

Διαστρωμάτωση κινδύνου αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε νεαρή ασθενή με μυοκαρδιοπάθεια και θετικό γενετικό έλεγχο

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΞΗΝΤΑΡΑΚΟΥ¹, ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΛΑΪΝΑ¹,
ΙΩΑΝΝΗΣ ΔΟΥΝΔΟΥΛΑΚΗΣ¹, ΝΙΚΙΑΣ ΜΙΛΑΡΑΣ²,
ΣΤΕΡΓΙΟΣ ΣΟΥΛΑΪΔΟΠΟΥΛΟΣ¹, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
ΚΟΡΔΑΛΗΣ¹, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ¹,
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΓΚΑΤΖΟΥΛΗΣ¹

¹ Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

² Καρδιολογικό τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο»

Λέξεις ευρετηρίου

διαστρωμάτωση αρρυθμιολογικού κινδύνου, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, γενετικός έλεγχος, προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση, πολυπαραγοντική προσέγγιση, μη επεμβατικοί παράγοντες κινδύνου

Επικοινωνία

Κωνσταντίνος Α. Γκατζούλης MD, PhD

Καθηγητής Καρδιολογίας

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Σχολή Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών,

Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ιπποκράτειο"
Οδός Βασιλίσσης Σοφίας 114, Τ.Κ. 11527
Αθήνα, Αττική, Ελλάδα

Τηλ.: (0030)6944580369

Email: kgatzoul@med.uoa.gr

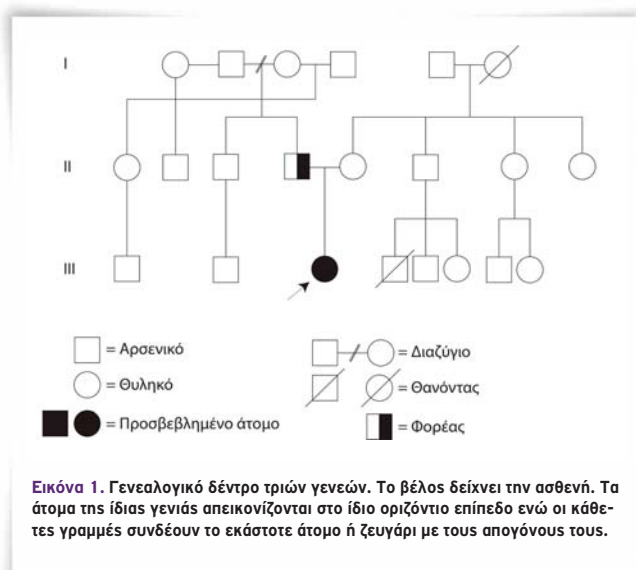
Fax: (0030)2132088676

Παρουσιάζεται περιστατικό νεαρής ασθενούς με διάγνωση μυοκαρδιοπάθειας σε παιδική ηλικία, η οποία πέραν του λοιπού εργαστηριακού, απεικονιστικού και ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου, υποβλήθηκε και σε γενετικό έλεγχο. Ο τελευταίος ανέδειξε μία πιθανά παθογόνο μετάλλαξη στο γονίδιο της δερμοπλακίνης (DSP). Σύμφωνα με την εκτίμηση του κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο συστήθηκε τοποθέτηση εμφυτεύσιμου απινιδωτή σε ηλικία 18 ετών, πρακτική την οποία η ασθενής απέρριψε. Τρία χρόνια αργότερα, στα πλαίσια της τακτικής παρακολούθησης και εν τη απουσία συγκοπτικών και προσυγκοπτικών επεισοδίων παρατηρείται έκπτωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Παρουσίαση περιστατικού

Νεαρή γυναίκα 21 ετών προσήλθε προγραμματισμένα για επαναληπτικό έλεγχο στα πλαίσια γνωστής μυοκαρδιοπάθειας. Το ιστορικό της άρχεται από το 2015 όταν σε ηλικία 14 ετών παρουσίασε επαναλαμβανόμενα επεισόδια προκάρδιου άλγους, διάρκειας μερικών λεπτών και ένα λιποθυμικό επεισόδιο. Λόγω αυτών νοσηλεύτηκε επανειλημμένως σε παιδιατρικό νοσοκομείο όπου υπεβλήθη σε έλεγχο με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), υπερηχοκαρδιογράφημα, Holter ρυθμού και δοκιμασία κοπώσεως. Πέραν της παρουσίας πολύμορφων κοιλιακών συστολών δεν αναδείχθηκαν λοιπά παθολογικά ευρήματα.

Στο τέλος του ίδιου έτους διενεργήθηκε μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) με εικόνα οξείας μυοκαρδίτιδας (καθυστερημένη ενίσχυση γαδολινίου (LGE) στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, το κατώτερο και το πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας) και επηρεασμένη συστολική λειτουργία αμφοτέρων των κοιλιών (LVEF = 56,8%, RVEF = 48,8%). Ο επακόλουθος εργαστηριακός έλεγχος δεν ανέδειξε παθολογικές τιμές μυοκαρδιακών ενζύμων ή στοιχεία ιογενούς λοίμωξης. Στο άμεσο



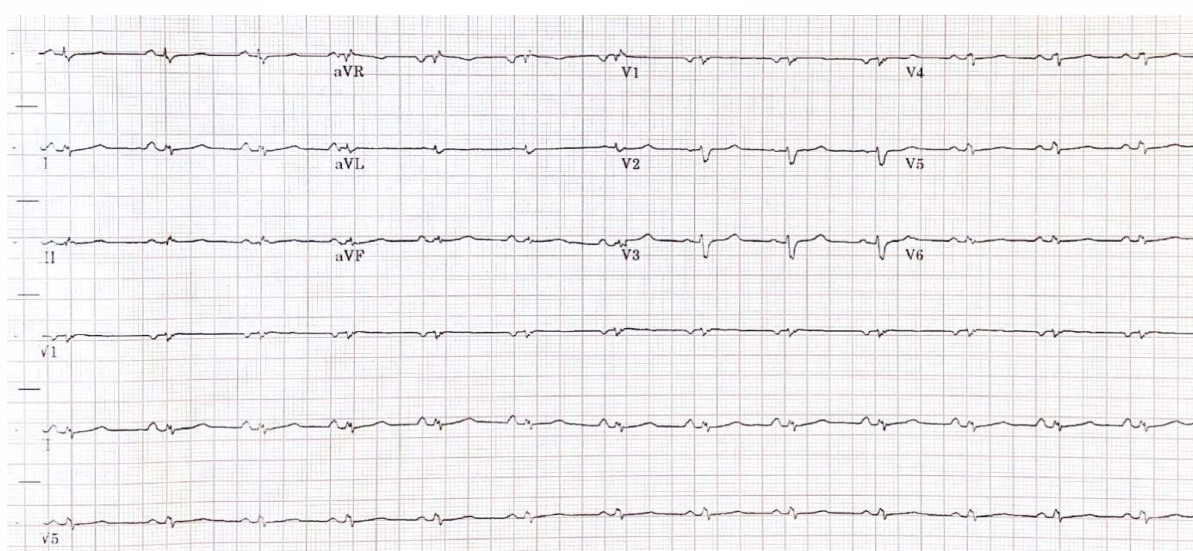
μέλλον η ασθενής υποβλήθηκε δύο φορές ακόμα σε CMR. Τα ευρήματα ήταν συμβατά με μη ισχαιμικού τύπου φλεγμονώδη ή διηθητικού τύπου εξεργασία (μυοκαρδίτιδα/ μυοκαρδιοπάθεια) ενώ παρατηρήθηκε σχετική βελτίωση της λειτουργικότητας των κοιλιών (LVEF= 58,3%, RVEF= 50,8%). Η ασθενής τέθηκε σε αγωγή με αμιωδαρόνη σταδιακά μειούμενη μέχρι την ηλικία των 15 ετών και συνέχιση με προπρανολόλη 20mg x2, περινδοπρίλη 2,5mg x2, και σπειρονολακτόνη 12,5mg x2 ημερησίως.

Προς περαιτέρω διερεύνηση και παρακολούθηση κατά την ενήλικη ζωή, παραπέμφθηκε σε εξειδικευμένο τμήμα αρρυθμιών, όπου βρέθηκαν θετικά όψιμα δυναμικά σε καρδιογράφημα συμψηφισμού (2/3 συμβατικά κριτήρια) και απουσία πρόκλησης εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας κατά τον προγραμματισμένο ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο (ΗΦΕ). Λίγους μήνες αργότερα η ασθενής εισήχθη και πάλι στο νοσοκομείο λόγω κοιλιακού άλγους και βρέθηκε αυξημένη τιμή τροπονίνης I.

Το 2019, διενεργήθηκε γενετικός έλεγχος που ανέδειξε μία ισχυρή πιθανότητα παθογόνου μετάλλαξη του γονιδίου DSP. Η ίδια διαφοροποίηση εντοπίστηκε και στο γονιδίωμα του πατρός της. Η **Εικόνα 1** παρουσιάζει το οικογενειακό ιστορικό της ασθενούς, σε βάθος τριών γενεών.

Από το λοιπό έλεγχο του πατρός παρατηρήθηκαν διαταραχές επαναπόλωσης, ασύγχρονη κίνηση στο χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας και εικόνα φλεγμονής του μυοκαρδίου στη CMR. Ωστόσο, ο ΗΦΕ ήταν αρνητικός για πρόκληση κοιλιακής ταχυκαρδίας.

Ο κλινικός έλεγχος της μητρός ήταν αρνητικός για μυοκαρδιακή νόσο. Ωστόσο, στο ευρύτερο οικογενειακό περιβάλλον της ίδιας παρατηρείται ένα περιστατικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε υιό του αδελφού της, σε ηλικία 18 ετών λόγω υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας (σύμφωνα με την ιστορικοκλινική έκθεση).



Εικόνα 1. ΗΚΓ της ασθενούς σε ηλικία 21 ετών που διενεργήθηκε στο πλαίσιο του επανελέγχου.

Βάσει των ανωτέρω ευρημάτων, συστήθηκε η εμφύτευση απινιδωτικής συσκευής καθώς και η αποφυγή έντονης σωματικής δραστηριότητας και ανταγωνιστικού αθλητισμού για την ασθενή. Λόγω προσωπικών ενστάσεων της ίδιας, δεν πραγματοποιήθηκε η τοποθέτηση της συσκευής. Συνεχίστηκε, ωστόσο η τακτική κλινική παρακολούθηση ανά 6 μήνες.

Κατά τον έλεγχο που διενεργήθηκε 4 έτη μετά την αρχική εκτίμηση με επαναληπτικό ΗΦΕ, η ασθενής παρουσίασπε ασυμπτωματική, χωρίς ιστορικό συγκοπτικών ή προ-συγκοπτικών επεισοδίων και αρνητικά όψιμα δυναμικά. Το αποτέλεσμα της εξέτασης ήταν και πάλι αρνητικό. Παρατηρήθηκαν ωστόσο χαμηλά δυναμικά στο ΗΚΓ και παράταση του QT διαστήματος (**Εικόνα 2**), διάχυτη υποκινησία με επηρεασμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και κλάσμα εξώθησης 35%, καθώς και παρουσία 5 επεισοδίων μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας στον 24ωρο έλεγχο με Holter ρυθμού. Κατά συνέπεια, αποφασίστηκε η εμφύτευση απινιδωτή, στο πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης.

Συζήτηση

Η αρρυθμιογόνος μυοκαρδιοπάθεια είναι μία κληρονομική νόσος που χαρακτηρίζεται από την αντικατάσταση του φυσιολογικού μυοκαρδίου με ινώδη και λιπώδη ιστό, οδηγώντας τελικά σε έκπτωση της λειτουργικής ικανότητας της καρδιάς και στην πυροδότηση κακοήθων αρρυθμιών.¹ Οι δομικές αλλοιώσεις εντοπίζονται στη δεξιά, στην αριστερή ή και σε αμφότερες τις κοιλίες, ενώ η διεισδυτικότητα της νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού είναι περίπου 28-58%.^{1,2}

Ο γονιδιακός έλεγχος φαίνεται να αποκτά όλο και σημαντικότερο ρόλο στη διαχείριση των ασθενών με κληρονομικές μυοκαρδιοπάθειες. Η ερμηνεία των πληροφοριών που προσφέρει μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στην κλινική διαχείριση και την εκτίμηση του κινδύνου, αποτελώντας έναν από τους υποκινητές στη λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων.³ Τόσο η ανωτέρω ασθενής όσο και ο πατέρας της έχουν μία παθολογική μετάλλαξη στο γονίδιο DSP που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη δεσμοπλακίνη. Η ανορθόδοξη έκφραση του γονιδίου και η δυσλειτουργία της παραγόμενης πρωτεΐνης σχε-

τίζονται με την εκδήλωση κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών.⁴ Συνολικά 9 γονίδια (*PKP2, DSP, DSG2, DSC2, FLNC, JUP, TMEM43, PLN, DES*) έχουν ισχυρή ένδειξη συσχέτισης με τη νόσο, ενώ οι μεταλλάξεις της δεσμοπλακίνης ανιχνεύονται στο 3% των ασθενών.^{5,6}

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο διαφορετικός φαινότυπος μεταξύ της ασθενούς και του πατρός της, παρά την ύπαρξη της ίδιας παθολογικού μετάλλαξης στο γονότυπό τους. Το γεγονός αυτό μπορεί να ερμηνευτεί από τη διαφορετική εκφραστικότητα της εκάστοτε μετάλλαξης και την ποικιλομορφία των φαινοτύπων στα άτομα που πάσχουν.⁵

Ωστόσο, από το οικογενειακό περιβάλλον της μητέρας της ασθενούς γίνεται αναφορά για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ενός συγγενούς σε νεαρή ηλικία, χωρίς συνυπάρχοντα προβλήματα υγείας. Προκύπτουν συνεπώς εύλογα ερωτήματα αναφορικά με τη συνεργατική δράση του λοιπού γενετικού υποστρώματος στην εκφραστικότητα και τη διεισδυτικότητα μίας παθολογικής ή πιθανά παθολογικής μετάλλαξης.

Η διάγνωση της αρρυθμιογόνου μυοκαρδιοπάθειας της αριστερής κοιλίας μπορεί να τεθεί στην ασθενή με βάση τα κριτήρια της Πάντοβα⁷ καθώς πληροί 2 μείζονα (συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και παρουσία ίνωσης στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς) και 2 ελάσσονα (χαμηλά δυναμικά στο ΗΚΓ και επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας στην 24ωρη παρακολούθηση Holter) κριτήρια. Η διαστρωμάτωση του κινδύνου αιφνίδιου καρδιακού θανάτου βασίστηκε τόσο σε αναίμακτους δείκτες όσο και στο αποτέλεσμα της επεμβατικής διαδικασίας του ΗΦΕ. Πράγματι, σύμφωνα με την πρόσφατη δημοσίευση των Gasperetti et al.⁸ η προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση αποτελεί έναν ισχυρό δείκτη για την εκτίμηση του κινδύνου αιφνίδιου καρδιακού θανάτου της ACM, ιδιαίτερα στους ασθενείς ενδιάμεσου και χαμηλού κινδύνου.

Σύμφωνα με τις συστάσεις του Heart Rhythm Society (HRS),⁹ η έκπτωση της συστολικής λειτουργίας που παρατηρήθηκε κατά τον επαναληπτικό έλεγχο της ασθενούς, αναβάθμισε την ένδειξη πρωτογενούς πρόληψης μέσω εμφύτευσης απινιδωτή, από CLASS IIa σε CLASS I.⁹ Κρίνεται ωστόσο άξια αναφοράς η απουσία κλινικών

συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια των 4 ετών για τα οποία η ασθενής παρέμεινε οικειοθελώς χωρίς εμφυτεύσιμο απινιδωτή, ακολουθώντας ωστόσο τακτικό πρόγραμμα παρακολούθησης.

Τα παραπάνω δεδομένα συνοψίζουν τη σύνθετη αιτιοπαθογένεια της αρρυθμιογόνου καρδιομυοπάθειας και την αξία της πολυπαραγοντικής προσέγγισης, ακολουθώντας μία τακτική σφαιρικής αξιολόγησης του ασθενούς που περιλαμβάνει δεδομένα γενετικά, κλινικά, απεικονιστικά και επεμβατικά.¹⁰ Ωστόσο, παραμένει ακόμα υπαρκτή η ανάγκη για περαιτέρω βελτίωση των οδηγιών και των διεθνών συστάσεων ώστε να επιτευχθεί υψηλότερη ακρίβεια, όχι μόνο για τον εντοπισμό των ασθενών υψηλού κινδύνου, αλλά και της καταλληλότερης χρονικής στιγμής κατά την οποία οι ασθενείς θα λάβουν μέγιστο όφελος από την εμφύτευση απινιδωτή.

Βιβλιογραφία

1. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Riva M de, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022; doi/10.1093/eurheartj/ehv316.
2. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Evolving diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2021;10:21987. doi: 10.1161/JAHA.121.021987.
3. Xintarakou A, Kariki O, Doundoulakis I, et al. The Role of Genetics in Risk Stratification Strategy of Dilated Cardiomyopathy. *Rev Cardiovasc Med* 2022;23:305. doi: 10.31083/j.rcm2309305.
4. Yuan ZY, Cheng LT, Wang ZF, et al. Desmoplakin and clinical manifestations of desmoplakin cardiomyopathy. *Chin Med J (Engl)* 2021;134:1771–9. doi: 10.1097/CM9.0000000000001581.
5. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *EP Eur* 2022; doi: 10.1093/europace/euac030.
6. Florio MT, Boccia F, Vetrano E, et al. Pathogenesis, Diagnosis and Risk Stratification in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Cardiogenetics* 2021;11:263–89. doi: 10.3390/cardiogenetics11040025.
7. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol* 2020;319:106–14. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
8. Gasperetti A, Carrick RT, Costa S, et al. Programmed Ventricular Stimulation as an Additional Primary Prevention Risk Stratification Tool in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Study. *Circulation* 2022;101161CIRCULATIONAHA122060866. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060866.
9. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Hear Rhythm* 2019;16:e301–72. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
10. Gatzoulis KA, Dilaveris P, Arsenos P, et al. Arrhythmic risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: The ReCONSIDER study design – A two-step, multifactorial, electrophysiology-inclusive approach. *Hell J Cardiol Hellenic Cardiological Society*; 2020; doi: 10.1016/j.hjc.2020.03.008.