

## Άρθρο Ανασκόπησης

## Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια σε Παιδιά, Εφήβους και Νεαρούς Ενήλικες

ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΓΕΩΡΓΑΚΟΠΟΥΛΟΣ<sup>1</sup>, ΒΑΣΙΛΗΣ ΤΟΛΗΣ<sup>2</sup><sup>1</sup> Καρδιολογικό Τμήμα Νοσοκομείου Παιδων Αθηνών Π & Α Κυριακού<sup>2</sup> Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής Γ' Νοσοκομείου ΙΚΑ

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Υπερτροφική  
 μυοκαρδιοπάθεια,  
 παιδιά, έφηβοι,  
 νεαροί ενήλικες.**

Ημερ. παραλαβής  
 εργασίας:  
 12 Οκτωβρίου 2005  
 Ημερ. αποδοχής:  
 11 Ιουλίου 2006

Διεύθυνση  
 Επικοινωνίας:  
 Δημήτρης  
 Γεωργακόπουλος

Ηριδανού 16 115 28  
 Αθήνα, Ελλάδα  
 e-mail:  
[geodim4@hotmail.com](mailto:geodim4@hotmail.com)

**Η** υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (ΥΜ) είναι μία σχετικά συχνή κληρονομούμενη νόσος και αποτελεί σημαντικό αίτιο αναπηρίας και θανάτου σε ασθενείς όλων των ηλικιών. Ο αιφνίδιος θάνατος, που όπως είναι φυσικό αποτελεί το σημαντικότερο στοιχείο της φυσικής ιστορίας της νόσου, είναι ιδιαίτερα συχνός στους εφήβους και νεαρούς ενήλικες.<sup>1,2</sup> Κατά συνέπεια πιστεύουμε ότι μία αναδρομή στα πλέον πρόσφατα στοιχεία, τα σχετικά με την φυσική πορεία, την πρόγνωση και την αντιμετώπιση της νόσου κατά την παιδική και εφηβική ηλικία θα είναι ιδιαίτερα χρήσιμη.

Η ΥΜ αποτελεί την συχνότερη κληρονομική καρδιαγγειακή νόσο, με την επίπτωση της στον γενικό πληθυσμό να φθάνει το 0,2%, και αυτό σε παγκόσμιο επίπεδο.<sup>3,4,5</sup> Σημαντικό όμως ποσοστό των ασθενών αυτών, αν και φέρουν το υπεύθυνο γονίδιο δεν διαγιγνώσκονται κλινικά, με συνέπεια η νόσος να αποτελεί λιγότερο από το 1% των περιστατικών ενός συνηθισμένου ιατρείου καρδιολογικής κλινικής.<sup>6</sup>

Η ΥΜ κληρονομείται με τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα και προκαλείται από μεταλλάξεις σε 10 τουλάχιστον γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του καρδιακού σαρομερίου. Συχνότερες είναι οι μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν την βαρεία άλυσσο της β-μυοσί-

νης, την τροπονίνη Τ και την πρωτεΐνη C. Λόγω και της ενδογονιδιακής πολυμορφίας (έχουν αναφερθεί άνω των 200 μεταλλάξεων), η χρήση της γενετικής στην καθημερινή κλινική πράξη είναι εξαιρετικά περιορισμένη.<sup>3,7,8</sup>

Η διάγνωση της ΥΜ θα βασισθεί στο ηχοκαρδιογράφημα,<sup>9,10</sup> το οποίο θα αναδείξει την υπερτροφική αλλά μη διατεταμένη αριστερά κοιλία επί απουσία άλλης νόσου που θα μπορούσε να προκαλέσει υπερτροφία (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, στένωση αορτής). Η κλινική εξέταση δεν αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο για την διάγνωση, διότι η πλειοψηφία των ασθενών, ειδικά σε νεαρές ηλικίες, δεν εμφανίζουν απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας και κατά συνέπεια δεν ανιχνεύεται και φύσημα. Είναι ενδιαφέρον ότι το 10% των νέων περιπτώσεων ΥΜ διαπιστώνεται κατά την διάρκεια προαθλητικού ελέγχου. Σε αντίθεση με την κλινική εξέταση, το ΗΚΓ είναι παθολογικό στο 75-95% των ασθενών,<sup>11,12</sup> δείχνοντας μεγάλη ποικιλία διαταραχών, όπως υψηλά R στις αριστερές προκάρδιες, βαθιά S στις δεξιές και διάχυτες διαταραχές της επαναπόλωσης (κυρίως αρνητικά κύματα Τ). Οι διαταραχές αυτές του ΗΚΓ και του ηχοκαρδιογραφήματος συνήθως καθίστανται εμφανείς κατά την διάρκεια της εφηβικής ηλικίας και στην πλειοψηφία των

περιπτώσεων η φαινοτυπική εκδήλωση της νόσου έχει ολοκληρωθεί μέχρι την ηλικία των 21 ετών.<sup>9,13</sup> Έτσι δεν είναι σπάνιο παιδιά προεφηβικής ηλικίας (< 12 ετών) να είναι φορείς της νόσου χωρίς όμως να έχουν αναπτύξει τους χαρακτηριστικούς μορφολογικούς χαρακτήρες (υπερτροφία αριστερής κοιλίας) που θέτουν την διάγνωση.

Ένα πολύ ενδιαφέρον και συχνά δυσεπίλυτο πρόβλημα είναι η διαφορική διάγνωση ανάμεσα στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και στη φυσιολογική υπερτροφία που παρατηρείται σε μερικούς αθλητές υψηλών επιδόσεων.<sup>14</sup> Αθλητές που γυμνάζονται για μεγάλο χρονικό διάστημα σε επίπεδο πρωταθλητισμού εμφανίζουν μία φυσιολογική πάχυνση των καρδιακών τοιχωμάτων μέσα στα πλαίσια της προσαρμογής στις απαιτήσεις της έντονης άσκησης. Ειδικά σε ορισμένα αθλήματα, όπως οι δρόμοι μεγάλων αποστάσεων, η κολύμβηση, η ποδηλασία και η κωπηλασία, η φυσιολογική αυτή υπερτροφία είναι πιο σημαντική και πιο συχνή. Στοιχεία τα οποία θα μας βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση είναι τα εξής:

α) Στους αθλητές συνήθως η υπερτροφία είναι συμμετρική. β) Όταν η υπερτροφία αφορά μόνο το μεσοκοιλιακό διάφραγμα τότε συνήθως δεν υπερβαίνει τα 12-13 χιλ., ενώ στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια συνήθως είναι  $\geq 16$  χιλ. γ) Μόνο στο 2% των αθλητών έχει διαπιστωθεί πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος > 13 χιλ. και αυτό αφορούσε αποκλειστικά σε αθλητές ασχολούμενους με την ποδηλασία και την κωπηλασία. δ) Σε καμία γυναίκα αθλήτρια δεν έχει διαπιστωθεί πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος > 13 χιλ. ε) Στο ΗΚΓ επί υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας συνήθως υπάρχουν βαθιά Q και αρνητικά T. στ) Στο ηχοκαρδιογράφημα της «αθλητικής» καρδιάς η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας είναι συνήθως > 55 χιλ. ενώ στην υπερτροφική < 45 χιλ. ζ) Στο Doppler της μιτροειδούς στην υπερτροφική η σχέση της πρώιμης (κύμα E) προς την κολπική ροή (κύμα A) είναι συνήθως < 1. η) Στην καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως η μέγιστη κατανάλωση O<sub>2</sub> στους αθλητές είναι συνήθως μεγαλύτερη από 50ml/kg/min ή μεγαλύτερη από το 120% της προβλεπομένης. Εφ' όσον με τα παραπάνω κριτήρια δεν μπορεί να τεθεί με βεβαιότητα η διάγνωση, τότε η μόνη ασφαλής λύση είναι η διακοπή της άσκησης για 2-3 μήνες, οπότε αν η υπερτροφία είναι αποτέλεσμα της άθλησης θα υποχωρήσει κατά 2-5 χιλ.

Όπως προαναφέρθηκε, η φαινοτυπική εκδήλωση της νόσου είναι δυνατό να καθυστερήσει και αυ-

τό έχει σημασία για τον σχεδιασμό των προγραμματισμένων οικογενειακού προληπτικού ελέγχου (τον έλεγχο δηλαδή ατόμων των οποίων πρώτου βαθμού συγγενής πάσχει από τη νόσο). Συνήθως η υπερτροφία καθίσταται εμφανής κατά την περίοδο ταχείας σωματικής ανάπτυξης (13-17 ετών). Έχουν όμως αναφερθεί και περιπτώσεις καθυστερημένης εμφάνισης της υπερτροφίας (μετά την ηλικία των 21 ετών) οι οποίες συνήθως οφείλονται σε μεταλλάξεις των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την τροπονίνη T και την συζευκτική πρωτεΐνη C.<sup>15, 16</sup> Για τον λόγο αυτό η στρατηγική οικογενειακού προληπτικού ελέγχου με ηχοκαρδιογράφημα διαμορφώνεται ως ακολούθως:<sup>13</sup>

< 12 ετών	- οικογενειακό ιστορικό πρώιμου αιφνιδίου θανάτου (< 35 ετών) - αθλητής που συμμετέχει σε έντονη προπόνηση - συμπτώματα - ενδείξεις (πχ ΗΚΓ) υπερτροφίας αριστερής κοιλίας
12-21 ετών	Έλεγχος κάθε 12 ή 18 μήνες
> των 21 ετών	Έλεγχος κάθε 5 χρόνια

Η διάγνωση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας πριν από την ηλικία των 2 ετών είναι σπάνια.<sup>17,18,19</sup> Στις λίγες αυτές περιπτώσεις ανακαλύπτεται συνήθως τυχαία κατά τη διάρκεια ενός ελέγχου για φύσημα. Στην ηλικία αυτή η υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, εκτός από απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας προκαλεί απόφραξη του χώρου εξόδου και της δεξιάς κοιλίας, λόγω υπερτροφίας των δοκιδώσεων και των βοηθητικών μυών του χώρου εξόδου της (crista supraventricularis, moderator band). Η εμφάνιση της νόσου με σημεία καρδιακής ανεπάρκειας είναι εξαιρετικά σπάνια κατά την ηλικία αυτή.<sup>19</sup> Όταν πάντως ανακαλύπτεται κάποιου βαθμού υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας σε μικρές ηλικίες (< 4 ετών) θα πρέπει να γίνεται περαιτέρω έλεγχος για αποκλεισμό άλλων παθήσεων που είναι δυνατό να προκαλέσουν πρώιμη κοιλιακή υπερτροφία, όπως νοσήματα του γλυκαγόνου, μιτοχονδριακές παθήσεις, νόσος του Fabry ή σύνδρομο Noonan. Γενικά πάντως δεν είναι ακόμα γνωστό, επειδή και ο αριθμός των περιστατικών είναι μικρός, ποιά είναι η σημασία από προγνωστικής άποψης της εμφάνισης της νόσου πριν από την ηλικία των 12 ετών.

Η απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας αποτελεί έναν ισχυρό, ανεξάρτητο προγνω-

στικό παράγοντα για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας τόσο στους ενήλικες, όσο και στα παιδιά<sup>20</sup> και για τον λόγο αυτό είναι σημαντική η διάκριση ανάμεσα στον αποφρακτικό και στον μη αποφρακτικό τύπο της νόσου. Το χαρακτηριστικό κλινικό γνώρισμα της απόφραξης είναι το συστολικό φύσημα τύπου εξωθήσεως εντονότερο στην κορυφή. Οι μακροχρόνιες συνέπειες της απόφραξης οφείλονται στην αύξηση της πίεσης και της τοιχωματικής τάσης της αριστερής κοιλίας, την μυοκαρδιακή ισχαιμία, τη νέκρωση των μυοκυττάρων και την επακόλουθη ίνωση.<sup>21</sup> Να τονισθεί πάντως ότι η απόφραξη στην ΥΜ είναι δυναμική, με αποτέλεσμα η κλίση πίεσης κατά μήκος του χώρου εξόδου να μεταβάλλεται με πολλές και διάφορες φυσιολογικές καταστάσεις (π.χ. λήψη αλκοόλ, πλούσια γεύματα, άσκηση).

Μελετώντας την εξέλιξη και την πρόγνωση της νόσου διαπιστώνουμε ότι μπορούμε να διακρίνουμε τρεις υποομάδες, οι οποίες σε μεγάλο βαθμό είναι ανεξάρτητες,<sup>22</sup> με την έννοια ότι ένας συγκεκριμένος ασθενής ανήκει συνήθως σε μία μόνο υποκατηγορία και ακολουθεί την πορεία που χαρακτηρίζει την ομάδα του. Έτσι για παράδειγμα αν κάποιος έχει παράγοντες κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο, δεν θα εμφανίσει καρδιακή ανεπάρκεια, και αντίστροφα. Οι ομάδες αυτές είναι οι εξής: α) ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου, β) ασθενείς με συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (δύσπνοια, προκάρδιο άλγος, εύκολη κόπωση) που συχνά έχουν και απόφραξη του χώρου εξόδου και γ) ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η οποία όμως είναι εξαιρετικά σπάνια στην παιδική ηλικία.

Ο αιφνίδιος θάνατος αποτελεί το συχνότερο αίτιο θανάτου των ασθενών με ΥΜ και αναμφίβολα είναι η χειρότερη και πλέον απρόβλεπτη επιπλοκή της νόσου.<sup>23,24,25,26,27,28</sup> Η ετήσια θνητότητα στο σύνολο των ασθενών με ΥΜ κυμαίνεται στα επίπεδα του 1%, ενώ στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου αγγίζει το 5% και η σημαντικότερη ίσως πρόκληση στην αντιμετώπιση της νόσου είναι ο εντοπισμός των ασθενών αυτών. Ο αιφνίδιος θάνατος είναι σπάνιος πριν από την ηλικία των 12 ετών και συνήθως συμβαίνει σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες (< 30 ετών), αποτελώντας το συχνότερο αίτιο αιφνιδίου θανάτου κατά την άσκηση στις ηλικίες αυτές.<sup>29</sup> Από το σύνολο των ασθενών με ΥΜ ένα ποσοστό 10-20% παρουσιάζει κάποιον από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο:<sup>30,31,32</sup> α) Ιστορικό καρδιακής ανακοπής ή αυτόματης εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. β) Οικογενειακό

ιστορικό πρώιμου αιφνιδίου θανάτου (<45 ετών) που είχε σχέση με τη νόσο. γ) Συγκοπτικά επεισόδια, ειδικά κατά την άσκηση ή όταν είναι επαναλαμβανόμενα ή σχετίζονται με αρρυθμίες (holter monitoring). δ) Πολλαπλά, επαναλαμβανόμενα επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (non-sustained VT) στο ΗΚΓ 24ώρου. Τα επεισόδια αυτά είναι γενικά σπάνια στα παιδιά, όταν όμως υπάρχουν αυξάνουν δραματικά τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου.<sup>31</sup> ε) Πτώση της αρτηριακής πίεσης ή αδυναμία της να αυξηθεί και να παραμείνει σε υψηλά επίπεδα (>25mm Hg σε σχέση με την τιμή ηρεμίας) κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης.<sup>33</sup> στ) Πολύ μεγάλη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, πάχος δηλαδή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος μεγαλύτερο ή ίσο των 30mm.<sup>34</sup> Όλοι οι παράγοντες κινδύνου χαρακτηρίζονται από υψηλή αρνητική προγνωστική αξία και ιδιαίτερα η μη ικανοποιητική αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη δοκιμασία κοπώσεως. Η αρνητική προγνωστική αξία της παραμέτρου αυτής είναι τόσο υψηλή (97%), ώστε όταν δεν υπάρχει άλλος παράγοντας κινδύνου να είναι εφικτό να καθιսυχάσουμε τον ασθενή. Σε ότι αφορά την απόφραξη και τη σχέση της με τον αιφνίδιο θάνατο, τα υπάρχοντα δεδομένα<sup>20</sup> δεν είναι τόσο ισχυρά ώστε να την καθιστούν καθοριστικό παράγοντα στο σχεδιασμό των στρατηγικών πρόληψης του αιφνιδίου θανάτου. Επίσης φαίνεται ότι, επί του παρόντος τουλάχιστον, δεν είναι αξιόπιστη η χρήση του γονοτύπου για τον καθορισμό της πρόγνωσης.<sup>35</sup> Η πρόκληση ταχυκαρδίας με προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση κατά τη διάρκεια ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης δεν θεωρείται παράγοντας κινδύνου για πρόκληση αιφνιδίου θανάτου<sup>3</sup> και τείνει να εγκαταλειφθεί. Συνεπώς, με βάση τα ανωτέρω, κάθε νεαρός ασθενής με ΥΜ πρέπει εκτός από το ηχοκαρδιογράφημα, να υποβάλλεται σε έλεγχο με ΗΚΓ 24ώρου και με δοκιμασία κόπωσης ώστε να ανιχνευθούν τυχόν παράγοντες κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο.

Η πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου διακρίνεται σε δευτεροπαθή και πρωτοπαθή. Σε ασθενείς που έχουν ανανήψει από επεισόδιο καρδιακής ανακοπής ή στους οποίους έχουν τεκμηριωθεί επεισόδια αυτόματης, εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (δευτεροπαθής πρόληψη) υπάρχει απόλυτη ένδειξη για τοποθέτηση εμφυτεύσιμου απινιδωτή και αυτό ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, ύπαρξη συμπτωμάτων και παρουσία απόφραξης στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας.<sup>36,37</sup> Η πρωτοπαθής πρόληψη βασίζεται στην ανίχνευση των ασθενών εκείνων που δυνητικά ευρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο. Κάθε

μεμονωμένος παράγοντας κινδύνου έχει χαμηλή θετική προγνωστική αξία, περίπου 20%,<sup>25</sup> με αποτέλεσμα προληπτική αγωγή (εμφυτεύσιμος απινιδωτής ή αμιωδαρόνη) να ενδείκνυται στα άτομα εκείνα που έχουν δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου και στα οποία η ετήσια συχνότητα αιφνιδίου θανάτου ανέρχεται στο 4-5%. Όταν υπάρχει ένας μόνο παράγοντας, τα δεδομένα δεν είναι σαφή και η απόφαση πρέπει να εξατομικεύεται. Σε γενικές γραμμές φαίνεται ότι ο εμφυτεύσιμος απινιδωτής πλεονεκτεί της αμιωδαρόνης και εν γένει της φαρμακευτικής αγωγής σε ότι αφορά την αποτελεσματικότητα.<sup>23</sup> Ο εμφυτεύσιμος απινιδωτής λειτούργησε και απεκατέστησε τον φλεβοκομβικό ρυθμό κατά τη διάρκεια 3 ετών, στο 25% των ασθενών που τοποθετήθηκε.<sup>36</sup> Όταν είχε τοποθετηθεί για δευτεροπαθή πρόληψη τέθηκε σε λειτουργία με συχνότητα 11% ετησίως, ενώ όταν είχε τοποθετηθεί για πρωτοπαθή πρόληψη η συχνότητα ενεργοποίησης έπεφτε στο 5%. Περίπου στις μισές περιπτώσεις που χρειάστηκε να λειτουργήσει αυτό έγινε σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Επίσης υπήρξαν περιπτώσεις κατά τις οποίες η ενεργοποίηση του έγινε με εξαιρετικά μεγάλη καθυστέρηση (9 χρόνια μετά την τοποθέτηση του). Πάντως η χρησιμοποίηση του στα παιδιά δεν είναι άμοιρη επιπλοκών και τεχνικά είναι σαφώς δυσκολότερη, απαιτώντας συχνά την κοιλιακή τοποθέτηση του και την αντικατάσταση του λόγω της σωματικής αύξησης.<sup>38, 39</sup> Για τους λόγους αυτούς, όταν υπάρχει ένδειξη για προληπτική αγωγή σε μικρά παιδιά που δεν έχουν ολοκληρώσει την σωματική τους ανάπτυξη, μερικοί προτείνουν την χρήση της αμιωδαρόνης για ορισμένο χρονικό διάστημα μέχρι την ενηλικίωση τους.

Η εκδήλωση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας (δύσπνοια προσπαθείας, ορθόπνοια, παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια, εύκολη κόπωση) και μυοκαρδιακής ισχαιμίας (προκάρδιο άλγος) αν και είναι σπάνια στα παιδιά, είναι δυνατό να εμφανισθούν σε κάθε ηλικία. Επί απουσίας απόφραξης, τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας οφείλονται στη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.<sup>40</sup> Τα στηθαγχικού τύπου ενοχλήματα φαίνεται ότι οφείλονται σε διαταραχές της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας.<sup>34</sup>

Η συμπτωματική θεραπεία έχει σαν στόχο την ελάττωση των συμπτωμάτων και την βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς και η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής καθορίζεται από την παρουσία ή μη απόφραξης. Έτσι σε ασθενείς που δεν έχουν απόφραξη χορηγούνται β-

αναστολείς, βεραπαμίλη και διλιτιαζέμη. Τα ευεργετικά αποτελέσματα τους φαίνεται ότι επιτυγχάνονται μέσω βελτίωσης της διαστολικής δυσλειτουργίας και των διαταραχών της μικροκυκλοφορίας. Παραδοσιακά, φάρμακο εκλογής είναι οι β-αναστολείς, ειδικά όταν το κυρίαρχο σύμπτωμα είναι η δύσπνοια.<sup>3</sup> Οι ανταγωνιστές του ασβεστίου χορηγούνται όταν στην κλινική εικόνα κυριαρχούν τα στηθαγχικά ενοχλήματα ή όταν οι β-αναστολείς αποδειχθούν αναποτελεσματικοί. Η χορήγηση διουρητικών πρέπει να γίνεται με εξαιρετική φειδώ επειδή υπάρχει ο κίνδυνος αιμοδυναμικής απορρύθμισης στους ασθενείς αυτούς στους οποίους η καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται σε διαστολική δυσλειτουργία.

Όταν υπάρχει απόφραξη τότε το φάρμακο εκλογής είναι οι β-αναστολείς, ενώ η βεραπαμίλη πρέπει στις περιπτώσεις αυτές να χορηγείται με μεγάλη προσοχή διότι μπορεί να προκαλέσει περιφερική αγγειοδιαστολή και αιμοδυναμική επιδεινώση.<sup>41</sup> Η προπρανολόλη χορηγείται αρχικά σε δόσεις 1,5-3 mg/kg/24h, οι οποίες προοδευτικά αυξάνονται μέχρι τουλάχιστον 6 mg/kg/24h. Σε παιδιά με βρογχόσπασμο μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτικά μετοπρολόλη (6-12 mg/kg/24h).

Ασθενείς με σοβαρού βαθμού απόφραξη, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στην φαρμακευτική αγωγή ή εμφανίζουν μη ανεκτές παρενέργειες από την χορήγηση των φαρμάκων, είναι υποψήφιοι για χειρουργική θεραπεία. Επέμβαση εκλογής είναι η μυεκτομή κατά Morrow, η οποία ενδείκνυται όταν τα συμπτώματα επιμένουν παρά την εντατική φαρμακευτική αγωγή και συνυπάρχει κλίση πίεσης στην ηρεμία άνω των 50 mmHg.<sup>42</sup> Υπολογίζεται ότι περίπου 5% του συνόλου των ασθενών με ΥΜ θα είναι υποψήφιοι για χειρουργική διόρθωση.<sup>22</sup> Τα αποτελέσματα σε έμπειρα κέντρα είναι πολύ ικανοποιητικά. Η θνητότητα κυμαίνεται στο 1-2% και βελτίωση των συμπτωμάτων επιτυγχάνεται στο 70% των ασθενών, για διάστημα τουλάχιστον 5 ετών μετά την επέμβαση.<sup>3, 43</sup> Ένα μικρό αλλά όχι αμελητέο ποσοστό παιδιατρικών ασθενών (10%) μπορεί να εμφανίσει επαναστένωση μετά το αρχικά καλό αποτέλεσμα, αν και φαίνεται ότι το καλό αποτέλεσμα διατηρείται σε βάθος χρόνου ακόμα και όταν η επέμβαση γίνεται σε ασθενείς μικρότερους των 14 ετών.<sup>44</sup> Επίσης στους παιδιατρικούς ασθενείς είναι δυνατό να προκληθούν κατά τη διάρκεια της επέμβασης βλάβες στις γλωχίνες της αορτής, οι οποίες να απαιτήσουν την αντικατάσταση της βαλβίδας.<sup>45</sup> Η χειρουργική μυεκτομή ενδείκνυται και σε ασθενείς των οποίων τα σοβαρά και

ανθεκτικά συμπτώματα μπορούν να αποδοθούν στην παρουσία προκλητής κλίσης πίεσης,<sup>3</sup> καθώς επίσης και σε ασθενείς με πολύ μεγάλη κλίση πίεσης, άνω των 80-100 mmHg, ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη συμπτωμάτων.

Η διεστιακή βηματοδότηση (dual chamber pacing) τείνει να εγκαταλειφθεί σαν εναλλακτική μέθοδος θεραπείας στα παιδιά, επειδή η εμφανιζόμενη κλινική βελτίωση αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό σε φαινόμενο placebo και δεν τεκμηριώνεται από αντικειμενικά ευρήματα βελτιωμένης ικανότητας προς άσκηση.<sup>46</sup> Επίσης παρουσιάζει αρκετές τεχνικές δυσκολίες<sup>47</sup> και επιπρόσθετα έχει βρεθεί ότι δεν προφυλάσσει από τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου. Επίσης η εκλεκτική έγχυση αλκοόλ σε κλάδο της στεφανιαίας αρτηρίας και η επακόλουθη νέκρωση και συρρίκνωση τμήματος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος<sup>48</sup> αντενδείκνυται στα παιδιά και νεαρούς ενήλικες λόγω των κινδύνων που κρύβει για την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών στο μέλλον.

Οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες και ειδικότερα η μόνιμη κολπική μαρμαρυγή είναι σπάνιες στα παιδιά, αν και επεισόδια υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής καταγράφονται στο 10% των παιδιών με ΥΜ στα οποία τοποθετήθηκε Holter.<sup>49,50</sup> Στις σπάνιες περιπτώσεις που έχει εγκατασταθεί κολπική μαρμαρυγή πρέπει να γίνεται προσπάθεια αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού και αν αυτό δεν είναι εφικτό πρέπει να ελέγχεται η κοιλιακή ανταπόκριση με την χρήση β-αναστολέων ή βεραπαμίλης. Μετά την ανάταξη χορηγείται προφυλακτικά αμιωδαρόνη, ενώ η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής έχει απόλυτη ένδειξη σε ασθενείς με συχνά επεισόδια ή εγκατεστημένη κολπική μαρμαρυγή.

Τέλος, χημειοπροφύλαξη για βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα<sup>51</sup> ενδείκνυται στους ασθενείς με απόφραξη του χώρου εξόδου, ειδικά όταν συνυπάρχει διάταση του αριστερού κόλπου (> 50 mm).

Συμπερασματικά, η αντιμετώπιση των ασθενών νεαρής ηλικίας με ΥΜ πρέπει κατ' αρχάς να επικεντρώνεται στην αναζήτηση αυτών που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου (ηχοκαρδιογράφημα, Holter, δοκιμασία κοπώσεως) και στην κατάλληλη κάθε φορά στρατηγική πρόληψης του (αμιωδαρόνη ή εμφυτεύσιμος απινιδωτής). Όταν υπάρχουν συμπτώματα αυτά αντιμετωπίζονται αρχικά με φαρμακευτικά μέσα (προπρανολόλη ή βεραπαμίλη) και επί αποτυχίας με χειρουργική επέμβαση (μυεκτομή κατά Morrow) όταν συνυπάρχει σημαντι-

κού βαθμού απόφραξη. Η έντονη άσκηση και η συμμετοχή σε ανταγωνιστικά αθλήματα απαγορεύεται, ενώ χορηγείται χημειοπροφύλαξη όταν υπάρχει απόφραξη.

## Βιβλιογραφία

1. Maron BJ: Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003; 349: 1064-1075.
2. Maki S, Ikeda H, Muro A: Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 74-78.
3. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al: American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-713.
4. Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease. *Am J Med* 2004; 116: 63-65.
5. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation* 1995; 92: 785-789.
6. Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, et al: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol* 1994; 73: 577-580.
7. Maron BJ, Moller JH, Seidman CE, et al: Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and Marfan syndrome. *Circulation* 1998; 98: 1460-1471.
8. Seidman JG, Seidman CE: The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; 104: 557-567.
9. Maron BJ, Spirito P, Wesley Y, et al: Development and progression of left ventricular hypertrophy in children with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1986; 315: 610-614.
10. Maron BJ, Spirito P: Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1339-1344.
11. Corrado D, Basso C, Schiavon M, et al: Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; 339: 364-369.
12. Montgomery JV, Gohman TE, Harris KM, et al: Electrocardiogram in hypertrophic cardiomyopathy revisited: does ECG pattern predict phenotypic expression and left ventricular hypertrophy or sudden death? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(Suppl A): 161A.
13. Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE: Proposal for contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2125-2232.
14. Maron BJ, Pelliccia A, Spirito P: Cardiac disease in young trained athletes: insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 91: 1596-1601.
15. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, et al: Mutations in the gene for human cardiac myosin-binding protein C and

- late onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1248-1257.
16. Ackerman MJ, Van Driest SL, Ommen SL, et al: Prevalence and age dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2042-2048.
  17. Schaffer MS, Freedom RM, Rowe RD: Hypertrophic cardiomyopathy presenting before 2 years of age in 13 patients. *Pediatr Cardiol* 1983; 4: 113-119.
  18. Maron BJ, Tajik AJ, Ruttenberg HD, et al: Hypertrophic cardiomyopathy in infants: clinical features and natural history. *Circulation* 1982; 65: 7-17.
  19. Comparato C, Pipitone S, Sperandeo V, et al: Clinical profile and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy when first diagnosed in infancy as opposed to childhood. *Cardiol Young* 1997; 7: 410-416.
  20. Maron BJ, Olivotto I, Betocchi S, et al: Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348: 295-303.
  21. Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287: 1308-1320.
  22. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al: Management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 30: 775-785.
  23. Maron BJ, Estes III Nam, Maron MS, et al: Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 10: 2872-2875.
  24. Elliot PM, Gimeno JR, Mahon NG, et al: Relation between severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2001; 357: 4204.
  25. Elliot PM, Poloniecki J, Dickie S, et al: Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2212-2218.
  26. Kofflard MJ, ten Cate FJ, van der Lee C, et al: Hypertrophic cardiomyopathy in a large community-based population: clinical outcome and identification of risk factors for sudden cardiac death and clinical deterioration. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 987-993.
  27. Monserrat L, Elliot PM, Gimeno JR, et al: Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 873-879.
  28. Spirito P, Bellone P, Harris KM, et al: Magnitude of left ventricular hypertrophy predicts the risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1778-1785.
  29. Maron BJ: Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003; 349: 1064-1075.
  30. Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997; 350: 127-133.
  31. McKenna WJ, Franklin RCG, Nihogiannopoulos P, et al: Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 11: 147-153.
  32. Olivotto I, Maron BJ, Monterege A, et al: Prognostic value of systemic blood pressure response during exercise in a community-based patient population with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2044-2051.
  33. Sadoul N, Prasad K, Elliott PM, et al: Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 2987-2991.
  34. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, et al: Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1027-1035.
  35. Van Driest SL, Ackerman MJ, Ommen SR, et al: Prevalence and severity of "benign" mutations in the beta-myosin heavy chain, cardiac troponin T, and alpha-tropomyosin genes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 106: 3085-3090.
  36. Maron BJ, Shen W-K, Link MS, et al: Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 365-373.
  37. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, et al: Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1596-601.
  38. Wilson WR, Greer GE, Grubb BP: Implantable cardioverter-defibrillators in children: a single institutional experience. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 775-778.
  39. Shannon KM: Use of implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 280-282.
  40. Nihogiannopoulos P, Karatasakis G, Frenneaux M, et al: Diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise capacity. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 536-540.
  41. Ostman-Smith T, Wettrell G, Riesenfeld T: A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoreceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1813-1822.
  42. Ten Berg JM, Suttorp MJ, Knaepen PJ, et al: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: initial results and long term follow-up after Morrow septal myectomy. *Circulation* 1994; 90: 1781-1785.
  43. Robbins RC, Stinson EB: Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 586-594.
  44. Theodoro DA, Danielson GK, Feldt RH, et al: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy in pediatric patients: results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1589-1599.
  45. Stone CD, McIntosh CL, Hennein HA, et al: Operative treatment of pediatric obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a 26-year experience. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1308-1314.
  46. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al: Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99: 2927-2933.
  47. Rishi F, Hulse JE, Auld DO, et al: Effects of dual-chamber pacing for pediatric patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 734-740.
  48. Kimmelstiel CD, Maron BJ: Percutaneous septal ablation in hypertrophic cardiomyopathy: role within the treatment armamentarium and other considerations. *Circulation* 2004; 109: 452-455.

49. Cecchi F, Olivotto T, Monteregeggi A, et al: Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1529-1536.
50. Olivotto T, Cecchi F, Casy SA, et al: Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-2524.
51. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, et al: Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation* 1999; 99: 2132-2137.