

Η Μιτροειδής Βαλβίδα σε Ασθενείς με Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια με την Τριδιάστατη Δοιοσοφαγική Υπερηχοκαρδιογραφία. Πόσα ακόμα δεν γνωρίζουμε;

**ΕΡΙΦΥΛΗ ΒΕΝΙΕΡΗ,
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΑΓΓΕΛΗ,
ΑΡΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗΣ,
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΡΙΤΣΑΤΟΣ,
ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ,
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ**

1η Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
ΓΝΑ Ιπποκράτειο

Λέξεις Ευρετηρίου:

Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, μιτροειδής βαλβίδα, απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, πρόσθια συστολική κίνηση, τριδιάστατη δοιοσοφαγική υπερηχοκαρδιογραφία

Εριφύλη Βενιέρη

Ειδική Καρδιολόγος

Υπότροφος Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας στο Ειδικό Κέντρο Καρδιάς Αθλητών και Νέων (ΕΚΚΑΝ)

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

1η Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
ΓΝΑ Ιπποκράτειο
Βασιλίσσης Σοφίας 114, Αθήνα 11527
Τηλ.: +30 2132088099
Fax: +302132088676
Email: erifilivenieri@gmail.com

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (Hypertrophic Cardiomyopathy, HCM) είναι μια κληρονομούμενη πάθηση με κύρια φαινοτυπική έκφραση την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Ex vivo από μελέτες νεκροτομικού υλικού και βαλβίδων που αφαιρέθηκαν χειρουργικά από ασθενείς με HCM προέκυψαν τα πρώτα σαφή ευρήματα, ότι η πάθηση αυτή εκτός από την υπερτροφία χαρακτηρίζεται και από δομική διαφοροποίηση της μιτροειδικής συσκευής, όπως αυξημένο μήκος και αυξημένη επιφάνεια των γλωχίνων και ανώμαλη πρόσφυση των θηλοειδών μυών σε μια μειοψηφία ασθενών.¹ In vivo τα δημοσιευμένα στοιχεία δεν είναι τόσο ξεκάθαρα. Μερικές από αυτές τις ιδιαιτερότητες της βαλβίδας, όπως η ανώμαλη πρόσφυση των θηλοειδών μυών και η επιμήκυνση των γλωχίνων, έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες 2D υπερηχοκαρδιογραφίας και καρδιακού μαγνητικού συντονισμού (Cardiac Magnetic Resonance, CMR).²⁻⁵ Αναφορικά με την παθοφυσιολογία της απόφραξης στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Outflow Tract, LVOT) είναι ευρέως γνωστό ότι χαρακτηρίζεται από πρόσθια συστολική κίνηση της μιτροειδούς βαλβίδας (Systolic Anterior Motion, SAM),^{6,7} χωρίς όμως ο ακριβής μηχανισμός που ευθύνεται για αυτό το φαινόμενο να έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.^{2,3}

Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η εκτίμηση της ανατομίας της μιτροειδούς βαλβίδας σε ασθενείς με HCM, με και χωρίς απόφραξη στο LVOT, και της παθοφυσιολογίας της απόφραξης σε εκείνους με τον αποφρακτικό τύπο της πάθησης, χρησιμοποιώντας για πρώτη φορά το τριδιάστατο δοιοσοφαγικό υπερηχοκαρδιογράφημα (3 Dimensional Transesophageal Echocardiography, 3DTEE). Το 3DTEE ξεπερνώντας τους περιορισμούς του 2D προσφέρει σφαιρική προοπτική απεικόνιση της μιτροειδούς βαλβίδας παρέχοντας μια μοναδική ευκαιρία να μελετηθεί η ιδιαίτερη δομή της in vivo.⁸⁻¹⁰

Πληθυσμός και μέθοδος της μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 58 ασθενείς με HCM και 28 μάρτυρες. Οι ασθενείς με HCM μοιράστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την παρουσία ή όχι απόφραξης στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας. Οι ασθενείς με απόφραξη, 21 άτομα, εντάχθηκαν στην ομάδα I, ενώ οι ασθενείς με τον μη αποφρακτικό τύπο της πάθησης, 37 άτομα, αποτέλεσαν την ομάδα II. Κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν ο μη φλεβοκομβικός ρυθμός, άλλη συνυπάρχουσα δομική ή βαλβιδική καρδιακή νόσος καθώς και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας οφειλόμενη σε μη καρδιομερικά γονίδια ή σε μη γενετικά αίτια όπως π.χ. η αμυλοϊδωση. Οι μάρτυρες, Ομάδα III, είχαν κλινική ένδειξη για δοιοσοφαγικό υπερηχογράφημα (π.χ. έλεγχος για ανοικτό ωοειδές τρήμα ή ενδοκαρδίτιδα) το οποίο τελικά απέκλεισε καρδιακή νόσο.

Η παρούσα μελέτη είναι μια μονοκεντρική προοπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων.

ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ

Όλος ο πληθυσμός της μελέτης υποβλήθηκε σε πλήρες διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (2D, doppler, TDI) και διοισοφαγικό υπερηχοκαρδιογράφημα 2D, doppler και 3D εστιασμένο στη μιτροειδή βαλβίδα. Η υπερηχογραφική εκτίμηση έγινε με σύστημα υπερήχων Philips iE33 εξοπλισμένο με διαθωρακική κεφαλή X5-1 και διοισοφαγική κεφαλή X7-2t. Εκτός από τις συνήθειες 2D μετρήσεις και το μήκος των μιτροειδικών γλωχίνων στη μεσοοισοφαγική λήψη τριών κοιλοτήτων κατά τη διαστολή με τις γλωχίνες σε πλήρη έκταση παράλληλα στο προσθιοδιαφραγματικό και το κατωερωπλάγιο τοίχωμα (εικόνα 1) καθώς και το πάχος των γλωχίνων.



Εικόνα 1: Διοισοφαγικό υπερηχογράφημα ασθενούς με HCM στη μεσοοισοφαγική λήψη τριών κοιλοτήτων κατά τη διαστολή με τις γλωχίνες σε πλήρη έκταση παράλληλα στο προσθιοδιαφραγματικό και το κατωερωπλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας.

ΛΗΨΗ 3D ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα 3D δεδομένα της μιτροειδικής συσκευής ελήφθησαν με τη χρήση του 3D zoom σε ένα καρδιακό κύκλο. Το μέσο frame rate ήταν 12.2 (11-13fps). Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το λογισμικό Philips QLAB/MVQ 9, που προσφέρει τη δυνατότητα ακριβούς μοντελοποίησης και μετρήσεων του μιτροειδικού δακτυλίου, των γλωχίνων και της αορτομιτροειδικής γωνίας. Εκτός από τις παραμέτρους που περιλαμβάνονταν στο λογισμικό μετρήθηκαν επιπλέον ο λόγος των διαμέτρων του μιτροειδικού δακτυλίου, ο λόγος του μήκους της πρόσθιας γλωχίνας προς τη διάμετρο του LVOT και ο λόγος του μήκους και των επιφανειών των γλωχίνων στο επίπεδο προβολής του δακτυλίου (projection plane). Οι παράμετροι αυτές αναφέρονται αναλυτικότερα στην ενότητα των αποτελεσμάτων.



Εικόνα 2: 3D διοισοφαγική λήψη της μιτροειδούς βαλβίδας ενός ασθενούς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια στο τέλος της συστολής. (a) Η βαλβίδα όπως τη βλέπει ο χειρουργός από τον αριστερό κόλπο (surgical view) και (b) κατά τη διάρκεια της ανάλυσης με το λογισμικό ποσοτικοποίησης στο στάδιο της ικνηθέτησης των γλωχίνων.



Εικόνα 3: Μοντέλο μιτροειδούς βαλβίδας ενός μάρτυρα όπως φαίνεται από (a) τον αριστερό κόλπο και (b) το προσθιοπλάγιο τμήμα του μιτροειδικού δακτυλίου. Αο: αορτή, A: anterior, πρόσθιο, P: posterior, οπίσθιο, AL: anterolateral, προσθιοπλάγιο, PM: posteromedial, εσω-οπίσθιο τμήμα του μιτροειδικού δακτυλίου.

ΕΠΑΝΑΛΗΨΙΜΟΤΗΤΑ 3D ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ

Η μεταβλητότητα μεταξύ του ίδιου και διαφορετικών παρατηρητών (intra- και inter-observer variability αντίστοιχα) για τις 3D μετρήσεις εκτιμήθηκε με ανάλυση Bland-Altman. Για τη μεταβλητότητα μεταξύ του ίδιου παρατηρητή ένα άτομο (E.B.) μετρήσε τις γεωμετρικές παραμέτρους της μιτροειδούς βαλβίδας δύο φορές με χρονική απόσταση ενός έτους και χωρίς να γνωρίζει τα κλινικά δεδομένα των μετρούμενων βαλβίδων. Για τη μεταβλητότητα μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών δύο άτομα (E.B. και K.A.) μετρησαν ανεξάρτητα τις μιτροειδικές παραμέτρους 20 εξετασθέντων (12 ασθενών και 8 μαρτύρων) χωρίς να γνωρίζουν το ιστορικό τους ή τις προηγούμενες μετρήσεις.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SPSS statistics 18.0. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλι-

σης, ενώ οι ονομαστικές/κατηγορικές μεταβλητές σε απόλυτες τιμές και εκατοστιαίες αναλογίες (%). Για τη σύγκριση της διακύμανσης/διασποράς ανάμεσα στις τρεις ομάδες διενεργήθηκε ανάλυση διασποράς κατά μία κατεύθυνση (one-way between groups analysis of variance, one-way between groups ANOVA). Η post-hoc ανάλυση έγινε με το τεστ Hochberg's GT2, όταν υπήρχε ομοιογένεια της διακύμανσης και το Games-Howell τεστ όταν δεν υπήρχε. Και τα δύο τεστ λαμβάνουν υπόψη ότι το μέγεθος το δειγμάτων είναι άνισο. Στις περιπτώσεις που χρειάστηκε να γίνει σύγκριση ποιοτικών μεταβλητών μεταξύ δύο ομάδων εφαρμόστηκε το τεστ χ^2 .

ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και έλαβε έγκριση από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου ΓΝΑ Ιπποκράτειο. Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους πριν τη διενέργεια των υπερηχογραφικών εξετάσεων και την ένταξή τους στη μελέτη.

Αποτελέσματα

Οι εξετασθέντες ομαδοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες: η Ομάδα I περιελάμβανε ασθενείς με HCM και απόφραξη στο LVOT, η Ομάδα II ασθενείς με HCM χωρίς απόφραξη στο LVOT και η Ομάδα III τους μάρτυρες (control).

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με HCM και των μαρτύρων συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Η μέση ηλικία κατά την εκτίμηση ήταν για την Ομάδα I (55 ± 15 έτη, 11 άνδρες), για την Ομάδα II (46 ± 16 έτη, 26 άνδρες) και για την ομάδα III (49 ± 10 έτη, 14 άνδρες). Η επιφάνεια σώματος (Body Surface Area, BSA) δεν ήταν στατιστικά διαφορετική για τις τρεις ομάδες (1.94 ± 0.17 m² vs 1.91 ± 0.21 m² vs 1.89 ± 0.19 m² για τις ομάδες I, II και III αντίστοιχα, p=0.7).

Αναφορικά με την κλινική κατάσταση των ασθενών με HCM την περίοδο της εκτίμησης, 10 (48%) στην Ομάδα I και 22 (59%) στην Ομάδα II ήταν ασυμπτωματικοί κατατασσόμενοι στη λειτουργική κλάση I κατά New York Heart Association (NYHA), 11 (52%) στην Ομάδα I και 11 (30%) στην Ομάδα II είχαν ήπια συμπτώματα και κατατάχθηκαν στην κλάση II κατά NYHA και 4 (11%) στην Ομάδα II ήταν σημαντικά συμπτώματα και κατατάχθηκαν στην κλά-

ση III κατά NYHA. Όλοι οι ασθενείς 21 (100%) στην Ομάδα I και 29 (78%) στην Ομάδα II ελάμβαναν β-αποκλειστή ή ανταγωνιστή ασβεστίου στη θεραπευτική τους αγωγή, ενώ 4 (19%) στην Ομάδα I και 10 (27%) στην Ομάδα II είχαν εμφυτευμένο απινιδιστή Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD). Τα άτομα της Ομάδας III ήταν υγιείς μάρτυρες που δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή.

ΔΙΑΘΩΡΑΚΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Οι μετρήσεις με το διαθωρακικό υπερηχογράφημα παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Η τελοδιαστολική διάμετρος και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας δεν διέφεραν μεταξύ των τριών ομάδων με στατιστικά σημαντικό τρόπο. Η προσθιοπίσθια διάμετρος του αριστερού κόλπου ήταν μεγαλύτερη στις Ομάδες I και II σε σχέση με την III (48.6 ± 5.7 mm vs 45.8 ± 8.7 mm vs 35.5 ± 2.7 mm, p<0.001) χωρίς να παρουσιάζει σημαντική διαφορά μεταξύ των Ομάδων I και II.

Το μέγιστο πάχος του προσθιοδιαφραγματικού και το μέγιστο πάχος του κατωτεροπλάγιου τοιχώματος στο τέλος της διαστολής επιβεβαιώθηκε μεγαλύτερο στους ασθενείς των Ομάδων I και II σε σύγκριση με τους μάρτυρες (19.3 ± 4.2 mm vs 17.8 ± 4.4 mm vs 8.8 ± 1 mm, p<0.001, και 13.2 ± 2.3 mm vs 11.1 ± 1.6 mm vs 8.7 ± 1 mm, p < 0.001, για το προσθιοδιαφραγματικό και το κατωτεροπλάγιο τοίχωμα αντίστοιχα). Μεταξύ των Ομάδων I και II μόνο το κατωτεροπλάγιο τοίχωμα μετρήθηκε παχύτερο στην Ομάδα I (3.2 ± 2.3 mm vs 11.1 ± 1.6 mm, p=0.01) όχι όμως και το προσθιοδιαφραγματικό τοίχωμα, που είχε αντίστοιχο πάχος στις δύο ομάδες. Η διάμετρος του LVOT μετρήθηκε μικρότερη στις Ομάδες I και II σε σχέση με τους μάρτυρες (17.8 ± 1.2 mm vs 19.5 ± 2.3 mm vs 20.9 ± 1.9 mm, p<0.001) κι επιπλέον οι ασθενείς με απόφραξη είχαν μικρότερο LVOT σε σχέση με εκείνους χωρίς απόφραξη (p<0.05). Η μέγιστη κλίση πίεσης στο LVOT στην Ομάδα I μετρήθηκε στα 57.1±24.9 mmHg.

ΔΙΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Μετρήσεις μιτροειδικού δακτυλίου

Η προσθιοπίσθια διάμετρος του μιτροειδικού δακτυλίου διέφερε με στατιστικά σημαντικό τρόπο μόνο στους ασθενείς της Ομάδας I σε σχέση με την III (39.4 ± 5.8 mm vs 34.5 ± 6 mm, p<0.05), ενώ η κάθετη σε αυτήν διάμετρος (εγκάρσια διάμετρος) δεν διέφερε μεταξύ των τριών ομάδων (39.6 ± 5.7 mm vs 38.5 ± 4.4 mm vs 37.8 ± 5.3 mm, p= 0.6) (εικ. 4).

Το ύψος του μιτροειδικού δακτυλίου ήταν μεγαλύτερο στις Ομάδες I και II σε σχέση με τους μάρτυρες (11.6 ± 1.3 mm vs 11.6 ± 2 mm vs 9.3 ± 1.1 mm, p <0.001), χωρίς να διαφέρει στις Ομάδες I και II (εικ. 6, 8). Η περίμετρος του δακτυλίου στο επίπεδο

προβολής του μετρήθηκε μεγαλύτερη στην Ομάδα I σε σχέση με την III (139.9 ± 17.7 mm vs 124.3 ± 17.1 mm, $p < 0.05$) χωρίς επιπλέον διαφοροποιήσεις μεταξύ των ομάδων. Η επιφάνεια του δακτυλίου (εικ 5) στο επίπεδο προβολής μετρήθηκε μεγαλύτερη στις Ομάδες I και II συγκριτικά με την Ομάδα III, αλλά το αποτέλεσμα αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό (1272.7 ± 366.2 mm² vs 1155.4 ± 263.6 mm² vs 1052.2 ± 299.3 mm², $p = 0.08$). Η αορτομιτροειδική γωνία ήταν λιγότερο αμβλεία στις Ομάδες I και II

σε σχέση με την III ($104.6 \pm 6.7^\circ$ vs $107.6 \pm 8.5^\circ$ vs $112.9 \pm 3.2^\circ$, $p < 0.001$) χωρίς να διαφέρει στις Ομάδες I και II (εικ. 7, 8).

Οι μετρήσεις του δακτυλίου παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Μετρήσεις μιτροειδικών γλωχίνων

Το πάχος των γλωχίνων μετρήθηκε αυξημένο (>4mm) στο 52% των ασθενών της Ομάδας I και στο 30% των ασθενών της Ομάδας II. Κανένας από

Πίνακας 1: Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	Ομάδα I αποφρακτικός τύπος	Ομάδα II μη αποφρακτικός τύπος	Ομάδα III υγιείς μάρτυρες	P*
Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά				
Αριθμός ατόμων, n	21	37	28	
Ηλικία, έτη	55 ± 15	46 ± 16	49 ± 10	0.15
Άνδρες, n (%)	11 (52)	26 (70)	14 (50)	0.02†
Επιφάνεια σώματος (BSA), m ²	1.94 ± 0.17	1.91 ± 0.21	1.89 ± 0.19	0.7
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	115 ± 13	118 ± 12	121 ± 15	0.21
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	79 ± 8	77 ± 8	82 ± 9	0.27
Καρδιακή συχνότητα (/λεπτό)	66 ± 9	68 ± 10	73 ± 8	0.09

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή \pm σταθερά απόκλισης (Standard Deviation, SD), οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται ως πλήθος μετρήσεων (%). *n τιμή του p για την ANOVA μιας κατεύθυνσης μεταξύ των τριών ομάδων, †x² test μεταξύ των τριών ομάδων

Πίνακας 2: Μετρήσεις με το διαθωρακικό υπερηχογράφημα στις τρεις Ομάδες.

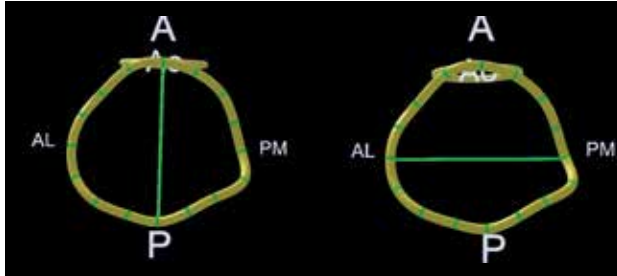
	Ομάδα I αποφρακτικός τύπος	Ομάδα II μη αποφρακτικός τύπος	Ομάδα III υγιείς μάρτυρες	P*
Μετρήσεις διαθωρακικού υπερηχογραφήματος				
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, mm	44.9 ± 4.1	45.4 ± 5.1	45.3 ± 3.8	0.9
Τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, mm	$25.1 \pm 3.3\ddagger$	26.3 ± 5.5	28.9 ± 3.4	0.02
Πάχος προσθιοδιαφραγματικού τοιχώματος στην τελοδιαστολή, mm	$19.3 \pm 4.2\ddagger$	$17.8 \pm 4.4\ddagger$	8.8 ± 1	<0.001
Πάχος κατωτεροπλαγίου τοιχώματος στην τελοδιαστολή, mm	$13.2 \pm 2.3\ddagger\S$	$11.1 \pm 1.6\ddagger$	8.7 ± 1	<0.001
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, %	70 ± 11	69 ± 13	64 ± 6	0.12
LVOT διάμετρος στην τελοσυστολή, mm	$17.8 \pm 1.2\ddagger\S$	$19.5 \pm 2.3\ddagger$	20.9 ± 1.9	<0.001
Προσθιοπίσθια διάμετρος του αριστερού κόλπου, mm	$48.6 \pm 5.7\ddagger$	$45.8 \pm 8.7\ddagger$	35.5 ± 2.7	<0.001
Μέγιστη κλίση πίεσης LVOT στην ηρεμία, mmHg	$57.1 \pm 24.9\ddagger\S$	8.3 ± 5.2	4 ± 0.9	<0.001
Μέγιστη ταχύτητα κύματος E, cm/s	81.1 ± 25.3	72.2 ± 21.5	71 ± 7.5	0.07
Μέγιστη ταχύτητα κύματος A, cm/s	$79.3 \pm 24\ddagger\S$	57.8 ± 16.4	61.2 ± 12.1	0.01
E/A	1.2 ± 0.8	1.3 ± 0.8	1.2 ± 0.3	0.5
Μέγιστη ταχύτητα κύματος e', cm/s	$7 \pm 2.3\ddagger$	$8 \pm 3.2\ddagger$	11 ± 2	<0.001
E/e'	$12.8 \pm 3.6\ddagger\S$	$10 \pm 4\ddagger$	6.6 ± 1.1	<0.001

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή \pm σταθερά απόκλισης (Standard Deviation, SD).

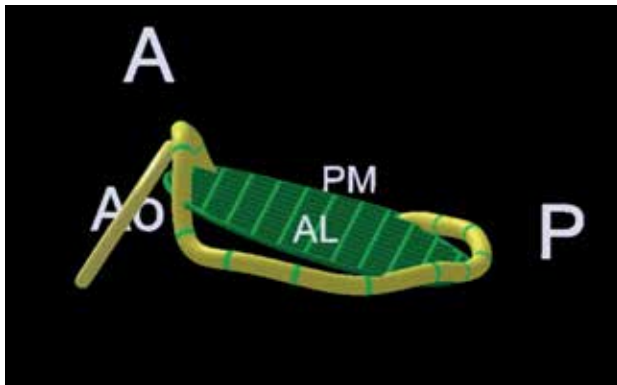
*n τιμή του p για την ANOVA μιας κατεύθυνσης μεταξύ των τριών ομάδων, † P<0.05 της post-hoc ανάλυσης για τη διαφορά από τους μάρτυρες,

‡ P<0.05 της post-hoc ανάλυσης για τη διαφορά μεταξύ των Ομάδων I και II. LVOT: left ventricular outflow tract, χώρος εξόδου αριστερής κοιλίας. E: κύμα πρώιμης διαστολικής πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, e': κύμα της ιστικής ταχύτητας του πλάγιου μιτροειδικού δακτυλίου κατά την πρώιμη διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας

ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ



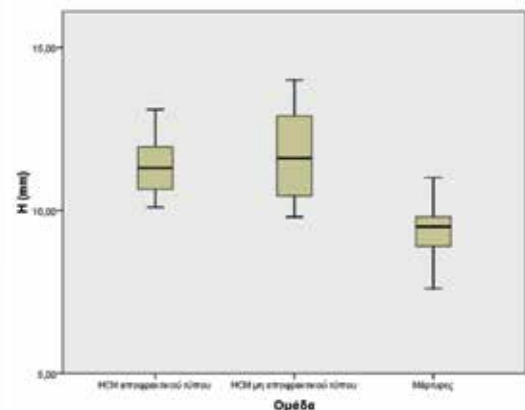
Εικόνα 4: Μοντέλο του μιτροειδικού δακτυλίου στο τέλος της συστολής. Με την πράσινη γραμμή αριστερά φαίνεται η προσθιοπίσθια διάμετρος και δεξιά η κάθετη σε αυτήν ή εγκάρσια διάμετρος, που ενώνει το προσθιοπλάγιο με το έσω-οπίσθιο τμήμα του δακτυλίου. Αο: αορτή, A: anterior, πρόσθιο, P: posterior, οπίσθιο, AL: anterolateral, προσθιοπλάγιο, PM: posteromedial, εσω-οπίσθιο τμήμα του μιτροειδικού δακτυλίου



Εικόνα 5: Η επιφάνεια του μιτροειδικού δακτυλίου στο επίπεδο προβολής του, όπως μετράται με το λογισμικό ποσοτικοποίησης. Αο: αορτή, A: anterior, πρόσθιο, P: posterior, οπίσθιο, AL: anterolateral, προσθιοπλάγιο, PM: posteromedial, εσω-οπίσθιο τμήμα του μιτροειδικού δακτυλίου

τους μάρτυρες δεν είχε πάχυνση των γλωκίνων. Το μήκος και των δύο γλωκίνων ήταν σημαντικά αυξημένο στις Ομάδες I και II σε σχέση με την III (32.9 ± 2.5 mm vs 32.3 ± 3.5 mm vs 27.4 ± 2.8 mm, $p < 0.001$ για την πρόσθια γλωκίνα και 19.2 ± 2 mm vs 17.6 ± 3.6 mm vs 14.6 ± 1.6 mm, $p < 0.001$ για την οπίσθια γλωκίνα). Μεταξύ των Ομάδων I και II δεν παρατηρήθηκε διαφορά ως προς το μήκος των γλωκίνων ($p = 0.08$ για την πρόσθια και $p = 0.2$ για την οπίσθια γλωκίνα) (εικ. 9,10,11). Ο λόγος του μήκους της πρόσθιας γλωκίνας προς τη διάμετρο του LVOT στην τελου συστολή ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στις Ομάδες I και II σε σχέση με την III (1.9 ± 0.1 vs 1.7 ± 0.3 vs 1.3 ± 0.1 , $p < 0.001$) και επιπλέον στους ασθενείς της Ομάδας I σε σχέση με την II ($p < 0.05$).

Το μήκος της πρόσθιας γλωκίνας στο επίπεδο προβολής δεν διέφερε μεταξύ των τριών ομάδων (28.1 ± 4.7 mm vs 28.9 ± 4.6 mm vs 26.8 ± 5.7 mm,

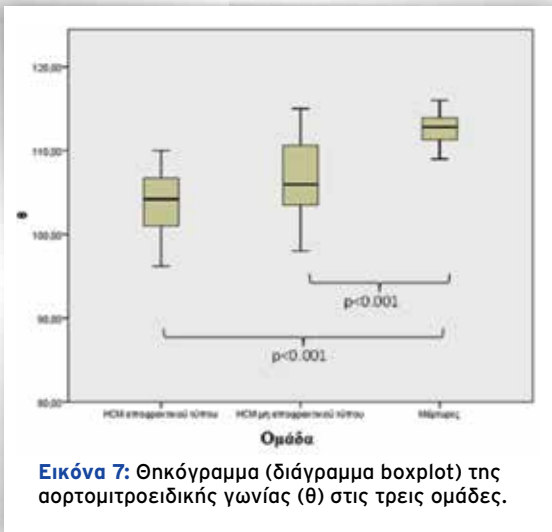


Εικόνα 6: Θηκόγραμμα (διάγραμμα boxplot) του ύψους του μιτροειδικού δακτυλίου (H) στις τρεις ομάδες.

Πίνακας 3: Μετρήσεις του μιτροειδικού δακτυλίου με το διοισοφαγικό υπερηχογράφημα στις τρεις Ομάδες.

	Ομάδα I αποφρακτικός τύπος	Ομάδα II μη αποφρακτικός τύπος	Ομάδα III υγιείς μάρτυρες	p*
Μετρήσεις μιτροειδικού δακτυλίου				
Προσθιοπίσθια διάμετρος, mm	$39.4 \pm 5.8\ddagger$	37.4 ± 5.4	34.5 ± 6	<0.05
Εγκάρσια διάμετρος, mm	39.6 ± 5.7	38.5 ± 4.4	37.8 ± 5.3	0.6
Ύψος δακτυλίου, mm	$11.6 \pm 1.3\ddagger$	$11.6 \pm 2\ddagger$	9.3 ± 1.1	<0.001
Περίμετρος δακτυλίου στο επίπεδο προβολής, mm	$139.9 \pm 17.7\ddagger$	133.3 ± 12.8	124.3 ± 17.1	<0.05
Επιφάνεια δακτυλίου στο επίπεδο προβολής, mm ²	1273 ± 366	1155 ± 264	1052 ± 299	0.08
Αορτομιτροειδική γωνία, °	$104.6 \pm 6.7\ddagger$	$107.6 \pm 8.5\ddagger$	112.9 ± 3.2	<0.001

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή \pm σταθερά απόκλισης (Standard Deviation, SD). * η τιμή του p για την ANOVA μιας κατεύθυνσης μεταξύ των τριών ομάδων, † $P < 0.05$ της post-hoc ανάλυσης για τη διαφορά από τους μάρτυρες, ‡ $P < 0.05$ της post-hoc ανάλυσης για τη διαφορά μεταξύ των Ομάδων I και II.



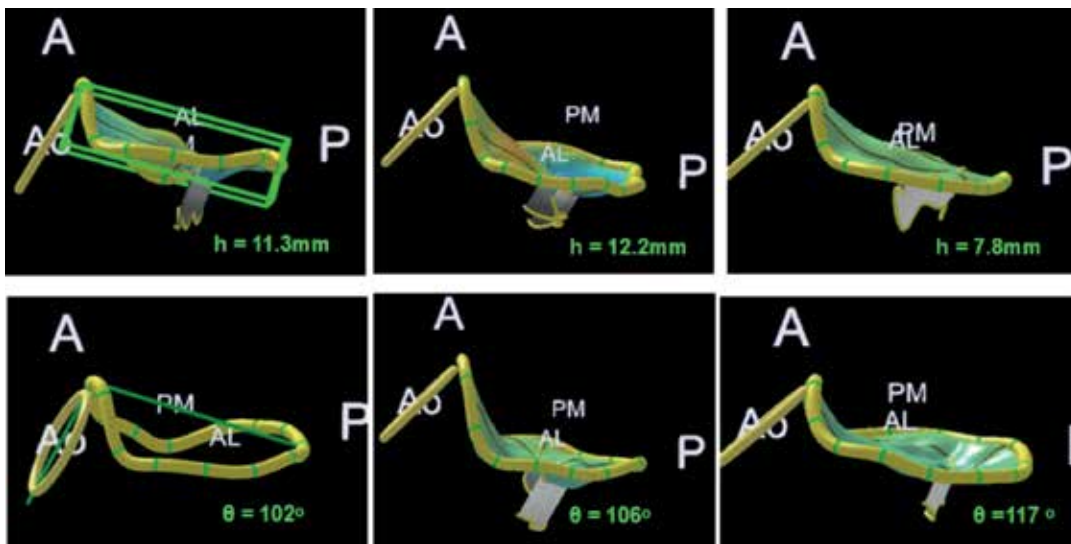
Εικόνα 7: Θηκόγραμμα (διάγραμμα boxplot) της αορτομιτροειδικής γωνίας (θ) στις τρεις ομάδες.

$p=0.3$), ενώ το μήκος της οπίσθιας γλωκίνας στο επίπεδο προβολής ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς με απόφραξη σε σχέση με τις Ομάδες II και III (17 ± 3.4 mm vs 13.9 ± 3.5 mm vs 12.3 ± 5.6 mm, $p<0.01$). Αντίστοιχα ο λόγος του μήκους της πρόσθιας προς την οπίσθια γλωκίνα στο επίπεδο προβολής ήταν μικρότερος στους ασθενείς της Ομάδας I σε σχέση με τις Ομάδες II και III (1.7 ± 0.4 vs 2.2 ± 0.7 vs 2.4 ± 0.7 , $p<0.01$) (εικ.12). Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων αναφορικά με το μήκος της γραμμής σύγκλισης των δύο γλωκίνων ($26.4 \pm$

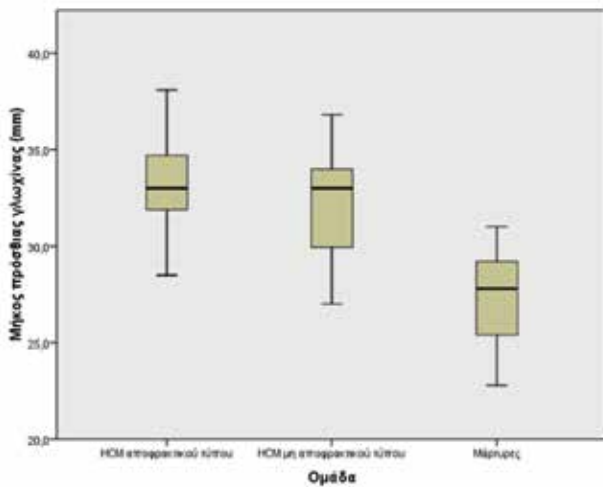
7.7 mm vs 26.8 ± 4.9 mm vs 28.3 ± 6.7 mm, $p=0.6$).

Η επιφάνεια της πρόσθιας γλωκίνας στο επίπεδο προβολής δεν μετρήθηκε διαφορετική μεταξύ των τριών ομάδων (907.4 ± 262.6 mm² vs 862.4 ± 187.6 mm² vs 788.9 ± 298.4 mm², $p=0.3$), ενώ η επιφάνεια της οπίσθιας γλωκίνας στο επίπεδο προβολής ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με απόφραξη σε σχέση με τα άτομα των Ομάδων II και III (683.4 ± 263.9 mm² vs 529.6 ± 151.6 mm² vs 432.8 ± 149 mm², $p<0.001$) (εικ.13). Αντίστοιχα ο λόγος της επιφάνειας της πρόσθιας προς την οπίσθια γλωκίνα στο επίπεδο προβολής ήταν μικρότερος στους ασθενείς της Ομάδας I σε σχέση με τις Ομάδες II και III με το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό για τη σύγκριση μόνο με την Ομάδα III (1.4 ± 0.4 vs 1.9 ± 0.6 , $p<0.01$) κι όχι με την Ομάδα II (1.4 ± 0.4 vs 1.7 ± 0.4 , $p=0.1$)

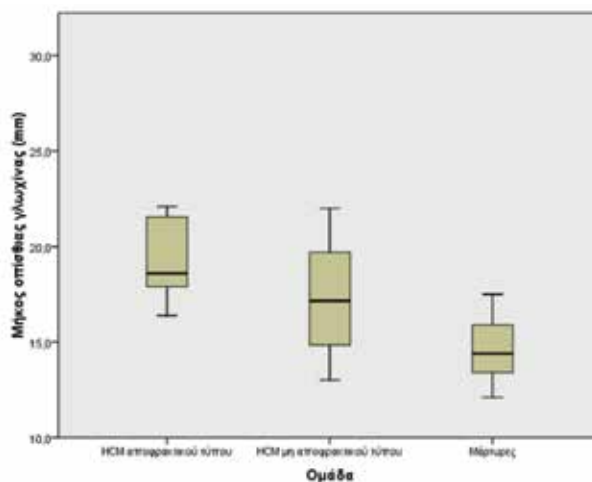
Το ύψος της ζώνης των γλωκίνων που προβάλλει εντός της αριστερής κοιλίας (tenting) κατά την τελο-συστολή ήταν μεγαλύτερο στην Ομάδα I σε σχέση με τις Ομάδες II και III (6.4 ± 2.2 mm vs 4.7 ± 2.8 mm vs 3.4 ± 1.9 mm, $p<0.01$) (εικ.12), ενώ αναφορικά με τον όγκο της ζώνης αυτής (tenting) παρατηρήθηκε διαφορά μόνο μεταξύ των Ομάδων I και III με την Ομάδα I να έχει μεγαλύτερους όγκους (1.4 ± 1.3 mm³ vs 0.6 ± 0.5 mm³, $p<0.05$). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων στο ύψος και τον όγκο της ζώνης πρόπτωσης εντός του αριστε-



Εικόνα 8: Το μοντέλο της μιτροειδούς βαλβίδας στο τέλος της συστολής δύο ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποφρακτικού τύπου (αριστερά), μη αποφρακτικού (στη μέση) και δύο υγιών μαρτύρων (δεξιά). Πάνω σειρά: Το πράσινο πλαίσιο δείχνει το ύψος του δακτυλίου (h), που είναι μεγαλύτερο στους ασθενείς με τη μυοκαρδιοπάθεια τόσο με απόφραξη όσο και χωρίς. Κάτω σειρά: Η πράσινη γραμμή δείχνει την αορτομιτροειδική γωνία (θ) που είναι λιγότερο αμβλεία/ μικρότερη στους ασθενείς με τη μυοκαρδιοπάθεια με ή χωρίς απόφραξη. Αο: αορτή, A: anterior, πρόσθιο, P: posterior, οπίσθιο, AL: anterolateral, προσθιοπλάγιο, PM: posteromedial, εσω-οπίσθιο τμήμα του μιτροειδικού δακτυλίου



Εικόνα 9: Θηκόγραμμα (διάγραμμα boxplot) του μήκους της πρόσθιας γλωχίνιας στις τρεις ομάδες.



Εικόνα 10: Θηκόγραμμα (διάγραμμα boxplot) του μήκους της οπίσθιας γλωχίνιας στις τρεις ομάδες.

ρού κόλπου (3.1 ± 1.7 mm vs 2.9 ± 1.6 mm vs 3.1 ± 3 mm, $p=0.9$ για το ύψος και 0.6 ± 0.5 mm³ vs 0.7 ± 0.7 mm³ vs 0.9 ± 2.2 mm³, $p=0.6$ για τον όγκο της ζώνης πρόπτωσης).

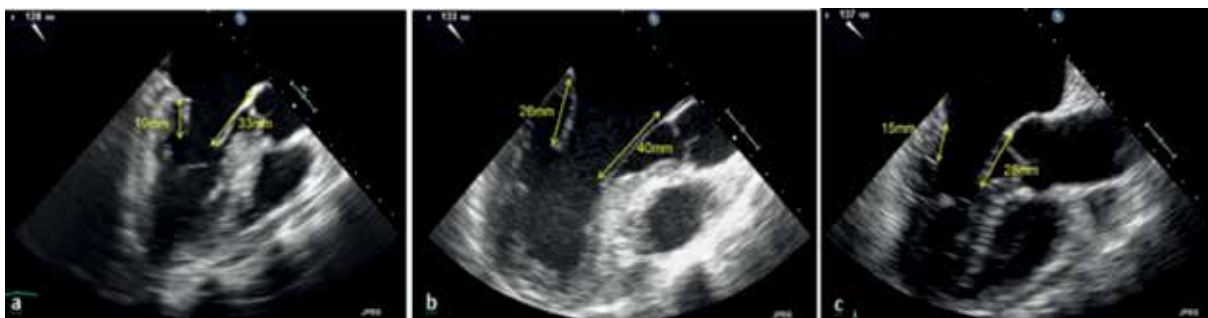
Η γωνία της πρόσθιας γλωχίνιας (εικ.15a) είχε την τάση να είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς των Ομάδων I και II σε σχέση με τους μάρτυρες αλλά το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό ($24.1 \pm 6.9^\circ$ vs $23.1 \pm 9.6^\circ$ vs $19.1 \pm 6^\circ$, $p=0.07$). Η γωνία της οπίσθιας γλωχίνιας (εικ. 15b) και η non-planar γωνία των γλωχίνων (εικ. 15c) δεν διέφεραν μεταξύ των τριών Ομάδων ($35.8 \pm 5^\circ$ vs $33.9 \pm 10.1^\circ$ vs $33.4 \pm 8.4^\circ$, $p=0.6$ για την οπίσθια γλωχίνα και $120.1 \pm 9.7^\circ$ vs $124.4 \pm 17.1^\circ$ vs $127.5 \pm 11.1^\circ$, $p=0.3$ για την non-planar γωνία).

Επαναληψιμότητα 3D μετρήσεων

Για όλες τις παραμέτρους της μιτροειδούς βαλβίδας ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης (intraclass correlation coefficient) για τη μεταβλητότητα μεταξύ των ανεξάρτητων παρατηρητών κυμάνθηκε μεταξύ 0.92 και 0.98, ενώ ο συντελεστής ενδοταξικής συσχέτισης για τη μεταβλητότητα μεταξύ του ίδιου παρατηρητή μεταξύ 0.94 και 0.99.

Συζήτηση

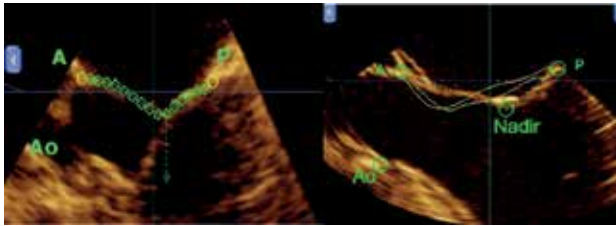
Η μελέτη αυτή, που για πρώτη φορά εξετάζει τη μιτροειδή βαλβίδα ασθενών με HCM με το 3D TEE, καταδεικνύει ότι η μιτροειδής βαλβίδα στους ασθενείς αυτούς είτε με είτε χωρίς απόφραξη στο LVOT παρουσιάζει μερικά κοινά χαρακτηριστικά, τα οποία τη διακρίνουν από τη φυσιολογική βαλβίδα, όπως υψηλότερο δακτύλιο, λιγότερο αμβλεία αορτομιτροειδική γωνία και μακρύτερες γλωχίνες. Επιπλέον, η πρόσθια μετατόπιση της γραμμής σύγκλισης των γλωχίνων στους ασθενείς με απόφραξη σε συνδυα-



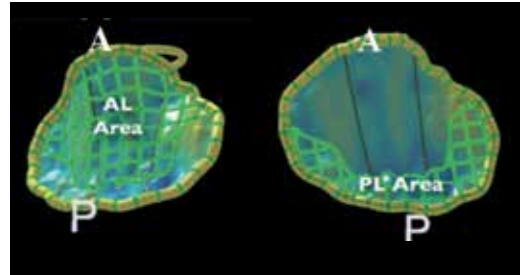
Εικόνα 11: Μετρήσεις της πρόσθιας και της οπίσθιας γλωχίνιας της μιτροειδούς βαλβίδας κατά τη διαστολή στη μεσοοισοφαγική λήψη τριών κοιλοτήτων. Οι γλωχίνες στους ασθενείς με HCM αποφρακτικού τύπου (a) και σε εκείνους χωρίς απόφραξη στο LVOT (b) είναι μακρύτερες σε σχέση με τις αντίστοιχες των υγιών μαρτύρων (c).

σμό με το μεγαλύτερο ύψος της προβολής των γλωχίνων στην αριστερή κοιλία στη συστολή (tenting) και τον αυξημένο λόγο της πρόσθιας γλωχίνας προς τη διάμετρο του LVOT φαίνεται να αλληλεπιδρούν

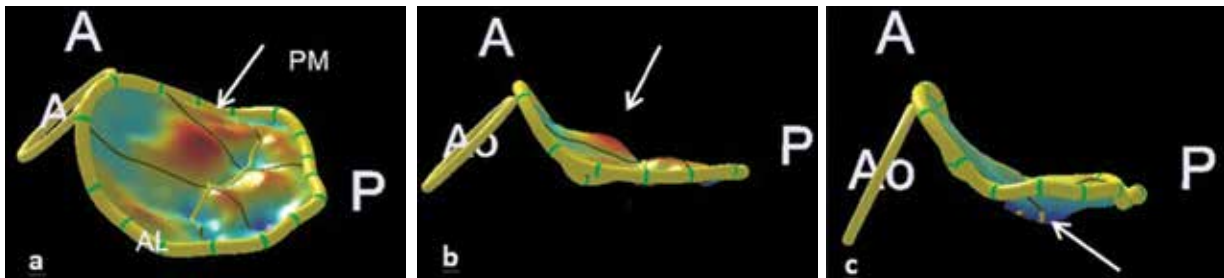
μεταξύ τους και να συμβάλλουν στην συστολική έλξη της πρόσθιας γλωχίνας προς το μεσοκοιλιακό διάφραγμα, που προκαλεί την απόφραξη στο LVOT.



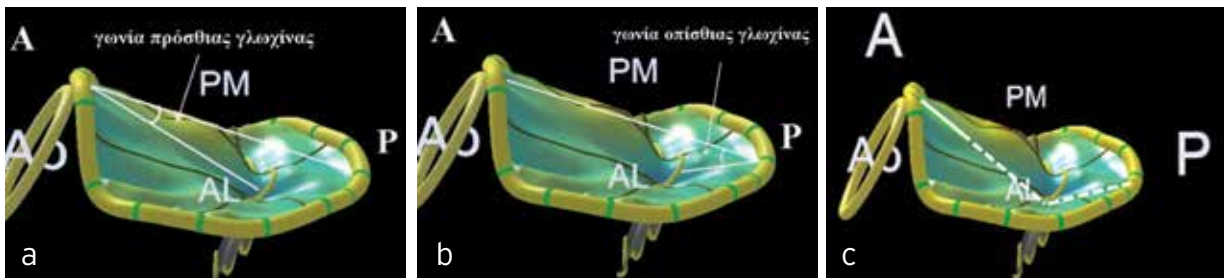
Εικόνα 12: Η μιτροειδής βαλβίδα κατά την τελοσυστολή δύο ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (α) με απόφραξη και (β) χωρίς απόφραξη. Στον ασθενή με απόφραξη η γραμμή σύγκλισης των γλωχίνων είναι μετατοπισμένη προς τα εμπρός και το ύψος της ζώνης προβολής των γλωχίνων εντός της αριστερής κοιλίας (tenting) είναι μεγαλύτερο συγκριτικά με τον ασθενή χωρίς απόφραξη.
Ao: αορτή, A: anterior, πρόσθιο, P: posterior, οπίσθιο τμήμα του μιτροειδικού δακτυλίου



Εικόνα 13: Μοντέλο μιτροειδούς βαλβίδας. Με το πράσινο πλέγμα σημαίνεται η μετρούμενη επιφάνεια της πρόσθιας (α) και της οπίσθιας (β) γλωχίνας. AL: anterior leaflet, πρόσθια γλωχίνα, PL: posterior leaflet, οπίσθια γλωχίνα, A: anterior, πρόσθια, P: posterior, οπίσθια επιφάνεια του δακτυλίου.



Εικόνα 14. Μοντέλο μιτροειδούς βαλβίδας ασθενούς με HCM χωρίς απόφραξη (α και β) και με απόφραξη (c). Το βέλος δείχνει τη ζώνη της πρόπτωσης με καφέ χρώμα στις εικόνες α και β και τη ζώνη της προβολής εντός της αριστερής κοιλίας (tenting) με μπλε χρώμα στην εικόνα c. Ao: αορτή, A: anterior, πρόσθιο, P: posterior, οπίσθιο, AL: anterolateral, προσθιοπλάγιο, PM: posteromedial, εσω-οπίσθιο τμήμα του μιτροειδικού δακτυλίου



Εικόνα 15: Μοντέλο μιτροειδούς βαλβίδας ασθενούς με HCM και απόφραξη, στο οποίο φαίνονται οι γωνίες των γλωχίνων: η γωνία της πρόσθιας γλωχίνας στην εικ. (α), της οπίσθιας στην εικ. (β) και η non-planar γωνία των γλωχίνων στην εικ. (c). Ao: αορτή, A: anterior, πρόσθιο, P: posterior, οπίσθιο, AL: anterolateral, προσθιοπλάγιο, PM: posteromedial, εσω-οπίσθιο τμήμα του μιτροειδικού δακτυλίου

Πίνακας 4: Μετρήσεις των μιτροειδικών γλωχίνων με το διοισοφαγικό υπερηχογράφημα στις τρεις Ομάδες.

	Ομάδα I αποφρακτικός τύπος	Ομάδα II μη αποφρακτικός τύπος	Ομάδα III υγιείς μάρτυρες	p*
Μετρήσεις μιτροειδικών γλωχίνων				
Ινώδης πάχυνση, n (%)	11 (52)	11 (30)	0	0.2†
Μήκη, mm				
Πρόσθια γλωχίνα	32.9 ± 2.5‡	32.3 ± 3.5‡	27.4 ± 2.8	<0.001
Πρόσθια γλωχίνα /διάμετρο LVOT	1.9 ± 0.1‡§	1.7 ± 0.3‡	1.3 ± 0.1	<0.001
Πρόσθια γλωχίνα στο επίπεδο προβολής	28.1 ± 4.7	28.9 ± 4.6	26.8 ± 5.7	0.3
Οπίσθια γλωχίνα	19.2 ± 2‡	17.6 ± 3.6‡	14.6 ± 1.6	<0.001
Οπίσθια γλωχίνα στο επίπεδο προβολής	17 ± 3.4‡§	13.9 ± 3.5	12.3 ± 5.6	<0.01
Πρόσθια / οπίσθια γλωχίνα στο επίπεδο προβολής	1.7 ± 0.4‡§	2.2 ± 0.7	2.4 ± 0.7	<0.01
Γραμμή σύγκλισης (coarctation) στο επίπεδο προβολής	26.4 ± 7.7	26.8 ± 4.9	28.3 ± 6.7	0.6
Επιφάνειες, mm²				
Πρόσθια γλωχίνα στο επίπεδο προβολής	907 ± 263	862 ± 188	789 ± 298	0.3
Οπίσθια γλωχίνα στο επίπεδο προβολής	683 ± 264‡§	530 ± 152‡	433 ± 149	<0.001
Πρόσθια / οπίσθια γλωχίνα στο επίπεδο προβολής	1.4 ± 0.4‡	1.7 ± 0.4	1.9 ± 0.6	<0.01
Γωνίες, °				
Γωνία πρόσθιας γλωχίνας	24.1 ± 6.9	23.1 ± 9.6	19.1 ± 6	0.07
Γωνία οπίσθιας γλωχίνας	35.8 ± 5	33.9 ± 10.1	33.4 ± 8.4	0.6
Non-planar γωνία των γλωχίνων	120.1 ± 9.7	124.4 ± 17.1	127.5 ± 11.1	0.3
Παράμετροι της ζώνης προβολής εντός της αριστερής κοιλίας (tenting)				
Ύψος, mm	6.4 ± 2.2‡§	4.7 ± 2.8	3.4 ± 1.9	<0.01
Όγκος, mm ³	1.4 ± 1.3‡	1 ± 1.1	0.6 ± 0.5	<0.05
Παράμετροι της ζώνης πρόπτωσης εντός του αριστερού κόλπου				
Ύψος, mm	3.1 ± 1.7	2.9 ± 1.6	3.1 ± 3	0.9
Όγκος, mm ³	0.6 ± 0.5	0.7 ± 0.7	0.9 ± 2.2	0.6

LVOT: χώρος εξόδου αριστερής κοιλίας. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλισης (Standard Deviation, SD). Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται ως πλήθος μετρήσεων (%). *η τιμή του p για την ANOVA μιας κατεύθυνσης μεταξύ των τριών ομάδων. † χ^2 test μεταξύ των ομάδων I και II, ‡ P<0.05 της post-hoc ανάλυσης για τη διαφορά από τους μάρτυρες, § P<0.05 της post-hoc ανάλυσης για τη διαφορά μεταξύ των Ομάδων I και II

ΑΝΑΤΟΜΙΑ

Δακτύλιος

Τα δεδομένα αυτής της μελέτης δείχνουν in vivo ότι το ύψος του μιτροειδικού δακτυλίου είναι σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς με HCM ανεξαρτήτως της παρουσίας απόφραξης ή όχι. Στη μελέτη μας παρουσιάζεται για πρώτη φορά ότι ακόμη και οι ασθενείς χωρίς απόφραξη έχουν υψηλότερο δακτύλιο. Σημαντικά υψηλότερος μιτροειδής δακτύλιος σε ασθενείς με HCM με απόφραξη σε σύγκριση με μάρτυρες έχει επίσης αναφερθεί από τους Kim κ.ά.¹¹ σε μελέτη με το 3D διαθωρακικό υπερηχογράφημα. Το ύψος του δακτυλίου εντούτοις στην ίδια μελέτη σε ασθενείς χωρίς απόφραξη ήταν υψηλότερο σε σύγκριση με τους μάρτυρες, αλλά με μη σημαντικό τρόπο. Μία πιθανή εξήγηση του τελευταίου θα μπορούσε να είναι το μικρότερο μέγεθος του δείγματος στη μελέτη των Kim κ.ά.

Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζεται για πρώτη

φορά ότι η αορτομιτροειδική γωνία στους ασθενείς με HCM και στις δύο ομάδες, αποφρακτική και μη αποφρακτική, είναι σημαντικά λιγότερο αμβλεία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην αορτομιτροειδική γωνία μεταξύ ασθενών με και χωρίς απόφραξη. Δεν υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με τη γωνία αυτή στους ασθενείς με HCM. Μια διαφορετική γωνία, συγκεκριμένα η γωνία που σχηματίζεται μεταξύ αορτικής ρίζας και αριστερής κοιλίας, μετρήθηκε σε ασθενείς με HCM από τους Kwon κ.ά.¹² και συγκρίθηκε με υγιή άτομα χρησιμοποιώντας τη CMR και το doppler. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι στους ασθενείς η γωνία μεταξύ της αορτικής ρίζας και της αριστερής κοιλίας ήταν πιο απότομη.

Ακόμη, ο δακτύλιος σε ασθενείς με αποφρακτική HCM χαρακτηρίζεται από σημαντικά μεγαλύτερη προσθιοπίσθια διάμετρο και περιφέρεια στο επίπεδο προβολής σε σύγκριση με τη φυσιολογική

βαλβίδα, ενώ η επιφάνεια στο επίπεδο προβολής δεν είναι σημαντικά μεγαλύτερη. Τα δεδομένα υπέρ ενός μεγαλύτερου δακτυλίου σε ασθενείς με αποφρακτική HCM έχουν επίσης δημοσιευθεί από τους Kim κ.ά.,¹¹ ενώ in vitro μελέτες της βαλβίδας σε νεκροτομικό ή σε χειρουργικά εξαιρεθέν υλικό δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά στην επιφάνεια μεταξύ της φυσιολογικής βαλβίδας και αυτής των ασθενών με HCM.¹ Αυτό δικαιολογείται πιθανότατα από το γεγονός ότι η παρούσα μελέτη, όπως και των Kim κ.ά., είναι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παλλόμενη καρδιά, αναλύοντας τον δακτύλιο κατά τη συστολή, ενώ in vitro η βαλβίδα βρίσκεται εκτός λειτουργίας, αφού έχει εξαιρεθεί και μελετάται στο εργαστήριο.

Γλωχίνες

Το ολικό μήκος της πρόσθιας και της οπίσθιας γλωχίνας μετρούμενο στη διαστολή με το 2DTEE ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς με HCM σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου τόσο στους ασθενείς με απόφραξη όσο και σε εκείνους χωρίς. Η επιμήκυνση των γλωχίνων ex vivo είχε παρατηρηθεί ήδη από τη δεκαετία του 1980^{13,14} και μελετήθηκε αργότερα στη ζωντανή καρδιά με την υπερηχοκαρδιογραφία^{5,15,16} και τη CMR.⁴ Το εκτιμώμενο μήκος των γλωχίνων στη μελέτη μας καθώς και στις άλλες μελέτες υπερηχοκαρδιογραφίας,^{5,15,16} ήταν περίπου 4 mm μεγαλύτερο από εκείνο των μελετών ex vivo¹ ή CMR.⁴ Η διαφορά οφείλεται στη διαφορετική μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των γλωχίνων, δηλαδή στην παρούσα και στις υπόλοιπες μελέτες υπερηχοκαρδιογραφίας η αορτομιτροειδική συνέχεια περιλαμβάνεται στη μέτρηση, ενώ στις ex vivo και σε μερικές μελέτες CMR δεν συνυπολογίζεται αυτή η περιοχή.² Ο πλεονάζων αυτός ιστός των επιμηκυνμένων γλωχίνων εισέρχεται στην κοιλότητα της αριστερής κοιλίας πολύ πάνω από το επίπεδο του μιτροειδικού δακτυλίου και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του SAM.

Ενδιαφέρον έχει η φυσική εξέλιξη των διαφόρων χαρακτηριστικών της μιτροειδούς βαλβίδας στην HCM, η οποία βέβαια παραμένει να δισαρτηνιστεί. Αν και η κοιλιακή υπερτροφία μπορεί να μην εμφανιστεί μέχρι την εφηβεία, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι άλλες ανωμαλίες, όπως η επιμήκυνση των μιτροειδικών γλωχίνων, προηγούνται της υπερτροφίας.^{3,4} Το αν τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά της μιτροειδούς βαλβίδας που διέκριναν τους ασθενείς με HCM από την ομάδα ελέγχου είναι παρόντα πριν από την υπερτροφία, θα μπορούσε να αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικής ερευνητικής εργασίας. Αυτές οι ανωμαλίες, εάν αποδειχθεί ότι είναι παρούσες πριν από την υπερτροφία, θα μπορούσαν

να είναι ιδιαίτερα σημαντικές στην περίπτωση που ανιχνεύονταν κατά τη διάρκεια διαλογής νεαρών ατόμων στα οποία το πάχος του τοιχώματος είναι ακόμα φυσιολογικό.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ

Σχεδόν 60 χρόνια από την πρώτη σύγχρονη περιγραφή της HCM η σύνθετη παθοφυσιολογία της απόφραξης στο LVOT εξακολουθεί να αποτελεί πεδίο αντιπαράθεσεων στην ιατρική βιβλιογραφία.^{17,18} Οι πρώτες μελέτες πρότειναν ότι η απόφραξη στο LVOT σχετίζεται με το φαινόμενο Venturi, μια θεωρία που δεν υποστηρίζεται πλέον.^{2,3,13,17} Πιο πρόσφατα, η προσοχή έχει μετατοπιστεί στην πιθανότητα η δύναμη ώθησης της ροής να είναι η κυρίαρχη υδροδυναμική δύναμη που προκαλεί το SAM.^{2,3,17} Σε ασθενείς με αποφρακτική HCM ένα τμήμα των γλωχίνων μετακινείται ελεύθερα με τη ροή του αίματος εντός της αριστερής κοιλίας. Η πρώιμη συστολική ροή προσκρούει στις οπίσθιες επιφάνειες των γλωχίνων και τις ωθεί να πλησιάσουν και να ακουμπήσουν το διάφραγμα προκαλώντας το SAM. Αυτή είναι η θεωρία “leaflet drag”,^{2,3} δηλ. της παράσυρσης των γλωχίνων.

Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζεται ότι οι παράμετροι που διαφοροποιούσαν σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο τον αποφρακτικό τύπο HCM όχι μόνο από την ομάδα ελέγχου αλλά και από τους ασθενείς με τον μη-αποφρακτικό τύπο ήταν οι εξής: ο αυξημένος λόγος του μήκους της πρόσθιας γλωχίνας προς τη διάμετρο του LVOT, η μακρύτερη οπίσθια γλωχίνα και η μεγαλύτερη επιφάνεια της οπίσθιας γλωχίνας στο επίπεδο προβολής, ο μειωμένος λόγος του μήκους της πρόσθιας προς το μήκος της οπίσθιας γλωχίνας στο επίπεδο προβολής και το μεγαλύτερο ύψος προβολής των γλωχίνων εντός της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή (tenting).

Παρόλο που έχει αναφερθεί ότι οι μιτροειδικές γλωχίνες είναι μακρύτερες σε ασθενείς με αποφρακτική HCM από εκείνους με μη αποφρακτική,¹⁹ αυτή η διαφορά δεν υποστηρίζεται από τα δεδομένα της μελέτης μας. Αυτό που βρέθηκε όμως και συμβαδίζει με τη θεωρία “leaflet drag” είναι ο αυξημένος λόγος του μήκους της πρόσθιας γλωχίνας προς τη διάμετρο του LVOT στον αποφρακτικό τύπο. Επίσης το μεγαλύτερο μήκος της οπίσθιας γλωχίνας και ο μικρότερος λόγος του μήκους της πρόσθιας προς το μήκος της οπίσθιας γλωχίνας στο επίπεδο προβολής υποδεικνύουν μια πρόσθια μετατόπιση της γραμμής σύγκλισης στους ασθενείς με απόφραξη, φέρνοντας τη βάση του ελεύθερου άκρου των γλωχίνων πιο κοντά στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα. Τέλος, το μεγαλύτερο ύψος της προβολής των γλωχίνων εντός της αριστερής κοιλίας (tenting) σε

αυτούς τους ασθενείς μειώνει την απόσταση της γραμμής σύγκλισης και του διαφράγματος. Αυτοί οι δύο παράγοντες αλληλεπιδρώντας μεταξύ τους καθιστούν τα ελεύθερα άκρα των γλωχίνων εύαλωτα στη δύναμη ώθησης της ροής φέρνοντας την πρόσθια γλωχίνα σε επαφή με το διάφραγμα στη συστολή.

Η θετική επίδραση της διόρθωσης της απόφραξης στο LVOT στην επιβίωση είναι πλέον αδιαμφισβήτητη.¹⁹ Δεν είναι όμως σαφές το πώς πρέπει να αντιμετωπιστούν τα παθολογικά στοιχεία της μιτροειδούς βαλβίδας. Προς τα ο παρόν είναι γνωστό ότι η κατάλυση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αλκοόλη δεν μπορεί να διορθώσει την απόφραξη σε ασθενείς, στους οποίους οι διαταραχές της βαλβίδας παίζουν σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της απόφραξης. Επομένως δεν αποτελεί την κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση στην περίπτωση αυτή.²⁰ Επιπλέον, αναφορικά με τη χειρουργική προσέγγιση υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις για το αν οι διαταραχές της μιτροειδούς βαλβίδας πρέπει να διορθωθούν χειρουργικά τη στιγμή της μυεκτομής. Αν και σε γενικές γραμμές τα άμεσα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της μεμονωμένης μυεκτομής είναι καλά, μερικοί ασθενείς επανεμφανίζουν αυξημένες ταχύτητες στο LVOT^{2,3,21} ενώ κάποιοι άλλοι οδηγούνται σε χειρότερα αποτελέσματα.¹⁷ Κι από τη στιγμή που δεν έχει διενεργηθεί κάποια κλινική μελέτη που να συγκρίνει τα αποτελέσματα της μυεκτομής με σύγχρονη διόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας με εκείνα της μεμονωμένης μυεκτομής, αυτές οι αποφάσεις βασίζονται στην εκάστοτε κλινική κρίση. Επομένως όσο καλύτερη είναι η γνώση της ανατομίας της μιτροειδούς βαλβίδας στη HCM και της παθοφυσιολογίας του μηχανισμού της απόφραξης στο LVOT, τόσο πιο ακριβείς και αποτελεσματικές θα είναι οι θεραπευτικές αποφάσεις και οι χειρουργικές επεμβάσεις.

Συμπέρασμα

Στην παρούσα ερευνητική εργασία μελετήθηκε για πρώτη φορά η μιτροειδής βαλβίδα ασθενών με HCM με τη 3D διοισοφαγική υπερηχοκαρδιογραφία. Η μιτροειδής βαλβίδα σε ασθενείς με HCM αποφρακτικού και μη αποφρακτικού τύπου παρουσιάζει κάποια κοινά ανατομικά χαρακτηριστικά, όπως μεγαλύτερο ύψος δακτυλίου, μικρότερη αορτομιτροειδική γωνία και μακρύτερες γλωχίνες. Επιπλέον η πρόσθια μετατόπιση της γραμμής σύγκλισης των γλωχίνων στους ασθενείς με απόφραξη σε συνδυασμό με το μεγαλύτερο ύψος της προβολής των γλωχίνων στην αριστερή κοιλία κατά τη συστολή (tenting) και το μεγαλύτερο λόγο του μήκους της

πρόσθιας γλωχίνας προς τη διάμετρο του LVOT φαίνεται να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και να συμβάλουν στη συστολική έλξη της βαλβίδας προς το μεσοκοιλιακό διάφραγμα που προκαλεί την απόφραξη στο LVOT.

Βιβλιογραφία

1. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1992;85(5):1651-60.
2. Sherrid MV, Balaram S, Kim B, Axel L, Swistel DG. The Mitral Valve in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Test in Context. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(15):1846-58.
3. Silbiger JJ. Abnormalities of the Mitral Apparatus in Hypertrophic Cardiomyopathy: Echocardiographic, Pathophysiologic, and Surgical Insights. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(7):622-39.
4. Maron MS, Olivetto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR, et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2011;124(1):40-7.
5. Grigg LE, Wigle ED, Williams WG, Daniel LB, Rakowski H. Transesophageal Doppler echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: clarification of pathophysiology and importance in intraoperative decision making. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(1):42-52.
6. Moro E, ten Cate FJ, Leonard JJ, Hugenholtz PG, Roelandt J. Genesis of systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: an anatomical or dynamic event? *European heart journal*. 1987;8(12):1312-21.
7. Shah PM, Gramiak R, Kramer DH. Ultrasound localization of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*. 1969;40(1):3-11.
8. Garbi M, Monaghan MJ. Quantitative mitral valve anatomy and pathology. *Echo research and practice*. 2015;2(3):R63-72.
9. Valocik G, Kamp O, Visser CA. Three-dimensional echocardiography in mitral valve disease. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2005;6(6):443-54.
10. Grewal J, Mankad S, Freeman WK, Click RL, Suri RM, Abel MD, et al. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in the intraoperative assessment of mitral valve disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):34-41.
11. Kim DH, Handschumacher MD, Levine RA, Choi YS, Kim YJ, Yun SC, et al. In vivo measurement of mitral leaflet surface area and subvalvular geometry in patients with asymmetrical septal hypertrophy: insights into the mechanism of outflow tract obstruction. *Circulation*. 2010;122(13):1298-307.
12. Kwon DH, Smedira NG, Popovic ZB, Lytle BW, Setser RM, Thamilarasan M, et al. Steep left ventricle to aortic root angle and hypertrophic obstructive cardiomyopathy: study of a novel association using three-dimensional multimodality imaging. *Heart*. 2009;95(21):1784-91.

13. Jiang L, Levine RA, King ME, Weyman AE. An integrated mechanism for systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy based on echocardiographic observations. *American heart journal*. 1987;113(3):633-44.
14. He S, Hopmeyer J, Lefebvre XP, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Importance of leaflet elongation in causing systolic anterior motion of the mitral valve. *The Journal of heart valve disease*. 1997;6(2):149-59.
15. Gonzalez Torrecilla E, Garcia Fernandez MA, Bueno H, San Roman D, Moreno MM, Bermejo J, et al. [The mitral valve apparatus in hypertrophic myocardiopathy: observations by transesophageal echocardiography]. 1995;48(8):542-51.
16. Halpern DG, Swistel DG, Po JR, Joshi R, Winson G, Arabadjian M, et al. Echocardiography before and after resect-plicate-release surgical myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(11):1318-28.
17. Cavalcante JL, Barboza JS, Lever HM. Diversity of mitral valve abnormalities in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Progress in cardiovascular diseases*. 2012;54(6):517-22.
18. Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, Braunwald E. The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(3):191-200.
19. Ommen SR, Maron BJ, Olivetto I, Maron MS, Cecchi F, Betocchi S, et al. Long-term effects of surgical septal myectomy on survival in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):470-6.
20. Spirito P, Rossi J, Maron BJ. Alcohol septal ablation: in which patients and why? *Annals of cardiothoracic surgery*. 2017;6(4):369-75.
21. van der Lee C, Kofflard MJ, van Herwerden LA, Vletter WB, ten Cate FJ. Sustained improvement after combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation*. 2003;108(17):2088-92.

Mitral valve assessment in patients with hypertrophic cardiomyopathy using 3D transesophageal echocardiography. How much we still don't know?

Erifili Venieri, Konstantina Aggeli, Aris Anastasakis, Konstantinos Ritsatos, Christodoulos Stefanadis, Dimitrios Tousoulis
1st University Department of Cardiology, General Hospital of Athens Hippokratio

Background: There is growing evidence that the mitral valve (MV) in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) has structural abnormalities.

Aim: To assess the MV in patients with HCM, obstructive and non-obstructive, using Three-Dimensional Transesophageal Echocardiography (3DTEE).

Methods: Complete transthoracic and 3DTEE study focused on the MV was performed in 58 HCM patients and 28 controls. The HCM patients were divided into two groups: Group I included 21 patients with obstruction, while group II 37 patients with the non-obstructive pattern.

Results: In groups I and II compared with the control group the annulus height was larger (11.6 ± 1.3 mm vs 11.6 ± 2 mm vs 9.3 ± 1.1 mm, $p < 0.001$) and the aortomitral angle less obtuse ($104.6 \pm 6.7^\circ$ vs $107.6 \pm 8.5^\circ$ vs $112.9 \pm 3.2^\circ$, $p < 0.001$). Patients in group I compared with group II and the control group had increased ratio of anterior leaflet length to LVOT diameter (1.9 ± 0.1 vs 1.7 ± 0.3 vs 1.3 ± 0.1 , $p < 0.05$), larger posterior leaflet length in projection plane (17 ± 3.4 mm vs 13.9 ± 3.5 mm vs 12.3 ± 5.6 mm, $p < 0.01$), reduced ratio of anterior to posterior leaflet length in projection plane (1.7 ± 0.4 mm vs 2.2 ± 0.7 mm vs 2.4 ± 0.7 mm, $p < 0.05$) and larger tenting height of the leaflets in the LV (6.4 ± 2.2 mm vs 4.7 ± 2.8 mm vs 3.4 ± 1.9 mm, $p < 0.01$).

Conclusion: The MV in patients with obstructive and non-obstructive HCM shares some common anatomic characteristics. Furthermore the MV in patients with obstruction appears to have unique traits that seem to contribute to LVOT obstruction.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, mitral valve, left ventricular outflow tract obstruction, systolic anterior motion, 3D transesophageal echocardiography