

Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια. Σύγχρονη Προσέγγιση Μετά τις Νέες Κατευθυντήριες Οδηγίες

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ¹
ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΥ¹
ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑΔΗΣ¹
ΜΑΡΙΑ ΚΑΛΑΝΤΖΗ²
ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΚΡΑΝΙΔΗΣ¹

¹ Α' Καρδιολογικό τμήμα, Γ.Ν.Νίκαιας
² Μαγνητική τομογραφία Ιασώ General

Λέξεις Ευρετηρίου:

Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια,
Ηλεκτροκαρδιογραφία,
Μαγνητική τομογραφία



Αλέξανδρος Στεφανίδης
Καρδιολόγος, Πρόεδρος επιτροπής
πιστοποιήσεων Ηλεκτροκαρδιογραφίας
(EACVI)

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Σωκράτους 203, Καλλιθέα,
176 73, Αθήνα
Τηλ: 6937233658
E-mail: plato203@yahoo.com

Περιγράφεται η περίπτωση άνδρα ασθενή με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο, ο οποίος αντιμετωπίστηκε συντηρητικά με ενίσχυση της φαρμακευτικής του αγωγής με προοπτική την βελτίωση των συμπτωμάτων του, λαμβάνοντας ωστόσο υπ' όψιν τις εν δυνάμει αρρυθμολογικές επιπλοκές. Η ηχοκαρδιογραφία είναι η βασική απεικονιστική τεχνική η οποία εμπλέκεται ιδιαίτερα με τη διάγνωση της νόσου, είναι ωστόσο απόλυτα χρήσιμη και κατά τους θεραπευτικούς χειρισμούς. Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας απλοποίησαν την προσέγγιση, δίνοντας στον κλινικό ιατρό μεγαλύτερη ασφάλεια στη λήψη αποφάσεων για την υιοθέτηση ή μη θεραπειών.

Εισαγωγή

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι μία συχνή γενετική νόσος της καρδιάς με επιπολασμό της τάξεως του 0,2% (1:500) στο γενικό πληθυσμό, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι ασθενείς στην Ελλάδα ανέρχονται σε 22.000 περίπου. Η νόσος οφείλει να διαφοροδιαγνωσθεί από άλλες συχνές νοσολογικές οντότητες όπως η υπερτασική καρδιοπάθεια, φυσιολογικές καταστάσεις όπως η αθλητική καρδιά ή και άλλα πιο σπάνια γενετικά νοσήματα που μιμούνται σε μεγάλο βαθμό το φαινότυπο της νόσου, όπως η νόσος Fabry, η αμυλοείδωση κλπ. Εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, από τη βρεφική έως και την τρίτη ηλικία, ενώ τα περισσότερα προσβεβλημένα άτομα έχουν φυσιολογική διάρκεια ζωής χωρίς ανάγκη πολύπλοκων παρεμβάσεων. Όταν η νόσος καταλήγει σε σημαντικές επιπλοκές, αυτές είναι οι εξής: 1) αιφνίδιος θάνατος λόγω κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, πιο συχνά σε νέους ασυμπτωματικούς ενήλικες <35 ετών, 2) καρδιακή ανεπάρκεια ποικίλης βαρύτητας και 3) κοιλιακή μαρμαρυγή η οποία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολών.

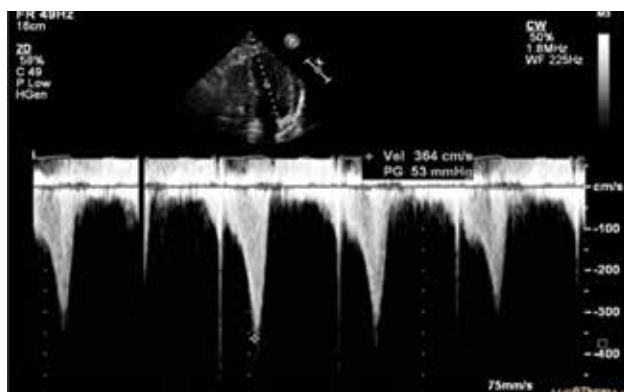
Μέχρι πρόσφατα η βιβλιογραφία περιελάμβανε κατευθυντήριες οδηγίες μόνο από το Αμερικανικό Κολλέγιο και Ομοσπονδία Καρδιολογίας (ACC, AHA).¹ Οι συγκεκριμένες οδηγίες διευκόλυναν σημαντικά τη λήψη αποφάσεων στην προσέγγιση του νοσήματος, ωστόσο αρκετές υποδείξεις ήταν σχετικά αίολες ακόμα και σε ζητήματα όπως η εμφύτευση αυτόματου απινιδωτή για την αντιμετώπιση του αιφνιδίου θανάτου. Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (ESC) πρόσφατα,² έχουν επικαιροποιημένες πολλές πρόσφατες εξελίξεις στην αντιμετώπιση του νοσήματος και έρχονται να καλύψουν ιδιαίτερα το σχετικό κενό της απόφασης εμφύτευσης απινιδωτή με ένα αντικειμενικότερο προγνωστικό μοντέλο. Η κλινική προσέγγιση που αφορά την συγκεκριμένη περιγραφόμενη περίπτωση, σχολιάζεται σε σχέση με τις τελευταίες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα.²

Παρουσίαση Περιστατικού

Ανδρας ασθενής 55 ετών, διαβητικός τύπου 2 και υπερλιπιδαιμικός, με κληρονομικό αναμνηστικό αιφνιδίου θανάτου του πατέρα του σε ηλικία 65 ετών, προσέρχεται αναφέροντας στηθάγχη προσπαθείας τάξεως 2 και προσυγκοπτικά επεισόδια κατά την ανάληψη της όρθιας θέσης, συμπτώματα ωστόσο που χρονολογούνται από 20ετίας όταν και τέθηκε η διάγνωση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας. Προ τριετίας, μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST, υποβλήθηκε σε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση 2 εν σειρά stent στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας με καλό αγγειογραφικό αποτέλεσμα. Παρά την επιτυχή επεμβατική αντιμετώπιση ο ασθενής δεν εμφάνισε βελτίωση και παρέμεινε με τα ίδια συμπτώματα. Ας σημειωθεί ότι ο ασθενής πρόσφατα έχασε την ασφαλιστική του κάλυψη λόγω ανεργίας. Η φαρμακευτική του αγωγή περιελάμβανε, μετοπρολόλη 50 mg δις ημερησίως, ατορβαστατίνη 20 mg ημερησίως, ασπιρίνη 100 mg ημερησίως και μετοφομίνη 850 mg δις ημερησίως. Κατά την κλινική εξέταση το μόνο αξιόλογο εύρημα ήταν ένα συστολικό φύσημα 4/6 αριστερά παραστερνικά εξωθηπικού χαρακτήρα. Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ήταν ενδεικτικό υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας.

Το υπερηχογράφημα κατέδειξε ασύμμετρη υπερτροφία αριστεράς κοιλίας η οποία καταλάμβανε ιδιαίτερα το προσθιοπλάγιο τοίχωμα αυτής (μέγιστο πάχος 28 mm). Σημειώνεται η καταγραφή σημαντικού βαθμού ενδοκοιλιακής κλίσης πίεσης η οποία προέκυπτε στη μεσότιπτα της αριστεράς κοιλίας και όχι στο χώρο εξόδου (πριν και μετά δοκιμασία Valsalva) (εικόνα 1). Η παραμόρφωση του μυοκαρδίου κατά τον επιμήκη άξονα κατέδειξε εν γένει μειωμένες τιμές στα περισσότερα μυοκαρδιακά τμήματα με ιδιαίτερη ωστόσο εντόπιση στο βασικό και μέσο τμήμα του προσθίου μεσοκοιλιακού διαφράγματος (εικόνα 2). Ας σημειωθεί ότι στη συγκεκριμένη περιοχή το μυοκάρδιο εμφάνιζε μικρής έκτασης τοπική αύξηση ηχογένειας στη μεσότιπτα του τοιχώματος. Ακολούθησε μαγνητική τομογραφία καρδιάς η οποία διαπίστωσε ανάλογα απεικονιστικά ευρήματα με το ηχοκαρδιογράφημα με την πρόσθεση της πληροφορίας της αύξησης έντασης σήματος στο πρόσθιο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, εύρημα το οποίο συνδεόταν με την προαναφερθείσα αύξηση ηχογένειας και την ιδιαίτερα μειωμένη συσταλτικότητα στην ίδια περιοχή (εικόνα 3). Η 24ωρη Holter καταγραφή δεν εμφάνισε αρρυθμίες.

Στον ασθενή προτάθηκε νέος στεφανιογραφικός έλεγχος αλλά δεν έγινε αποδεκτός λόγω οικονομικής δυσχέρειας. Αποφασίστηκε η αύξηση της δόσης της μετοπρολόλης σε 100 mg τρις ημερησίως



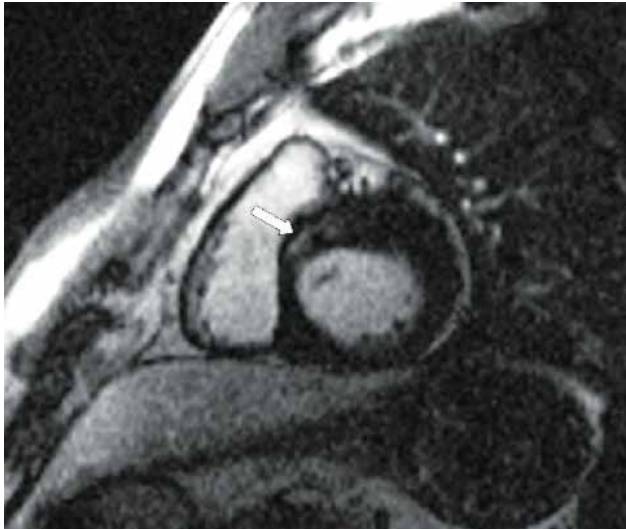
ΕΙΚΟΝΑ 1: Αρχική ηχοκαρδιογραφική μελέτη με σημαντικού βαθμού ενδοκοιλιακή κλίση πίεσης (53 mmHg).



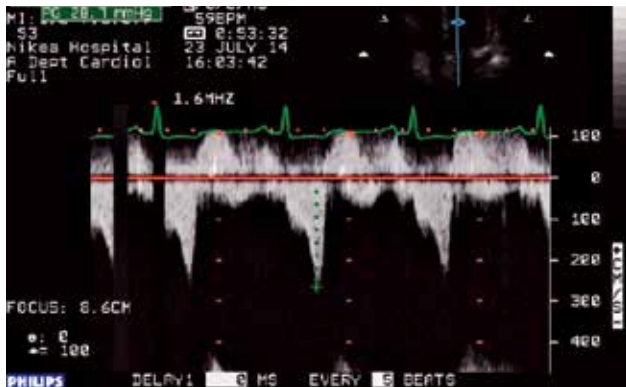
ΕΙΚΟΝΑ 2: Ιστική παραμόρφωση κατά τον επιμήκη άξονα. Καταγράφεται η ιδιαίτερα μειωμένη παραμόρφωση στη βασική και μέση μείρα του προσθίου μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

ως χωρίς παρεμβάσεις στη λοιπή αγωγή. Στη νέα τακτική επίσκεψη διαπιστώθηκε σαφής βελτίωση της συμπτωματολογίας με ήπια αίσθηση οπισθοστερνικού βάρους μόνο κατά το έντονο βάδισμα σε ανωφέρεια. Νέα υπερηχογραφική μελέτη κατέδειξε σημαντική μείωση της ενδοκοιλιακής κλίσης πίεσης (εικ 4), ενώ δεν προέκυπτε εκ νέου κλίση πίεσης στο χώρο εξόδου πριν ή μετά δοκιμασία Valsalva.

Ο ασθενής ακολούθως υπεβλήθη σε δοκιμασία κόπωσης η οποία διεκόπη στο 8 λεπτό λόγω δύσπνοιας προσπάθειας, συνοδευόμενης από οπισθοστερνικό βάρος με ήπια πτώση του ST διαστήματος (0,5 mm) στις αριστερές προκάρδιες απαγωγές. Η αρτηριακή πίεση κατά το τέλος της δοκιμασίας ανήλθε σε 160/90 mmHg. Η αρχική πρόταση για καρδιακό καθετηριασμό δεν μετακινήθηκε, ωστόσο θεωρήθηκε ότι η αναβολή του δεν αποτελεί λανθα-



ΕΙΚΟΝΑ 3: Απεικόνιση αυξημένης έντασης σήματος στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα (βέλος) ένδειξη εναπόθεσης ινώδους ιστού.



ΕΙΚΟΝΑ 4: Νέα ηχωκαρδιογραφική μελέτη με βελτίωση της ενδοκοιλιακής κλίσης πίεσης (29 mmHg) μετά τη χορήγηση μεγάλης δόσης β αποκλειστού.

σμένη θέση λαμβανομένης υπ' όψιν της σημαντικής κλινικής βελτίωσης του ασθενή και του σταθερού χαρακτήρα των συμπτωμάτων του.

Συζήτηση

Η προσέγγιση των ατόμων με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια έχει αρχίσει να αποκτά πια όλο και περισσότερη ασφάλεια μια και η συσσωρευμένη γνώση είναι ικανή ώστε να αποφεύγονται λάθη από τη διάγνωση μέχρι και τη θεραπεία όταν αυτή απαιτείται. Το νόσημα τις περισσότερες φορές αφορά ασυμπτωματικά άτομα, ωστόσο η πρώτη του εμφάνιση μπορεί να προκύψει με την σπουδαιότερη των

επιπλοκών του που είναι κοιλιακές ταχυαρρυθμίες ή αιφνίδιος θάνατος. Η διάγνωση ως εκ τούτου θα πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά μια και άλλα νοσήματα με σχεδόν παρεμφερή ηχωκαρδιογραφική εικόνα μπορεί να δημιουργήσουν σύγχυση απαιτώντας τελείως διαφορετική διαχείριση. Στη συγκεκριμένη περίπτωση η διάγνωση ήταν βεβαία διότι το ΗΚΓ ήταν ενδεικτικό αξιολογής υπερτροφίας, ο ασθενής στο ηχωκαρδιογράφημα εμφάνιζε ασύμμετρη πάχυνση των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας, ενώ τέλος δεν εμφάνιζε άλλες εκδηλώσεις από άλλα συστήματα που υποδεικνύουν εναλλακτικές διαγνώσεις. Η γενετική συμβουλευτική στη συγκεκριμένη περίπτωση ήταν χρήσιμη μόνο για την περίπτωση ανάπτυξης της νόσου στο μοναδικό αδελφό του ασθενή ηλικίας 50 ετών, οποίος μέχρι σήμερα ήταν υγιής και του είχε γνωστοποιηθεί από πολλών ετών να υποβάλλεται σε περιοδικό κλινικό έλεγχο. Ας σημειωθεί ότι ο ασθενής δεν είχε παιδιά. Γονιδιακός έλεγχος στην περίπτωση αυτή ως εκ τούτου δεν ενδείκνυται από τη στιγμή που δεν θα χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο απογόνων ή άλλων συγγενών μια και η διάγνωση ήταν σαφής.

Τα ευρήματα της ηχωκαρδιογραφικής μελέτης αν και κατέδειξαν έναν λιγότερο συχνό φαινότυπο, θεωρήθηκαν αρκετά ειδικά του νοσήματος (ασύμμετρη υπερτροφία με ενδοκοιλιακή κλίση πίεσης). Να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε πρόσθια συστολική κίνηση της μιτροειδούς βαλβίδας (SAM). Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωριστεί επιπρόσθετα η μειωμένη παραμόρφωση κατά τον επιμήκη άξονα των επί μέρους μυοκαρδιακών τμημάτων που έχουν την χαρακτηριστική αποδιοργάνωση των μυοκαρδιακών ινών "disarray" στην ιστολογική εικόνα. Από μελέτες με μαγνητική τομογραφία καρδιάς με χρήση γαδολινίου απεδείχθη επίσης ότι η προοδευτική αντικατάσταση του μυϊκού με ινώδη ιστό προκαλεί περαιτέρω επιδείνωση τοπικά της λειτουργικότητας του μυοκαρδίου, έχει συσχέτιση με τα ηχωκαρδιογραφικά δεδομένα ιστικής παραμόρφωσης, ενώ αποτελεί ικανή συνθήκη πρόκλησης αρρυθμιών.³ Ας σημειωθεί ωστόσο ότι, η συγκεκριμένη περιοχή που εμφάνιζε ιδιαίτερα επηρεασμένη συσταλτικότητα και αύξηση σήματος από την εναπόθεση γαδολινίου, δεν ήταν απεικονιστικά ειδική μυοκαρδιακής νέκρωσης σχετιζόμενη με το παλαιό στεφανιαίο σύνδρομο.

Η ενδοκοιλιακή κλίση πίεσης ήταν ένα ακόμα ενδιαφέρον εύρημα στον συγκεκριμένο ασθενή. Πάντως παρά την ανεύρεσή της, η συγκεκριμένη φυσιολογία δεν χαρακτηρίζει την μυοκαρδιοπάθεια ως αποφρακτική, μια και ο όρος αυτός αποδίδεται όταν υπάρχει αποκλειστικά απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστεράς κοιλίας πριν ή μετά το χειρισμό Valsalva. Η αύξηση της δόσης του β αποκλειστή

ήταν προτεραιότητα στο φαρμακευτικό χειρισμό και όπως αποδείχθηκε είχε θεαματικά αποτελέσματα στα συμπτώματα αλλά και στην ενδοκοιλιακή κλίση πίεσης που μειώθηκε δραστικά. Να τονισθεί επίσης ότι ο ασθενής ακόμα κι αν διατηρούσε αποφρακτική φυσιολογία δεν θα ήταν υποψήφιος για κατάλυση με αλκοόλη, χειρουργική επέμβαση ή τοποθέτηση βηματοδότη διότι οι θεραπείες αυτές αφορούν ασθενείς με απόφραξη στο χώρο εξόδου και μόνο.

Εκτιμήθηκε επίσης η πιθανότητα αιφνιδίου θανάτου με βάση τα κλινικά και παρακλινικά δεδομένα. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τις οδηγίες του ACC, AHA (2011) αλλά και τις τελευταίες Ευρωπαϊκές, δεν δικαιολογείται η οποιαδήποτε θέση για αυτόματο απινιδωτή. Ο ασθενής αν και είχε πρώτου βαθμού συγγενή με αιφνίδιο θάνατο, αυτός επήλθε σε μεγάλη σχετικά ηλικία. Οι οδηγίες αξιολογούν αυτό το δεδομένο μόνο όταν ο θάνατος προκύπτει σε ηλικία κάτω των 40 ετών. Σε ότι αφορά τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του ασθενή, η αριστερά κοιλία ήταν αρκετά παχιά στη μεσότητα του προσθιοπλαγίου τμήματός της (28 mm) γεγονός που είναι οριστικό για λήψη απόφασης εμφύτευσης απινιδωτή με βάση τις Αμερικανικές οδηγίες (η ένδειξη είναι κατηγορίας IIa όταν η κοιλία είναι άνω των 30 mm σε οποιοδήποτε σημείο της). Η τοπική επίσης ίνωση του μυοκαρδίου όπως φάνηκε στην μαγνητική τομογραφία έχει χαρακτηριστεί ως δυνητικός τροποποιητής κινδύνου (potential risk modifier) και προσθέτει ένα παραπάνω δεδομένο σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο αρρυθμιολογικών επιπλοκών.

Όλοι αυτοί οι προβληματισμοί έχουν πρόσφατα επαναξιολογηθεί με την έλευση των νέων Ευρωπαϊκών οδηγιών² μια και ο κίνδυνος αιφνιδίου θανάτου εκτιμάται με απόλυτο αριθμό και έτσι η απόφαση ενδεχόμενης εμφύτευσης αυτόματου απινιδωτή είναι μετρήσιμη και δεν βασίζεται σε ποιοτικά και μόνο χαρακτηριστικά. Πρόσφατη αναδρομική πολυκεντρική μελέτη χρησιμοποίησε δεδομένα επιβίωσης και νοσηρότητας 3675 ασθενών από 6 Ευρωπαϊκά κέντρα παρακολούθησης και καταγραφής της νόσου, δημιουργώντας ένα προγνωστικό μοντέλλο το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μετρήσιμη εκτίμηση του κινδύνου αιφνιδίου θανάτου. Βάζοντας τα δεδομένα στην ηλεκτρονική εφαρμογή που ανευρίσκεται στο διαδίκτυο (<http://www.doc2do.com/hcm/webHCM.html>) ο κίνδυνος για αιφνίδιο θάνατο στην πενταετία για τον συγκεκριμένο ασθενή ήταν εξαιρετικά μικρός (1,78%) οπότε η χρήση απινιδωτή δεν συνιστάται.

Συμπέρασμα

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι ένα σχετικά

συχνό κληρονομικό νόσημα που επισκέπτεται συχνά τον κλινικό καρδιολόγο. Η διάγνωση και θεραπεία του πρέπει να γίνονται με βάση την κατοχυρωμένη γνώση η οποία πια παρέχεται σε επίπεδο οδηγιών έτσι ώστε να αποφεύγονται «ακροβατισμοί» αντιμετώπισης (ελλειπείς ή υπερβολικές διαγνωστικές ή θεραπευτικές πράξεις). Ο απεικονιστικός έλεγχος με το ηχοκαρδιογράφημα είναι αναντικατάστατο βήμα όχι μόνο για τη διάγνωση αλλά και για την παρακολούθηση και θεραπεία του νοσήματος. Νέες

Οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (ESC) πρόσφατα, έχουν επικαιροποιημένες πολλές πρόσφατες εξελίξεις στην αντιμετώπιση της Υπερτροφικής Μυοκαρδιοπάθειας και έρχονται να καλύψουν ιδιαίτερα το σχετικό κενό της απόφασης εμφύτευσης απινιδωτή με ένα αντικειμενικότερο προγνωστικό μοντέλο.

υποσχόμενες μέθοδοι οφείλουν να παρέχονται μόνο στην περίπτωση που η επιπρόσθετη πληροφορία θα επηρεάσει την κλινική προσέγγιση και μόνο και όταν έχουν καλό δείκτη κόστους οφέλους εξατομικευμένα για τον ασθενή αλλά και για τον ευρύτερο πληθυσμό των ατόμων με το συγκεκριμένο νόσημα.

Βιβλιογραφία

1. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow R et al. 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): 1303-38
2. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* (2014) doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
3. Saito M, Okayama H, Yoshii T, et al. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* (2012) 13 (7): 617-623
4. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD) *Eur Heart J* (2014) 35 (30): 2010-2020.