiei asupra funcției ventriculare. Ecografia cardiacă aduce o serie de alte date suplimentare, permițând evaluarea indicelui de sfericitate (raport diametrul longitudinal/diametrul transvers VS), valorile < 1,5 fiind sugestive pentru remodelare anormală, a volumelor telediastolice și telesistolice ale VS, indexate în funcție de suprafața corporală (valori crescute în CMD), a funcției ventriculului drept (VD), regurgitărilor mitrale și tricuspidiene, precum și a raportului $dp/dt < 600$ (indicator de disfuncție sistolică severă a VS). Trombii intracavitari sau aspectul de contrast spontan apar din cauza disfuncției ventriculare severe. Astăzi, avem la dispoziție tehnologii avansate și metode moderne de evaluare: ecocardiografie Doppler tisular sau speckle tracking, ce permite calcularea parametrilor de funcție globală și segmentară a VS. Ecocardiografia 3D permite efectuarea măsurătorilor de mare precizie ale volumelor VS și ale atriului stâng, precum și cuantificarea funcției VD (18,19).

Examinările paraclinice, cum ar fi neuropeptidele (peptidul natriuretic cerebral – BNP, peptidul natriuretic cerebral N-terminal – NT-proBNP), sunt recomandate ca metode de cuantificare cu valoare diagnostică și prognostică mare (valorile crescute ale acestora) (20,21).

Vor fi monitorizate: funcția renală, hepatică, endocrină (pentru posibile disfuncții tiroidiene) (22). Se vor efectua investigații cu privire la autoimunitate (23). Prezența proteinuriei, a densității urinare crescute și a hiponatremiei reprezintă semne sugestive de decompensare cardiacă (22).

TRATAMENTUL – DE LA ABORDAREA CLASICĂ LA TERAPIA REGENERATIVĂ ȘI DE TIP “BRIDGING”

Tratamentul ICC cu inhibitori ai enzimei de conversie (preferabil cu acțiune de lungă durată), blocați ai receptorilor mineralocorticoizi (spironolactona) și medicație betablocantă este de preferat, datorită acțiunii

nii de scădere a postsarcinii și limitării procesului de remodelare ventriculară (24). În ICC cronică decompensată, care nu mai răspunde la terapia cronică orală, se recomandă inițierea terapiei inotropice intravenoase, care include Levosimendanul, inhibitorii de fosfodiesterază de tip Milrinonă, Dobutamina, Dopamina, precum și a terapiei diuretice parenterale (Furosemid) (25). Metodele terapeutice noi, recomandate conform experienței centrului Giessen, din Germania, includ banding-ul de arteră pulmonară pentru regenerare cardiacă funcțională la copiii mai mici de 6 ani cu CMD (rezultate mai bune la cei cu vârsta sub 3 ani). Această procedură poate ameliora prognosticul bolii și se recomandă în special la cazurile aflate în așteptarea transplantului cardiac, cu clasă funcțională NYHA/Ross III sau IV, cu funcția VS sever afectată (FE < 30%), în lipsa unui răspuns bun la tratamentul inotrop ic intravenos în doze maxime și la terapie medicamentoasă optimală cronică, fără alte anomalii structurale cardiace, având o funcție bună a VD (preferabil cuantificată prin RMN) (26). Transplantul cardiac rămâne o opțiune terapeutică limitată (număr mic de donatori comparativ cu cererea foarte mare) și este rezervată copiilor cu lipsă de răspuns la tratamentul parenteral inotrop ic în doze maxime și la terapie medicamentoasă optimală cronică (7). Alte modalități terapeutice ce au permis creșterea ratei de supraviețuire a cazurilor grave (inclusiv la sugar) – ECMO și

device-urile de asistare ventriculară (ventricular assisted device, produs de Berlin Heart) – reprezintă etape în așteptarea transplantului cardiac (“bridging therapy”) (27,28). Modalitățile terapeutice utilizate la adult, cum ar fi terapia de resincronizare cardiacă bi-ventriculară, implantarea de cardioverter pentru aritmiile ventriculare cu potențial malign, pot fi folosite și la copil, însă experiența rămâne încă limitată cu privire la aceste tehnici (29).

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluția bolii este variabilă, în funcție de etiologia CMD (7).

Prognosticul este influențat de factorii cu impact nefavorabil asupra progresiei bolii: clasă NYHA/Ross III, IV, prezența fibroelastozei endomiocardice, insuficiență mitrală progresivă, dilatarea și disfuncția ventriculară dreaptă, prezența tulburărilor de ritm sau de conducere și FE sub 30% (30).

CONCLUZII

Abordarea diagnostică și terapeutică a CMD a cunoscut îmbunătățiri substanțiale, integrarea în practica curentă a noilor metode de diagnostic și abordările terapeutice regenerative putând schimba perspectiva prognostică a bolii.

Conflict of interest: none declared
Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

- Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1980 Dec;44(6):672-3.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-6.
- Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 22;64(3):304-18.
- Dec GW, Arbustini E. Utilizing the MOGE(S) Classification for Predicting Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sep 22;66(12):1324-6.
- Hazebroek MR, Moors S, Dennert R, van den Wijngaard A, Krapels I, Hoos M et al. Prognostic Relevance of Gene-Environment Interactions in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Applying the MOGE(S) Classification. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sep 22;66(12):1313-23.
- Şahan E, Şahan S, Karamanlioğlu M, Gul M, Tufekcioğlu O. The MOGE(S) classification : A TNM-like classification for cardiomyopathies. *Herz*. 2016 Sep;41(6):503-6.
- Caviedes Bottnar P, Córdova Fernández T, Larraín Valenzuela M, Cruces Romero Presentación de Casos Clínicos P. Dilated cardiomyopathy and severe heart failure. An update for pediatricians. *Arch Argent Pediatr*. 2018 01;116(3):e421-8.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006 Oct 18;296(15):1867-76.
- Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD et al. Cardiomyopathy in Children: Classification and
- Diagnosis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Jul 2;140(1):e9-68.
- Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1647-55.
- Schultheiss H-P, Fairweather D, Caforio ALP, Escher F, Hersberger RE, Lipshultz SE et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 09;5(1):32.
- Wexler RK, Elton T, Pleister A, Feldman D. Cardiomyopathy: An Overview. *AFP*. 2009 May 1;79(9):778-84.
- Huber SA. Viral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy: Etiology and Pathogenesis. *Curr Pharm Des*. 2016;22(4):408-26.
- Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy – An inflammatory link. *Cardiovasc Res*. 2003 Oct 15;60(1):5-10.
- Schild DP, Ricciardi SI, Hellige JG, Vogel R, Arenja N. Current Pathophysiological and Genetic Aspects of Dilated Cardiomyopathy. Visions of Cardiomyocyte – Fundamental Concepts of Heart Life and Disease [Internet]. 2019 Jan 24 [cited 2020 Mar 1]; Available from: <https://www.intechopen.com/books/visions-of-cardiomyocyte-fundamental-concepts-of-heart-life-and-disease/current-pathophysiological-and-genetic-aspects-of-dilated-cardiomyopathy>
- Rose NR. Viral myocarditis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 Jul;28(4):383-9.
- Luk A, Ahn E, Soor GS, Butany J. Dilated cardiomyopathy: A review. *J Clin Pathol*. 2009 Mar;62(3):219-25.
- Zairi I, Mzoughi K, Jabeur M, Jnifene Z, Ben Moussa F, Kamoun S, et al. Right ventricular systolic echocardiographic parameters in dilated cardiomyopathy and prognosis. *Tunis Med*. 2017 Feb;95(2):87-91.

19. Rivero Jiménez N, Deiros Bronte L, Castaño Andreu E, Gutiérrez-Larraya Aguado F. [2D strain in dilated cardiomyopathy]. *An Pediatr (Barc)*. 2016 Jul;85(1):51-2.
20. Koura HM, Abdalla NM, Hamed Ibrahim M, Abo Hashish MM, Zaki SM. NT-proBNP in Children With Left to Right Shunt and Dilated Cardiomyopathy. *Iran J Pediatr*. 2016 May 15;26(3):e4485.
21. Li X, Chen C, Gan F, Wang Y, Ding L, Hua W. Plasma NT pro-BNP, hs-CRP and big-ET levels at admission as prognostic markers of survival in hospitalized patients with dilated cardiomyopathy: A single-center cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 May 11;14:67.
22. Merlo M, Gigli M, Poli S, Stolfo D, Brun F, Lardieri G et al. Dilated cardiomyopathy: A dynamic disease – clinical course, reverse remodeling and prognostic stratification. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016 Jan;17(1):15-23.
23. Hasham MG, Baxan N, Stuckey DJ, Branca J, Perkins B, Dent O et al. Systemic autoimmunity induced by the TLR7/8 agonist Resiquimod causes myocarditis and dilated cardiomyopathy in a new mouse model of autoimmune heart disease. *Dis Model Mech*. 2017 01;10(3):259-70.
24. Recla S, Schmidt D, Logeswaran T, Esmaeili A, Schranz D. Pediatric heart failure therapy: Why β 1-receptor blocker, tissue ACE-I and mineralocorticoid-receptor-blocker? *Transl Pediatr*. 2019 Apr; 8(2):127-32.
25. Hsu DT, Canter CE. Dilated cardiomyopathy and heart failure in children. *Heart Fail Clin*. 2010 Oct;6(4):415-32, vii.
26. Schranz D, Recla S, Malcic I, Kerst G, Mini N, Akintuerk H. Pulmonary artery banding in dilative cardiomyopathy of young children: Review and protocol based on the current knowledge. *Transl Pediatr*. 2019 Apr;8(2):151-60.
27. Mets G, Panzer J, De Wolf D, Bové T. An Alternative Strategy for Bridge-to-Transplant/Recovery in Small Children with Dilated Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*. 2017 Jun;38(5):902-8.
28. Benke K, Sayour AA, Mátyás C, Ágg B, Németh BT, Oláh A et al. Heterotopic Abdominal Rat Heart Transplantation as a Model to Investigate Volume Dependency of Myocardial Remodeling. *Transplantation*. 2017 Mar;101(3):498-505.
29. Bertini M, Balla C, Pavasini R, Boriani G. Efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with isolated ventricular noncompaction with dilated cardiomyopathy: A systematic review of the literature. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018 Jul;19(7):324-8.
30. Arı ME, Yoldaş T, Örün UA, Karademir S. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: Prognostic indicators. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019 Apr;47(3):207-15.