

CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM – O BOALĂ RARĂ, ÎN ACTUALITATE

Peripartum cardiomyopathy – a rare disease in actuality

Prof. Dr. L. Gherasim

Spitalul Universitar de Urgență, București

REZUMAT

Cardiomiopatia peripartum (CMPP) este o boală rară, multidisciplinară, de interes medical foarte mare. Este o cauză importantă de insuficiență cardiacă (IC), greu de controlat, și de mortalitate maternă.

Articolul analizează criteriile de diagnostic ale CMPP, elementele clinice și de explorare necesare, evoluția bolii pe termen scurt sau lung, posibilități terapeutice actuale – farmacologice și intervenționale – pentru controlul IC. Astfel, sunt subliniate: disfuncția sistolică ca element central al IC; rolul ecocardiografiei în diagnosticul și monitorizarea bolii; dificultățile diagnosticului diferențial cu alte tipuri etiopatogenice de IC prin disfuncție sistolică cu debut recent; evoluțiile puțin previzibile în CMPP, cu posibilitatea recuperării funcționale complete, dar și spre IC progresivă și deces; noi posibilități terapeutice în cercetare, adjuvante terapiei convenționale ale IC, ca de exemplu: bromocriptine, imunoglobuline i.v., resincronizarea cardiacă și transplantul de inimă.

Cuvinte cheie: cardiomiopatia peripartum, insuficiență cardiacă, mortalitate maternă, posibilități terapeutice

ABSTRACT

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a rare and multidisciplinary disease, with increasing medical interest. It is an important cause of both heart failure (HF), difficult to control, and maternal mortality.

The present paper analyzes the PPCM diagnostic criteria, the necessary clinical and exploration elements, the short or long term disease evolution, and current treatment options – both pharmacological and interventional – for HF control. Therefore, the paper underlines: systolic dysfunction as central factor of HF; the role of echocardiography in the diagnosis and monitoring of disease; difficulties of differential diagnosis with other HF etiopathogenic types by onset systolic dysfunction; less predictable developments in PPCM, with the possibility of complete functional recovery, but also to progressive heart failure and death; new researched therapeutical possibilities of HF, i.g.: bromocriptine, immunoglobulines iv, cardiac resynchronization and heart transplant.

Key words: peripartum cardiomyopathy, heart failure, maternal mortality, therapeutical possibilities

CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM

Cardiomiopatia peripartum (CMPP) este o „boală rară“ (în definiția actuală) relativ puțin cunoscută și subdiagnosticată. Ea poate fi întâlnită de medicul de familie și internist, obstetrician, cardiolog și intensivist. CMPP este de interes medical larg sub aspect diagnostic și terapeutic; este o cauză importantă de mortalitate maternă sau de insuficiență cardiacă progresivă greu de controlat.

Definiția CMPP a fost reformulată recent într-un document al European Society of Cardiology: „Cardiomiopatia idiopatică care se prezintă cu IC

secundară disfuncției sistolice a VS, care se dezvoltă spre sfârșitul sarcinii sau în lunile după aceasta și când nu sunt găsite alte cauze de IC. Ventriculul stâng (VS) poate să nu fie dilatat, dar fracția de ejecție (FE) este aproape întotdeauna redusă sub 45%“ (1).

Pe scurt **criteriile de diagnostic** sunt:

1. Dezvoltarea IC prin disfuncție sistolică, în ultima lună de sarcină sau în următoarele 5 luni după naștere (2);
2. Absența unei boli cardiace înainte de ultima lună a sarcinii sau a unei boli cardiace recunoscute înainte de sarcină;

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. L. Gherasim, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, Str. Dinoisie Lupu, Nr. 37, București

3. Parametrii ecocardiografici de disfuncție sistolică a VS ($FE < 45\%$), cu sau fără cord dilatat.

Incidența bolii este puțin cunoscută în Europa. Am îngrijit peste 10-15 cazuri în ultimii 30 de ani de colaborare cu serviciile de obstetrică din spital. În SUA, unde CMPP reprezintă un domeniu de interes, incidența ar fi de 1 la 3.186 născuți vii (2); incidența este mai mare sau foarte mare în Africa de Sud (1 la 1.000 de nașteri) și Haiti (1 la 299 nașteri) (3).

Nu se cunosc factorii care să explice variațiile largi de incidență între diferite arii geografice, dar probabil factorii de mediu și culturali explică aceste disparități.

În mai multe serii publicate au fost identificați unii **factori de risc asociați cu CMPP**: vârsta femeii (mamei) cu sarcină > 35 de ani, multiparitatea, toxemia sau HTA de sarcină, sarcina bigemelară, folosirea de agenți tocolitici (2). Vârsta tânără a mamei și primigravitatea s-ar întâlni însă la 24-35% dintre cazuri. Studiile recente au sugerat că o parte din CMPP ar avea o bază genetică (cardiomiopatie dilatativă primară ignorată, dar evidențiată de sarcină) (4).

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al CMPP este similar cu al altor forme de IC secundare disfuncției ventriculare sistolice, apărute însă după 36 săptămâni a gestației sau după naștere (5). Pacientele dezvoltă dispnee de efort progresivă abdominal (prin congestie pasivă) și edeme. Simptomele de insuficiență cardiacă (dispnee, fatigabilitate) pot fi interpretate greșit ca fiind datorate (dependente) sarcinii și evoluției sale.

Examenul clinic este edificator pentru IC: tahicardie sinusală, puls eventual mic, ritm de galop (92%), suflu apical sau precordial de regurgitare mitrală (43%), TA cu valori relativ mici (TAS 100-110 mm Hg), însoțită posibil și de hipotensiune ortostatică. De regulă, se găsesc, de asemenea, semne de congestie (stază) pulmonară sau sistemică. Per total, tabloul este al unei IC cu debut recent, mai frecvent în clasa funcțională NYHA III-IV și aparent neexplicată, la o femeie tânără și fără istoric cardiovascular. După cum subliniază Silwa, specialistul mondial în CMPP, „clinicianul trebuie să se gândească la CMPP, la orice pacientă peripartum cu o boală inexplicabilă și cu dispnee“ (3).

EXPLORĂRI

Explorările cardiace comune în cazul suspiciunii de CMPP sunt electrocardiograma, ecocardiograma

și markerii biologici diagnostici pentru afectarea miocardică și insuficiență cardiacă.

Electrocardiograma are cel mai adesea modificări nespecifice și nedagnostice pentru CMPP: tahicardie sinusală, modificări (nespecifice) ale segmentului ST și unde T (90%) (recente), elemente de HVS (66% dintre cazuri). Traseul electrocardiografic poate fi însă – morfologic – normal (1), așa cum se întâlnește adesea și în miocardita acută.

Ecocardiografia este explorarea de bază pentru diagnosticul imediat: exclude cauze clasice de insuficiență cardiacă în sarcină, de ex. valvulopatii câștigate, cardiopatii congenitale și monitorizează evoluția CMPP sub tratament și pe termen mediu-lung. Ventriculul stâng este moderat dilatat, are septul și pereții ventriculari de grosime normală; dilatația poate cuprinde și cordul drept. Cea mai pregnantă este hipokinezia globală a VS și FE întotdeauna scăzută ($\leq 45\%$): severitatea disfuncției sistolice ($FE < 30\%$), sau lipsa de ameliorare a acesteia sub tratament, reprezintă un element de prognostic negativ (6). Mai pot fi întâlnite și alte elemente ecocardiografice; insuficiență mitrală „funcțională“, insuficiență tricuspidiană, trombus în VS sau As, hipertensiune pulmonară, revărsat pericardic mic. Majoritatea modificărilor ecocardiografice pot regresa sau dispărea după tratamentul eficient al IC. În sinteză, examenul ecocardiografic obiectivează criteriile care definesc cardiomiopatia dilatativă cu disfuncție sistolică.

În ultimii ani **rezonanța magnetică nucleară cardiacă (RMN)** a devenit o explorare mai disponibilă, cu indicații în CMPP, în special pentru excluderea altor boli miocardice. RMN permite evaluarea mai precisă decât ecocardiografia morfologiei și parametrilor de funcție a VS și, după administrarea de gadolinium, excluderea diagnosticului de miocardită acută sau disfuncție microvasculară localizată. (7)

Explorările biologice nu aduc elemente specifice. Peptidele natriuretice tip B (pro BNP și NT pro BNP) sunt crescute semnificativ în raport cu gradul insuficienței cardiace. De semnalat că nivelul BNP rămâne neschimbat în sarcina normală și este minim crescut în sarcina cu preeclampsie. (8) Valorile troponinei pot fi ușor crescute, în special la pacientele cu afectare miocardică severă. (9)

Mai pot fi întâlnite și alte modificări biologice corelate sau nu cu existența CMPP: creșterea tranzitorie a transaminazelor, anemie moderată (feriprivă sau macrocitară), sindrom inflamator nespecific.

Biopsia endomiocardică (BEM) este o procedură de diagnostic cu indicație excepțională în CMPP. Decizia efectuării explorării poate surveni

în cazurile cu evoluție severă și care nu răspund la tratamentul corect al IC sau dacă există suspiciunea unei miocardite acute cu evoluție severă și care ar beneficia de un tratament specific.

Diagnosticul CMPP poate fi formulat cu mare probabilitate dacă sunt întrunite criteriile de diagnostic bine definite (1,2). În final, diagnosticul este unul de excludere și se bazează pe datele clinice, examenele imagistice repetate și explorări biologice.

Diagnosticul diferențial include, în primul rând, alte tipuri etiologice de CMD cu insuficiență cardiacă cu debut recent și aparent nemotivat: miocardita acută; cardiomiopatie cu dilatație primară asimptomatică până în ultima lună de sarcină sau relevată de alte condiții extracardiacă (anemie, infecții recente etc.); infarct miocardic din timpul sarcinii. Mai pot fi luate în discuție preeclampsia sau eclampsia recentă; boală structurală nedagnostică (valvulopatii reumatice, cardiopatii congenitale). Respectarea criteriilor de diagnostic pentru CMPP permite evitarea supra sau subdiagnosticului bolii.

EVOLUȚIE. ISTORIA NATURALĂ

Evoluția CMPP este în momentul formulării inițiale a diagnosticului greu de precizat. Pot surveni în scurt timp complicații comune ale IC mai ales în formele cu disfuncție VS severă: tahiaritmii, edem pulmonar acut sau șoc cardiogen, tromboembolism sistemic cu localizări variate (cerebral, membre inferioare, mezenteric etc.).

Recuperarea funcției cardiace se obține sub tratament progresiv, într-o perioadă de 2-6 luni, la aproximativ 30% dintre pacienți, cifrele variind între 25% și 42% (1,2). În SUA ameliorarea funcțională cardiacă și vindecarea au fost semnalate la peste 50% dintre cazuri. Rata și ritmul recuperării este dependent de precocitatea diagnosticului și calitatea tratamentului.

Mortalitatea prin CMPP, în special prin IC progresivă, are largi variații geografice, fiind mare în Africa de Sud (28-40%) și cu cifre mai mici în SUA (0-19%) (10). Riscul de mortalitate este mare la vârsta mai înaintată a mamei, la pacientele cu FE < 20% și în raport cu etnicitatea (11).

Evoluția pe termen lung a mamei cu diagnostic anterior de CMPP devine nesigur în timpul unei noi sarcini. Revenirea bolii (recidivă) și scăderea funcției cardiace se produce la peste 20% dintre persoanele care au avut normalizarea FE a VS și la peste 44%, cu risc de mortalitate, la mamele care au rămas cu disfuncție a VS după episodul anterior de

CMPP (12). Evoluția posibil nefavorabilă, atât pentru mamă, cât și pentru făt, trebuie semnalată oricărei mame (familie) care își dorește o nouă sarcină și care a avut în antecedente cu diagnostic de CMPP, chiar dacă inițial s-a obținut normalizarea funcției VS. În condițiile unei noi sarcini, supravegherea (monitorizarea) evoluției clinice și ecocardiografice a funcției cardiace trebuie să fie riguroasă, în special dacă diagnosticul a fost formulat antepartum. Continuarea sarcinii până la termen, este de dorit, dacă simptomele și semnale de IC sunt controlate adecvat.

Nașterea pe cale vaginală este preferată la pacientele cu stare hemodinamică stabilă. Consultul între obstetrician, cardiolog și internist este obligatoriu indiferent de modalitatea delivrenței. În general, imediat post partum se obține o ameliorare clinică și hemodinamică. Pentru pacientele la care diagnosticul a fost formulat post partum tratamentul IC trece pe primul plan și nu mai este limitat de condiții obstetricale (monitorizare făt, limitarea tratamentului diuretic și cu betablocante).

Tratamentul CMPP este un domeniu de responsabilitate deosebită în cardiologie. El are ca bază tratamentul convențional al IC și metode și mijloace multiple, însă experimentale. Tratamentul este nuanțat în raport cu momentul descoperirii bolii (antepartum sau post partum), tipul IC (IC acută sau cronică) și particularitățile evoluției sub terapie.

În practică se folosește medicația convențională din IC prin disfuncție sistolică (conform ghidului ESC): diuretice (p.o. sau i.v.), ACE-I sau ARB, sau betablocante (de preferat carvedilol), antialdosteronice și după caz digoxină (i.v. sau p.o.). În boala diagnosticată antepartum sunt contraindicate ACE-I (ARB) și antialdosteronice. În eventualitatea IC acute, se pot folosi temporar până la stabilizarea situației vasodilatatoare (nitroglicerina în piv) și agenți inotropi (dobutamină, levosimentan). În perioada post partum, dacă alăptarea este dorită și acceptată medical, se pot folosi fără risc pentru nou-născut furosemid, ACE-I (ARB), spironolactonă, digoxină și betablocante (supravegherea ritmului cardiac). Dacă există indicații, heparinele și AVK sunt compatibile cu alăptarea. Medicația pentru IC, în special ACE-I și betablocante, trebuie urmată 6 luni, în raport și cu datele de monitorizare ecocardiografice.

În ultimii ani au fost cercetate și în parte aplicate noi mijloace de tratament în CMPP.

Bromocriptina a fost recomandată ca o medicație patogenică, suplimentară la terapia standard a IC (1,13).

Baza științifică a încercărilor cu bromocriptină este reprezentată de ipoteza patogenică, după care

stresul oxidativ din cursul sarcinii sau, mai precis, dificultățile mecanismului antioxidant, sunt la baza afectării miocardice. (1) Stresul oxidativ reprezintă un trigger, care activează cathepsina D din cardiomiocite; aceasta, la rândul său, clivează prolactina într-un produs – fragmentul 16 KD prolactină, cu efect angiostatic și proapoptotic. Fragmentul 16 KD prolactină inhibă proliferarea și migrarea celulelor endoteliale, induce apoptoza acestora, promovează vasoconstricția în microcirculație și afectează subsecvent funcția cardiomiocitelor (14). Există câteva dovezi în sprijinul acestui concept patogenetic. Astfel, pacienții cu CMPP au creșterea nivelului seric al LDL-oxidate (marker al creșterii stresului oxidativ sistemic), creșterea nivelului seric al cathepsinei D activate, a prolactinei totale și a fragmentului 16 KD prolactină (14).

Într-un model experimental de CMPP, suprimarea producției de prolactină prin bromocriptină, a prevenit debutul CMPP (14).

Bromocriptina a fost recomandată de peste 20 de ani pentru oprirea lactației, iar în ultimul timp a fost folosită pe serii mici de pacienți cu CMPP. Dozele recomandate sunt de 2,5 mg x 2/zi, primele 2 săptămâni de tratament, urmate de alte 4 săptămâni cu 2,5 mg zilnic. A fost semnalată creșterea semnificativă a FE, la o urmărire de mai multe luni.

Ipoteza imună a CMPP a fost acceptată ca un posibil mecanism patogenetic. Răspunsul imun anormal s-ar produce din cauza pătrunderii de celule fetale de origine hematopoietică, în circulația maternă, celule care nu ar fi rejectate, datorită slabei imunogenității. Celulele ajunse și fixate în miocard inițiază un răspuns patogenetic imun, cu eliberarea de citokine inflamatorii. Markerii de inflamație au fost găsiți prezenți (CRP, TNF α , IL-6) la femeile cu CMPP. Aspecte histologice compatibile cu miocardita (autoimună? virală?) se găsesc la aproximativ 10% din examenele histologice la BEM (3). Pornind de la aceste date, s-au folosit, pe serii mici de paciente, câțiva *agenți imunomodulatori sau antiinflamatori*.

Imunoglobulinele IV, folosite uneori și în miocardita acută, nu au adus rezultate concludente. **Medicația imunosupresivă**, de exemplu azathioprina și steroizii, au furnizat rezultate nesigure; aceasta ar trebui rezervată cazurilor cu evoluție progresivă, care nu răspund la medicația convențională și au aspecte histologice de miocardită, în absența particulelor virale (1). Sliwa și colaboratorii au semnalat un beneficiu clinic după administrarea de pentoxifilină, ca agent antiinflamator, dar rezultatele nu s-au confirmat.

Două **noi mijloace terapeutice nonconvenționale** sunt luate în considerare în prezent la pacientele la care nu se obține ameliorare semnificativă clinică și hemodinamică după tratament și urmărire de mai multe luni resincronizarea cardiacă +ICD și transplantul cardiac.

Resincronizarea cardiacă combinată cu ICD (clasa NYHA 2-4) ar putea oferi o soluție terapeutică, cel puțin pe durată medie. Recent a fost publicată observația a 2 cazuri de CMPP refractare la terapia optimă, având și BRS (disincronism) și care nu au primit terapie de resincronizare plus ICA. După 6 luni de intervenție s-a remarcat o ameliorare semnificativă a funcției sistolice (FE de la 25-28% la 45-50%) și o remodelare, cu reducerea VTDVS (15).

Transplantul cardiac rămâne o soluție la pacientele cu CMPP și la care insuficiența cardiacă refractară (progresivă), reprezintă un risc vital. O statistică mai mare (485 de femei cu CMPP și indicație de transplant cardiac) a semnalat un risc mai mare de rejecție posttransplant și în timpul primului an. Supraviețuirea inimii transplantate ar fi mai mică la pacientele cu CMPP (16).

În prezent nu sunt rezolvate multiple probleme ale CMPP și care deschid un câmp larg de cercetări: elementele epidemiologice disparate; baza moleculară a bolii; elementele clinice și de laborator pentru diagnostic precoce; prezența bolii și relațiile cu patologia perinatală la mamă și făt și, nu în ultimul rând, noi direcții de tratament: afereza, imunoabsorbția, imunosupresia, agenții antivirali, bromocriptina și bineînțeles, transplantul cardiac.

BIBLIOGRAFIE

1. Silwa K., Hilfiker-Kleiner D., Patric M.C. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail* 2012; 12: 767-778.
2. Elkayam U. Jalnapurkar, Mohamed Rarakat. Peripartum cardiomyopathy *Cardiol Clin.* 2012; 30: 435-440.
3. Silwa K., Fett J. Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006; 368: 687-93.
4. Van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Tintelen J.P. van Veldhuisen D.J. et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 2169-75.
5. Gherasim L. Cadiomiopatia perpartum. În „Cadiomiopatii, miocardite, insuficiența cardiacă”. Sub red. L. Gherasim, Ed. Medicală 2010; pag. 45-52.
6. Chapa J.B., Heiberger H.B., Weindert L. et al. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1303-1308.
7. Monquet F., Lions C., de Groote P. et al. Characterisation of peripartum cardiomyopathy by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2008; 18: 2765-2769.
8. Hu C, Li Y.B., Fang J.H. et al. Troponin T measurement can predict persistent left ventricular dysfunction in peripartum cardiomyopathy. *Heart* 2007; 93:488-90.