

ATLAS DE PATOLOGÍA FORENSE

Lipomatosis cardiaca y muerte súbita. Diagnóstico diferencial con la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho y la metaplasia grasa del infarto de miocardio antiguo.

Cardiac lipomatosis and sudden death. Differential diagnosis with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and lipomatous metaplasia in old myocardial infarction.

J. Lucena¹, Al. Hernández², A. Rico¹, M. Santos³, M. Blanco¹, R. Marín¹ y E. Barrero¹

RESUMEN

La presencia de tejido adiposo en el miocardio es un hallazgo de autopsia relativamente frecuente, no siendo un criterio diagnóstico suficiente, por sí mismo, para identificar una miocardiopatía concreta.

Presentamos el caso de un anciano, sin antecedentes patológicos conocidos, que falleció súbitamente y la autopsia puso de manifiesto, como único hallazgo relevante, una cardiomegalia leve-moderada e infiltración grasa en el miocardio de ambos ventrículos. Las arterias coronarias presentaban ateromatosis leve con estenosis luminal no superior al 25%. El estudio microscópico confirmó el diagnóstico de infiltración grasa en el miocardio (lipomatosis cardiaca). Se realiza el diagnóstico diferencial entre tres entidades nosológicas con similitudes en su presentación macroscópica pero con claras diferencias clínicas y, principalmente, histopatológicas: Lipomatosis Cardiaca, Miocardiopatía Arritmogénica del Ventrículo Derecho/displasia (MAVD/D) y Metaplasia Grasa en el infarto de miocardio antiguo.

Palabras clave: Infiltración grasa, Miocardio, Muerte Súbita, Patología Forense.

ABSTRACT

The presence of adipose tissue within the myocardium is a relatively common autopsy finding, without being, by itself, enough diagnostic criterion of a particular myocardial disease

We present the case of an elderly man, with unknown pathological antecedents, who died suddenly and the autopsy showed, as unique relevant finding, a light-moderate cardiomegaly and fatty infiltration in right and left ventricular myocardium. The coronary arteries had slight atheromatosis with luminal stenosis not superior to 25%. The microscopical study confirmed the diagnosis of myocardial fatty infiltration (cardiac lipomatosis). We analyse the differential diagnosis between three diseases with similar macroscopic features but with both evident clinic and, mainly, histopathological differences: Fatty infiltration of myocardium, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D) and lipomatous metaplasia in old myocardial Infarction.

Key words: Fatty Infiltration, Myocardium, Sudden Death, Forensic Pathology.

Cuad Med Forense 2007; 13(50):275-282

Trabajo financiado parcialmente por la Red Temática de Investigación Cooperativa de Grupos: Características epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas y anatómo-patológicas de la muerte súbita en España. FIS nº G78/03. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Correspondencia: Dr. Joaquín Lucena Romero. Servicio de Patología Forense. IML de Sevilla. Avda. Sánchez Pizjuán s/n. 41009 SEVILLA. Tel. 954370644, Fax 954906834. E-mail: iaf.sevilla@andaluciajunta.es

¹ Servicio de Patología Forense. Instituto de Medicina Legal (Sevilla).

² Servicio de Histopatología. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses (Delegación de Canarias).

³ Médico Forense en prácticas.

INTRODUCCIÓN:

La presencia aislada de tejido adiposo en el miocardio es un hallazgo de autopsia relativamente frecuente, sobre todo en los ancianos, y no es indicativa "per se" de una patología concreta del miocardio. De hecho, es conocido que en el corazón normal existe cierta cantidad de grasa intramiocárdica en las regiones antero-lateral y apical del ventrículo derecho, si bien es poco extensa y suele estar en relación con un índice de masa corporal elevado [1]. El tejido adiposo puede acompañar también a las bandas vasculares intramurales más grandes en corazones por lo demás normales, y en ocasiones ocupa una posición subendocárdica [2]. No obstante, cuando la infiltración grasa es cuantitativamente más importante y se asocia a manifestaciones clínicas de disfunción cardíaca o, más aún, cuando es el único hallazgo relevante en la autopsia médico-legal de una muerte súbita, se plantea la necesidad de realizar el diagnóstico diferencial entre tres posibles entidades patológicas: Lipomatosis Cardíaca, Miocardiopatía Arritmogénica del Ventrículo Derecho/Displasia (MAVD/D) y Metaplasia Grasa en el infarto de miocardio antiguo. Todas ellas pueden parecer similares macroscópicamente pero son, sin duda, cuadros clínico-patológicos muy diferentes.

Se expone el caso de un anciano, sin antecedentes patológicos conocidos, que falleció súbitamente mientras paseaba por la calle. La autopsia macroscópica y microscópica puso de manifiesto, como único hallazgo relevante, un abundante infiltrado graso en el miocardio de ambos ventrículos estableciéndose el diagnóstico de lipomatosis cardíaca.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Varón de 72 años, ex fumador y bebedor moderado sin otros antecedentes patológicos de interés, que es hallado sin vida en la vía pública. La autopsia se practica a las 19 horas del fallecimiento según las recomendaciones para la armonización de las autopsias médico-legales del Comité de Ministros del Consejo de Europa [3]. Concretamente se siguió el protocolo aprobado en la Red de Muerte Súbita que incluye peso, talla y perímetro abdominal del cadáver; peso y examen macroscópico-microscópico de todos los órganos así como investigación químico-toxicológica general en sangre. Los estudios complementarios se realizaron en la Delegación de Tenerife (estudio histopatológico) y en el Departamento de Sevilla (análisis químico-toxicológico) del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses.

a) Examen de autopsia:

Talla 162 cm, peso 84 kg, perímetro abdominal de 104 cm. El índice de masa corporal (IMC) = peso (kg)/[talla (m)]² era de 32 lo que significa una obesidad de grado I con obesidad visceral [4, 5].

En el examen externo sólo destacaba una intensa congestión cefálica. En el examen interno los pulmones estaban aumentados de peso (D: 675 g, I: 490 g), con patrón de congestión y edema de grado importante. Cardiomegalia de 485 g, siendo el valor medio esperado según peso corporal de 358 g (rango 271-473 g) [6]. La pared libre del ventrículo derecho tenía un espesor de 7 mm (rango 2-7 mm) mientras que el espesor del ventrículo izquierdo era de 15 mm tanto en septum como en pared libre (rango 10-15 mm). Abundante infiltrado graso en miocardio de ventrículo derecho y en pared posterior de ventrículo izquierdo formando una banda subepicárdica de 2.5 x 0.5 cm que se extendía desde mesocardio hasta ápex. En la pared anterior del ventrículo izquierdo se observaba otra zona más pequeña de infiltración grasa de 0.5 cm de diámetro. Las arterias coronarias estaban permeables y con escasas placas de ateroma que determinaban una estenosis luminal inferior al 25% (Fig. 1).

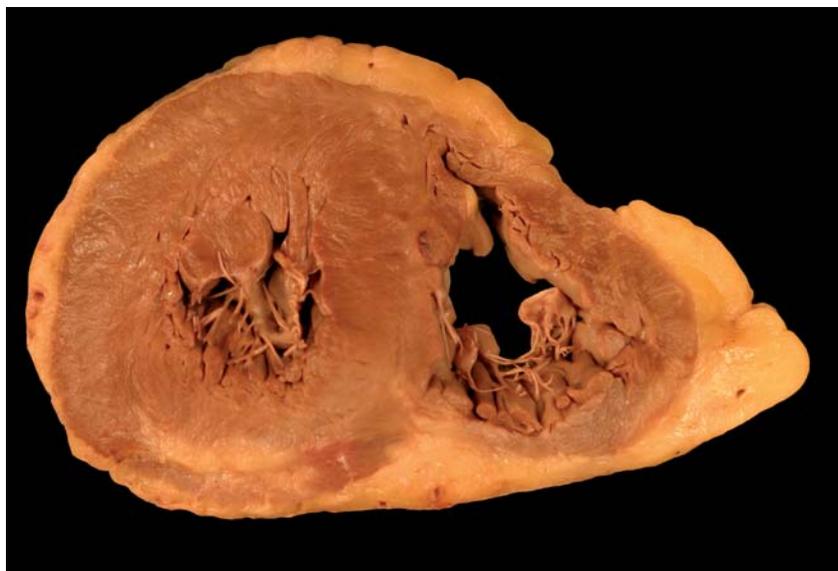


Figura 1. Corte transversal del corazón tras fijación prolongada en el que se observa un aumento de la grasa epicárdica en la pared libre del ventrículo derecho, infiltración grasa en el miocardio del ventrículo derecho, con hipertrofia de la pared, así como una banda de infiltración grasa en la pared posterior del ventrículo izquierdo.

b) Estudio microscópico:

El estudio histopatológico, utilizando Tricrómico de Masson, puso de manifiesto abundante infiltrado graso en el miocardio constituido por adipocitos maduros entre los que se observan islotes de miocardiocitos con estructura normal y mínima fibrosis intersticial (Fig. 2 A-B). Las arterias coronarias presentan placas fibrolipídicas en la íntima determinando una estenosis luminal no superior al 25% (aterosclerosis leve). No se observa infiltrado inflamatorio ni signos de necrosis miocárdica reciente y/o fibrosis de reparación.

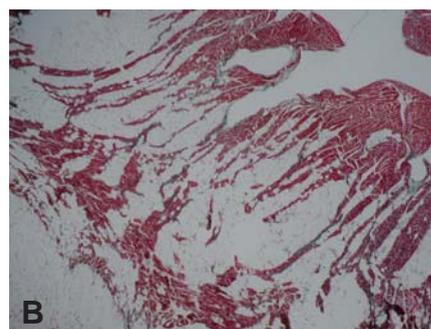


Figura 2 A. Pared ventricular izquierda con amplio infiltrado de grasa entre el que se encuentran islotes de miocardiocitos con estructura normal y mínima fibrosis intersticial (Tricrómico de Masson).

Figura 2 B. Ventrículo derecho con abundante tejido adiposo maduro en el que quedan inmersos grupos de fibras miocárdicas sin alteraciones (Tricrómico de Masson).

c) Análisis químico-toxicológico:

La investigación toxicológica general detectó la presencia de alcohol etílico en concentración de 2.59 g/L.

DISCUSIÓN:

La infiltración grasa en el miocardio es un hallazgo de autopsia no infrecuente que algunos autores cifran hasta el 3% de los casos [7]. Sin embargo, para llegar al establecimiento de un diagnóstico de certeza, este hallazgo resulta insuficiente por sí solo siendo necesario recabar datos clínicos (antecedentes personales y familiares) y, sobre todo, complementarlo con un estudio histopatológico minucioso.

En el caso que presentamos se plantea la necesidad de hacer el diagnóstico diferencial entre la Lipomatosis Cardíaca, la MAVD/D y la Metaplasia Grasa en un infarto de miocardio antiguo.

La Lipomatosis Cardíaca (LC) o sustitución grasa del miocardio, sobre todo en el ventrículo derecho (VD), es un proceso degenerativo que afecta principalmente a personas de edad avanzada ya que se encuentra en más del 50% de los corazones normales en ancianos [8]. Se presenta en sujetos sin antecedentes patológicos familiares ni personales ya que es clínicamente estable. Se trata de un aumento difuso de grasa intramiocárdica transmural de las regiones antero-lateral e infundibular del VD y de la grasa epicárdica, con un ventrículo izquierdo (VI) habitualmente normal. La pared del VD afectado presenta un grosor normal o ligeramente hipertrófico, es decir, no hay pérdida de miocitos, incluso parece que tales células fueran empujadas por la grasa y no sustituidas por ella [1].

Fontaliran et al (1991) realizaron un estudio retrospectivo sobre 147 autopsias en las que analizaron de forma cuantitativa el porcentaje de tejido grasa en el ventrículo derecho. Observaron que menos de la mitad de los corazones presentaban la denominada "aparición normal" mientras que el tejido adiposo estaba presente en la mayoría de los casos sin relación con la edad o el sexo. En base a ello llegan a la conclusión que la infiltración grasa del ventrículo derecho es un hallazgo normal, frecuente en las autopsias de ancianos, y no debe ser considerado una forma de miocardiopatía [8].

Lorin de la Granmaison et al (2001) realizaron un estudio histomorfométrico en 70 casos de muerte violenta y encontraron un grado medio de lipomatosis afectando a la región antero-apical del VD en el 17% de los casos existiendo una relación con la edad pero no con el sexo, el peso ni el índice de masa corporal [9].

En la LC el estudio microscópico solamente pone de manifiesto la presencia de gran cantidad de adipocitos, sin inflamación y sin atrofia de los miocardiocitos que conservan su estructura celular normal. Pero lo más representativo es la ausencia de tejido fibroso, si bien pueden encontrarse pequeñas áreas de fibrosis focal sólo detectable con microscopía de gran aumento y que nunca representan más del 5% del espesor del miocardio [1, 10].

La infiltración grasa de los ventrículos sin acompañarse de tejido cicatricial es poco arritmogénica, por lo que no debe considerarse necesariamente una forma de MAVD/D o un sinónimo de la misma. Para el diagnóstico de esta entidad se necesitan dos rasgos histológicos esenciales: a) presencia significativa de fibrosis de reemplazo y b) cambios degenerativos de los miocardiocitos atrapados entre las áreas de tejido fibro-adiposo [1, 10].

A pesar de que durante siglos el "corazón graso" se ha considerado como la causa más frecuente de muerte súbita de origen cardíaco, la LC sólo causa muerte súbita de forma excepcional y cuando lo hace suelen estar presentes otros factores predisponentes (prolapso de la válvula mitral, arritmias ventriculares de origen congénito o alteraciones en los canales iónicos). Por ello, en estos casos se aconseja realizar el diagnóstico de "muerte súbita en un corazón con infiltración grasa extensa" ya que ello no presupone una relación de causa-efecto y deja la puerta abierta para otras hipótesis sobre la causa de la muerte [1].

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en el caso presentado se concluyó que se trataba de una muerte súbita en un anciano con lipomatosis cardiaca bi-ventricular. La alta concentración de etanol observada en la sangre pudo ser un factor que contribuyera al desencadenamiento de una arritmia ventricular, mecanismo último del fallecimiento.

La MAVD/D es un desorden del músculo cardiaco caracterizado por un reemplazo fibroadiposo progresivo del miocardio del ventrículo derecho, inicialmente regional y más tarde global, e incluso con afectación del ventrículo izquierdo en las formas más graves (Fig. 3). Los miocitos residuales interpuestos entre grasa y fibrosis constituyen el sustrato ideal de las arritmias ventriculares características de esta entidad [1, 11, 12].



Figura 3. MAVD/D en un varón de 13 años, sin antecedentes patológicos, que falleció súbitamente. Se observa reemplazo casi completo de la pared del VD por tejido fibroadiposo lo que determina una importante dilatación de la cavidad. En el tabique y pared libre del VI también se observa infiltrado fibroadiposo. (SPF del IML de Sevilla).

Es una enfermedad arritmogénica que frecuentemente causa muerte súbita en individuos jóvenes, con una edad media de 30 años, en su mayoría varones y con antecedentes clínicos de disritmias. En un 30% de los fallecidos por esta causa se refieren antecedentes familiares de muerte súbita en edades tempranas (menores de 35 años), por lo que se ha descrito como una enfermedad genéticamente determinada, de carácter autosómico dominante con penetrancia variable y expresión incompleta, asociada a defectos en algunos genes que codifican proteínas de los desmosomas [1, 11, 12].

Macroscópicamente se aprecian importantes anomalías estructurales del VD: reemplazo grasa transmural del miocardio de la pared libre del ventrículo, más evidente en región subepicárdica, y miocardio adelgazado y frecuentemente dilatado formando aneurismas saculares, que suelen

formarse en el ápex, en el infundíbulo o en la pared postero-lateral, lo que se conoce como “el triángulo de la displasia”. No hay, sin embargo, un incremento significativo de la grasa epicárdica. La microscopía pone de manifiesto la característica infiltración grasa y el reemplazo fibroadiposo del miocardio. Se asocian dos datos histológicos constantes y diferenciales: la atrofia de miocitos, que sufren degeneración vacuolar con picnosis nuclear y pérdida de miofibrillas, y el infiltrado inflamatorio linfocitario (CD4) con focos de necrosis, que se considera como la forma inicial de la enfermedad en que se producen miocarditis recidivantes o crónicas que evolucionarán a la cicatrización con fibrosis [1, 11, 12, 13].

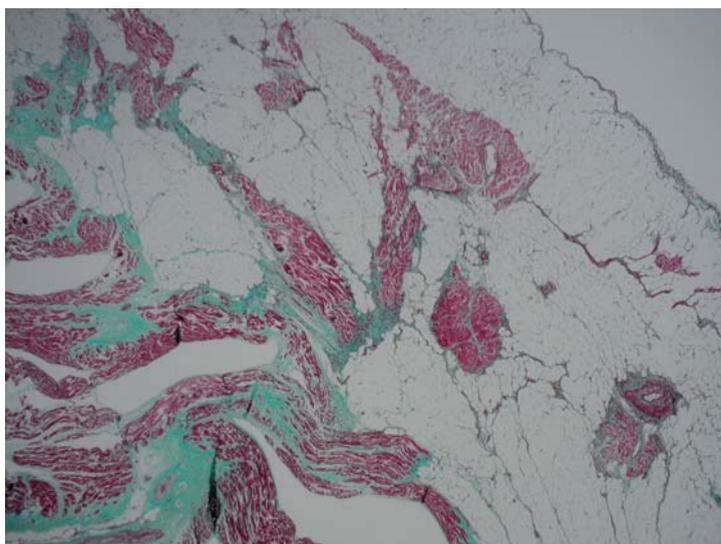


Figura 4. MAVD/D en una mujer de 35 años que falleció de forma súbita. El ventrículo derecho presenta abundante tejido fibroadiposo con reemplazo casi completo del miocardio que prácticamente sólo se conserva a nivel de las trabéculas (Tricrómico de Masson). (SHP del INTCF-Delegación en Canarias).

La Metaplasia Grasa es un hallazgo histológico frecuente en los infartos de miocardio antiguos. De algún modo, el miocardio infartado es sustituido por fibrosis cicatricial y posteriormente ocupado por adipocitos. Es un cuadro poco mencionado en la literatura y fue Baroldi et al quien en 1997 describió por primera vez la existencia de esta entidad y su asociación con fallo cardiaco agudo [14]. Más recientemente, se ha demostrado la alta incidencia de presencia de materia grasa dentro de regiones con reemplazo fibroso en corazones con infartos antiguos, sin relación con la data del infarto pero sí con su localización, siendo más común en el ventrículo izquierdo. La cantidad de grasa presente es directamente proporcional a la edad del paciente, al género masculino y, lo más significativo, la MG es más habitual en individuos que han sufrido una intervención quirúrgica previa de bypass coronario (Fig. 5).

En un estudio comparativo histomorfométrico realizado sobre 63 corazones con cardiopatía isquémica, 63 corazones con cardiopatía dilatada de origen desconocido y 18 corazones con valvulopatía crónica, Baroldi (2001) observó una extensa transformación de la cicatriz compacta en tejido adiposo en el 68% de los casos de corazones isquémicos, en el 37% de las valvulopatías crónicas y en el 26% de las cardiopatías dilatadas [15].

Su et al (2004) llegan a la conclusión de que este trastorno no fue diagnosticado antes de

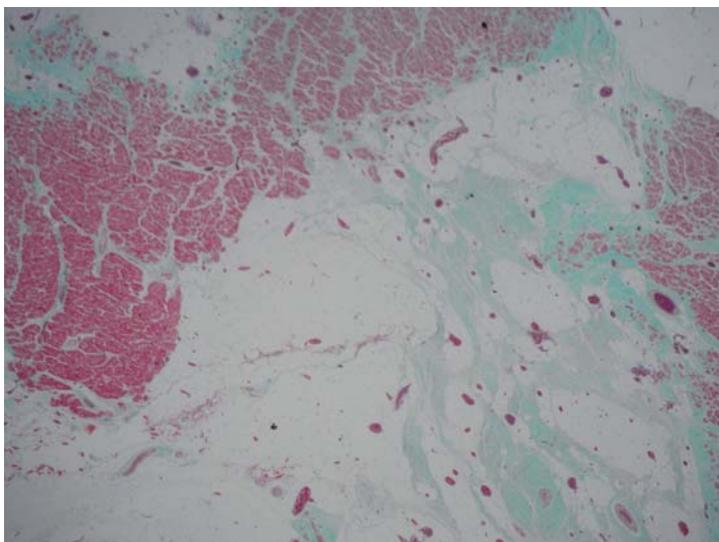


Figura 5. Varón de 75 años con doble bypass aorto-coronario que falleció de forma súbita en su domicilio. Imagen microscópica de lesión cicatricial de infarto antiguo, localizada en la pared posterior del ventrículo izquierdo, en la que puede apreciarse como el colágeno denso, que en un principio había sustituido a los miocitos necróticos, ha sido reemplazado por tejido adiposo maduro (Tricrómico de Masson). (SHP del INTCF-Delegación en Canarias).

1997 porque las medidas terapéuticas frente a la patología coronaria desarrolladas en los años noventa son fundamentales en su fisiopatología. La angioplastia, la colocación de stents o el bypass aorto-coronario e incluso fármacos como la aspirina, los beta bloqueantes o las estatinas no sólo prolongan la vida del enfermo sino que podrían inducir directamente, modular o tener efectos promotores de la metaplasia. El hecho demostrado de que es un hallazgo común en pacientes que han sido sometidos a cirugía de bypass sugiere que la reperfusión estimula este fenómeno [16].

El hallazgo de grasa sobre los infartos de miocardio antiguos ha dado pie a que muchos autores consideren la hipótesis de que existen células regenerativas pluripotenciales en el corazón y que, por la influencia de factores del microentorno (p. e. los tratamientos de la enfermedad coronaria), pueden diferenciarse en grasa, pero que en determinadas situaciones podrían hacerlo en otros tejidos mesenquimales o incluso en miocardio funcional [17].

CONCLUSIONES:

La presencia de grasa en miocardio es el criterio diagnóstico menos fiable en cualquiera de las tres entidades nosológicas descritas -es necesario pero no suficiente por sí mismo-, por lo que debe valorarse siempre junto a los datos personales, clínicos e histopatológicos que se recogen en la Tabla I.

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Cristina Basso, Instituto de Anatomía Patológica (Patología Cardiovascular) de la Universidad de Padua (Italia) por su ayuda en la interpretación del caso. A Miguel A. Sánchez y a Manuel Galván del Servicio de Patología Forense del Instituto de Medicina Legal de Sevilla por su excelente trabajo fotográfico. □

TABLA I. PRINCIPALES RASGOS QUE PERMITEN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LAS PATOLOGÍAS QUE CURSAN CON INFILTRACIÓN GRASA EN EL MIOCARDIO.
(Fuente: Elaboración Propia)

LIPOMATOSIS CARDIACA	MAVD/D	METAPLASIA LIPOMATOSA
Edades avanzadas	Jóvenes	Edades avanzadas
No hay predominio de género	Varones	Varones
No antecedentes personales	Historia clínica de arritmias y/o síncope	Antecedentes de enfermedad coronaria y tratamientos específicos
No antecedentes familiares	Antecedentes familiares de muerte súbita	
Aumento de grasa epicárdica	No aumento de grasa epicárdica	No aumento de grasa epicárdica
Afectación predominante del VD	Afectación predominante del VD	Afectación predominante del VI
Miocardio normal o engrosado	Miocardio adelgazado	Miocardio normal o adelgazado
No inflamación	Reacción inflamatoria	
No atrofia celular	Atrofia de miocitos	
No fibrosis	Fibrosis	Fibrosis

BIBLIOGRAFÍA:

- Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? *Cardiovasc Pathol* 2005;14:37-41.
- Anderson R, Becker A. Enfermedades por infiltración y almacenamiento. El corazón estructura normal y patológica. Ed. Mosby-Doyma, Barcelona, 1994, Cap. 11, pp.11.1-11.6
- Brinkmann B. Harmonization of medico-legal autopsy rules. Committee of Ministers. Council of Europe. *Int J Legal Med* 1999;113:1-14.
- World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. (WHO Technical report series #894). 2000 Geneva. World Health Organization.
- Clinical Guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;Suppl 2:51S-209S.
- Kitzman DW, Scholtz DG, Hagen PT, Ilstrup DM, Edwards WD. Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo Clin Proc* 1988;63:137-146.
- Carpenter HM. Myocardial fat infiltration. *Am Heart J* 1962;63:491-496.
- Fontaliran F, Fontaine G, Fillete F, Aouate P, Chomette G, Grosogoeat Y. Nosologic frontiers of arrhythmogenic dysplasia. Quantitative variations of normal adipose tissue of the right heart ventricle. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991;84(1):33-38.
- Lorin de la Granmaison G, Le Bihan C, Durigon M. Assessment of right ventricular lipomatosis by histomorphometry in control adult autopsy cases. *Int J Legal Med* 2001;115:105-108.
- Burke A, Farb A, Tashko G, Virmani R. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Fatty Replacement of the Right Ventricular Myocardium: Are They Different Diseases? *Circulation* 1998;97:1571-1580.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzevitch C, Corrado D et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee. *Circulation* 2006;113:1807-1816.
- Marcus F, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic RV Cardiomyopathy/Dysplasia, Recent Advances. First Edition. Springer-Verlag, Milan 2007.
- Guillen P, Altuzarra E, Ortega C. Muerte súbita asociada a miocardiopatía arritmogénica. *Cuad Med Forense* 2000;21:31-35.
- Baroldi G, Silver MD, De Maria R, Parodi O, Pellegrini A. Lipomatous metaplasia in left ventricular scar. *Can J Cardiol* 1997;13:65-71.
- Baroldi G. Myocardial cell death, including ischemic heart disease and its complications. En Silver M, Gotlieb A, Schoen T. "Cardiovascular Pathology". 3ª ed. Ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2001. Cap 8. pp 198-255.
- Su L, Siegel JE, Fishbein MC. Adipose tissue in myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:98-102.
- Beltrami AP, Urbaneck K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, Nadal-Ginard B, Silvestri F, Leri A, Beltrami CA. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1750-1757.