

Μη Συμπαγές Μυοκάρδιο: Ένας Ξεχωριστός Φαινότυπος με Γενετική Ετερογένεια; Νεώτερα Δεδομένα

ΠΕΓΚΥ Μ. ΚΩΣΤΑΚΟΥ, ΝΙΚΟΣ Θ. ΚΟΥΡΗΣ,
ΕΛΣΗ Σ. ΤΡΥΦΟΥ, ΔΗΜΗΤΡΗΣ Σ. ΔΑΜΑΣΚΟΣ,
ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ Δ. ΟΛΥΜΠΙΟΣ

Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας
«Θριάσιο», Αθήνα

Οικονομικό Συμφέρον

Δεν υπάρχει κανένα οικονομικό συμφέρον για κανέναν από τους συγγραφείς.

Λέξεις Ευρητηρίου:

Μυοκαρδιοπάθεια, Γενετική, Υπερηχοκαρδιογράφημα, Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς, Κριτήρια

Πέγκυ Μ. Κωστάκου

Καρδιολόγος, MD, PhD

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας «Θριάσιο»
Λεωφόρος Γεννηματά, Μαρούδα, Τ.Κ. 19600
Τηλ: 2132028361
Fax: 2135551243
E-mail: pkostakou@gmail.com

Το Μη Συμπαγές Μυοκάρδιο της Αριστερής Κοιλίας (ΜΣΜΑΚ) έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας τα τελευταία χρόνια από τη στιγμή που η διάγνυσή του, που ετίθετο σε πολύ περιορισμένη βάση, ξέφυγε από τα στενά όρια της παθολογοανατομικής μελέτης και αναγνωρίστηκε ευρέως ως μυοκαρδιοπάθεια.^{1,2} Μάλιστα, ο μεγάλος αριθμός πρόσφατων δημοσιεύσεων αντανακλά το συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον ως προς αυτόν τον εντυπωσιακό φαινότυπο.³ Το ΜΣΜΑΚ αποτελεί μία ανατομική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από προεξέχουσες μυοκαρδιακές δοκιδώσεις και βαθιές εντομές ενδιάμεσα αυτών, οι οποίες εκτείνονται από την κοιλότητα της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) μέχρι τα τοιχώματα αυτής. Όταν η νόσος εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία, συχνά δεν είναι εμφανές κατά πόσον αυτό οφείλεται σε καθυστερημένη διάγνωση ή σε καθυστερημένη εμφάνιση μορφολογικών ανωμαλιών μιας υποκείμενης μυοκαρδιοπάθειας,⁴ μπορεί δε να είναι μεμονωμένο εύρημα ή να συνδέεται με άλλες συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς όπως κυανωτικές καρδιοπάθειες.² Η επίπτωση της νόσου στον πληθυσμό ως μεμονωμένη οντότητα δεν είναι γνωστή, αλλά σε μεγάλες υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες σε παιδιά αναφέρεται ένα ποσοστό από 0,014% έως 1,3%,⁵ όπως επίσης ότι πρόκειται για τη συχνότερη αιτία σταξινόμητης μυοκαρδιοπάθειας.⁶ Επιπρόσθετα, οι Rignatelli και συν⁷ αναγνωρίζουν το ΜΣΜΑΚ ως την τρίτη πιο συχνή πρωτοπαθή μυοκαρδιοπάθεια στα παιδιά, απαντώντας σε ποσοστό 9,5% μεταξύ των μυοκαρδιοπαθειών.⁸ Το ΜΣΜΑΚ παρουσιάζει συχνά οικογενή χαρακτήρα με τουλάχιστον το 25% των συγγενών των πασχόντων να είναι ασυμπτωματικοί, παρουσιάζοντας όμως μεγάλη ποικιλία υπερηχοκαρδιογραφικών ανωμαλιών.

Πρόσφατα, έχει τεθεί και το ερώτημα κατά πόσον οι εξελίξεις των μη επεμβατικών διαγνωστικών μεθόδων οδηγούν σε ακριβέστερη διάγνωση των παθήσεων του μυοκαρδίου ή εάν το ΜΣΜΑΚ "υπερδιαγιγνώσκεται" τελικά, λόγω πολύ ευαίσθητων διαγνωστικών κριτηρίων. Ο σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παρουσιάσει τα τελευταία στοιχεία που αφορούν στα διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια, τις διαπιστώσεις της γενετικής και τις θεραπευτικές εξελίξεις αυτού του μυοκαρδιακού φαινοτύπου με τη γενετική ετερογένεια και να απαντήσει στο ερώτημα του εάν το ΜΣΜΑΚ είναι μία ξεχωριστή μυοκαρδιοπάθεια ή ένας ξεχωριστός φαινότυπος του μυοκαρδίου στα πλαίσια κάποιας διαφορετικής υποκείμενης νόσου.

Μη συμπαγές μυοκάρδιο: Συγγενής ανωμαλία ή επίκτητη;

Η σπογγώδης εμφάνιση του μυοκαρδίου αναγνωρίστηκε πρώτη φορά από τον Grant το 1926, ως μία ποικιλία των συγγενών παθήσεων της καρδιάς.⁹ Όμως η πρώτη περιγραφή ως μία μεμονωμένη, σπάνια ανωμαλία του μυοκαρδίου σε

απουσία άλλης δομικής βλάβης της καρδιάς δημοσιεύτηκε από τον Engberding.¹⁰ Η ομάδα της Ζυρίχης επιβεβαίωσε τα ευρήματα του Engberding και παρουσίασε κλινικές περιπτώσεις περιγράφοντας υπερηχοκαρδιογραφικά, αγγειογραφικά και παθολογοανατομικά ευρήματα.^{11,12} Αυτές οι πρώιμες αναφορές υπογραμμίζουν την παραμονή εμβρυϊκών μυοκαρδιακών δομών που οδηγούν στην εμφάνιση του ΜΣΜΑΚ αλλά είναι οι Chin και συν¹³ που εισήγαγαν τον όρο "μεμονωμένο μη συμπαγές μυοκάρδιο" της ΑΚ και αναγνώρισαν ως παθογενετικό υπόβαθρο της νόσου, την αναστολή της φυσιολογικής διαδικασίας κατά την οποία το μυοκάρδιο γίνεται συμπαγές στη διάρκεια της εμβρυογένεσης.

Το 1996, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας σε ανακοίνωσή του για την ταξινόμηση των μυοκαρδιοπαθειών, δεν αναγνώρισε το ΜΣΜΑΚ ως ξεχωριστή οντότητα αλλά το κατέταξε ως αταξινόμητη μυοκαρδιοπάθεια.¹⁴ Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία αναγνώρισε τις εξελίξεις της γενετικής, όσον αφορά στον τομέα του ΜΣΜΑΚ και το κατέταξε στις πρωτοπαθείς γενετικές μυοκαρδιοπάθειες. Αντίθετα, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία το χαρακτήρισε ως "αταξινόμητη μυοκαρδιοπάθεια" γιατί δε θεώρησε εξακριβωμένο εάν πρόκειται για ξεχωριστή μυοκαρδιοπάθεια ή απλώς για μορφολογικό γνώρισμα που χαρακτηρίζει το φαινότυπο άλλων ξεχωριστών μυοκαρδιοπαθειών.²

Οι εξελικτικές διαδικασίες κατά τη μορφογένεση καταδεικνύουν ότι το ΜΣΜΑΚ αντικατοπτρίζει βλάβη ή αναστολή της φυσιολογικής διαδικασίας συμπαγοποίησης του αναπτυσσόμενου μυοκαρδίου, όπου ουσιαστικά αποτυγχάνει η συνένωση των επικαρδιακών κολποειδών κατά την 5-8η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής.^{15,16} Αυτό όμως έρχεται σε αντιπαράθεση με την άποψη που έχει διατυπωθεί ότι το ΜΣΜΑΚ μπορεί να είναι μία επίκτητη ανωμαλία της καρδιάς.¹⁷ Το επιχείρημα κατά της θεωρίας της εξέλιξης στην εμβρυϊκή ζωή, έχει στηριχθεί σε υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες όπου το ΜΣΜΑΚ δεν είχε διαγνωσθεί στο αρχικό υπερηχοκαρδιογράφημα αλλά σε μεταγενέστερή εξέταση. Ενώ λοιπόν, οι εξελικτικές αλλαγές υποστηρίζουν ισχυρά την υπόθεση ότι το ΜΣΜΑΚ αποτελεί ανωμαλία της πρώιμης μυοκαρδιακής μορφογένεσης κατά την εμβρυϊκή ζωή (ή αποτυχία να ολοκληρωθεί η ωρίμανση του μυοκαρδίου κατά την οποία αυτό γίνεται συμπαγές), πρόσφατες εξελίξεις στη γενετική δείχνουν ότι το ΜΣΜΑΚ μπορεί να εμφανιστεί και μετά τη γέννηση. Κι αυτό ισχυροποιείται από το γεγονός ότι τα μορφολογικά χαρακτηριστικά τόσο της διατατικής όσο και της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας δεν

είναι παρόντα κατά τη γέννηση αλλά εμφανίζονται αργότερα. Από την άλλη, ασθενείς με διατατική μυοκαρδιοπάθεια, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και ΜΣΜΑΚ εμφανίζουν κοινές μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες των σαρκομερίων. Αυτό το γενετικό υπόβαθρο θέτει το ερώτημα και εάν το ΜΣΜΑΚ μπορεί να αναπτυχθεί αργότερα κατά τη διάρκεια της ζωής.

Γενετική

Έχουν περιγραφεί οικογενείς και μη οικογενείς περιπτώσεις του ΜΣΜΑΚ. Στην περίπτωση του μεμονωμένου ΜΣΜΑΚ έχουν ενοχοποιηθεί μεταλλάξεις των ZASP (Z-γραμμής) και των μιτοχονδριακών γονιδίων, όπως του G4.5 (με φυλοσύνδετο τρόπο κληρονομικότητας). Ειδικά το ΜΣΜΑΚ που συνδέεται με συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς, φαίνεται ότι προκύπτει από μεταλλάξεις του γονιδίου της α-ντριστρομπρεβίνης (DTNA) και του παράγοντα μεταγραφής NKX2.5.² Στην πλειοψηφία όμως των περιπτώσεων η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα.¹⁸ Τα γονίδια που εμπλέκονται συνήθως κωδικοποιούν πρωτεΐνες όπως οι βαριές αλυσίδες της β-μυοσίνης (MYH7), η α-καρδιακή ακτίνη (ACTC), η καρδιακή τροπονίνη T (TNNT2), ο τομέας LIM που συνδέεται με την πρωτεΐνη 3 (LDB3), πολλά από τα οποία συνδέονται και με την εμφάνιση κι άλλων μυοκαρδιοπαθειών. Μεταλλάξεις γονιδίων όπως το TNNT2 και της α-ακτίνης-2 (ACTN2) οδηγούν σε μεγάλη ποικιλία όσον αφορά στο φαινότυπο και τη σοβαρότητα των μυοκαρδιοπαθειών, συμπεριλαμβανομένου και του ΜΣΜΑΚ. Είναι εμφανές, ότι η γενετική βάση του ΜΣΜΑΚ παραμένει πολύπλοκη. Η ποικιλία των φαινοτύπων που προκύπτουν από τα γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο αυξάνουν την υπόθεση ότι η φαινοτυπική έκφραση του ΜΣΜΑΚ επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως περιβαλλοντικούς, τροποποιητικά γονίδια ή ολόκληρες γονιδιακές θέσεις.¹⁹

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα των ασθενών με ΜΣΜΑΚ ποικίλλει καθώς οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να εμφανίζονται με αίσθημα παλμών, καρδιακή ανεπάρκεια, θωρακαλγία και σε πιο σπάνιες περιπτώσεις θρομβοεμβολικά επεισόδια,²⁰ ή καρδιακή ανακοπή. Τα συμπτώματα είναι μη ειδικά και εμφα-

νίζονται ως αποτέλεσμα της συστολικής/διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ. Σε μία μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 241 ασθενείς, η δύσπνοια ήταν το πιο συχνό σύμπτωμα (60%), με δεύτερο το αίσθημα παλμών (18%), το προκάρδιο άλγος (15%) και τη συγκοπή/προσυγκοπτικά επεισόδια (9%). Επίσης, πάνω από το 30% των ασθενών παρουσίαζαν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας κλάσης NYHA III-IV κατά τη διάγνωση.²¹ Αυτό που είναι ενδιαφέρον είναι ότι ο μέσος όρος του κλάσματος εξωθήσεως των ασθενών ήταν 36% που υπογραμμίζει την καθυστέρηση της διάγνωσης από την εμφάνιση των συμπτωμάτων. Η θνητότητα δε διέφερε σημαντικά μεταξύ ασθενών με μεμονωμένη μορφή ΜΣΜΑΚ και ασθενών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (Ζετής

επιβίωση 85% έναντι 83%),⁵ γεγονός που δείχνει ότι η δυσλειτουργία της ΑΚ και όχι ο φαινότυπος από μόνος του (ΜΣΜΑΚ) είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας.

Διαγνωστική Προσέλαση

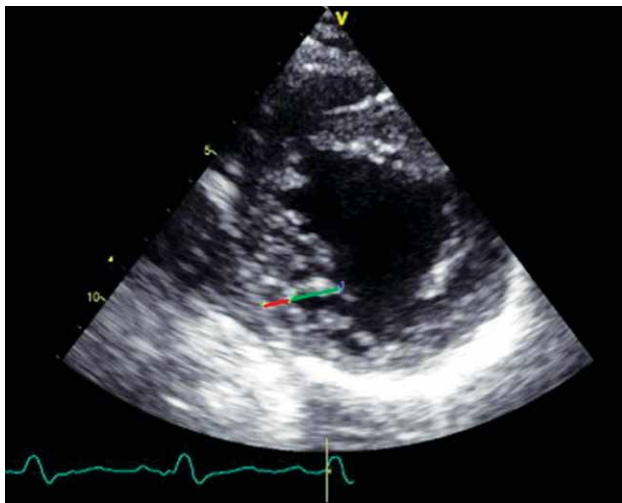
Η έλλειψη συγκεκριμένων ανατομικών και γενετικών χαρακτηριστικών ("gold standard") για τη διάγνωση του ΜΣΜΑΚ έχει οδηγήσει σε διαμάχη όσον αφορά στα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου. Έτσι, σήμερα είναι απαραίτητη μία πολύπλευρη διαγνωστική προσέγγιση που μπορεί να περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα, μαγνητική τομογραφία καρδιάς, "holter" ρυθμού ή και δοκιμασία κόπωσης ειδικά σε περίπτωση αθλητών. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια κορυφής, συνδυασμό υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας κορυφής και ΜΣΜΑΚ, υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια, ενδοκαρδιακή ινδοελάσωση, ανώμαλες τενόντιες χορδές, θρόμβους στην κορυφή της ΑΚ ή παρουσία όγκων. Πρόκληση αποτελεί η διαφορική διάγνωση μεταξύ της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας και του ΜΣΜΑΚ με ήδη διατεταμένη ΑΚ.

ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ (ΗΚΓ)

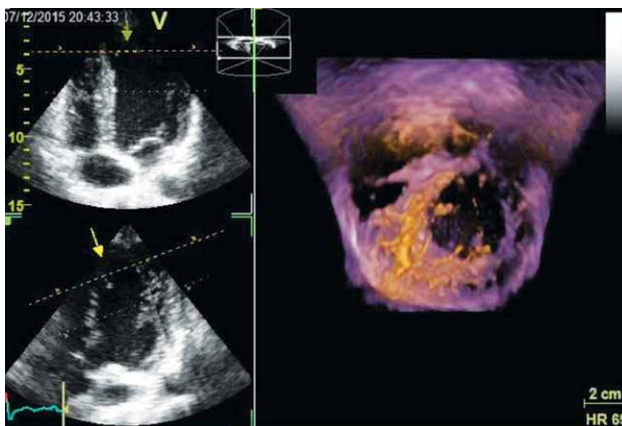
Δεν υπάρχουν ειδικά ΗΚΓφικά ευρήματα που να χαρακτηρίζουν το ΜΣΜΑΚ. Σε παιδιά, υπάρχει μελέτη όπου το 87% αυτών παρουσίαζαν διαταραχές στο ΗΚΓ, με πιο συχνό εύρημα την υπερτροφία της ΑΚ. Άλλα ευρήματα ήταν η κατάσπαση του ST διαστήματος, η αναστροφή των επαρθμάτων T με διαταραχές επαναπόλωσης (ειδικά στις απαγωγές II, III, και V4-V6), όπως και η παράταση των PR και των διορθωμένων QT (QTc) διαστημάτων. Επίσης, στο 13% των περιπτώσεων διαπιστώθηκε βραδυκαρδία κι ένας ασθενής χρειάστηκε βηματοδότη.²²

ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ

Σήμερα χρησιμοποιούνται ευρέως τα διαγνωστικά κριτήρια που προτείνονται από τρεις ομάδες ερευνητών. Οι Chin και συν¹³ έχουν προτείνει ως κριτήριο το πηλίκο X/Y που υπολογίζεται από το βάθος της διεύθυνσης των ενδοκιδωδών εντομών (X) σε σχέση με το πάχος του οπίσθιου τοιχώματος (Y), στο τέλος της διαστολής. Για να τεθεί η διάγνωση του ΜΣΜΑΚ πρέπει το πηλίκο X/Y να είναι $\leq 0,5$. Τα κριτήρια του Jenni όμως είναι αυτά που χρησιμοποιούνται ευρέως και στα οποία καθορίζεται ως κύριο παθογνωμονικό κριτήριο της νόσου το πηλίκο του πάχους του στρώματος του μη συμπαγούς προς το πάχος του στρώματος του συμπαγούς μυοκαρ-



Εικόνα 1. Τομή κατά το βραχύ άξονα πάνω από το επίπεδο των θηλοειδών μυών, όπου εκτιμάται το πάχος του μη συμπαγούς (ΜΣ, πράσινη γραμμή - 17mm) και του συμπαγούς μυοκαρδίου (Σ, κόκκινη γραμμή - 6mm). Ο λόγος ΜΣ/Σ είναι 2,8.



Εικόνα 2. 3D υπερηχοκαρδιογράφημα, που απεικονίζεται ευκρινώς το ΜΣΜΑΚ στο επίπεδο της κορυφής (ΜΣΜΑΚ: Μη Συμπαγές Μυοκάρδιο της Αριστερής Κοιλίας).

δίου, το οποίο πρέπει να είναι > 2 στην τομή κατά τον βραχύ άξονα παραστερνικά, στην τελοσυστολή (Εικόνα 1). Επίσης θα πρέπει, να έχει αποκλειστεί η συνύπαρξη άλλων καρδιακών παθήσεων και οι περιοχές του μη συμπαγούς μυοκαρδίου να εντοπίζονται στο μέσο-πλάγιο, στο μέσο-κατώτερο ή/και στα κορυφαία τοιχώματα της ΑΚ.¹⁵ Οι Stollberger και συν. πρόσθεσαν στα παθολογικά κριτήρια την ύπαρξη τουλάχιστον 3 δοκιδώσεων, οι οποίες έχουν την ίδια προέλευση με αυτή του μυοκαρδίου και κινούνται συγχρόνως με τη συστολή της ΑΚ, με βαθιές εντομές ανάμεσα, με ροή αίματος από την ΑΚ στο colour doppler, που εντοπίζονται κυρίως στα κορυφαία τμήματα (πάνω από την έκφυση των θηλοειδών μυών).⁴

Το μεγαλύτερο αίτιο αμφισβήτησης στις μέρες μας σχετικά με τα διαγνωστικά υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια του ΜΣΜΑΚ, αποτελεί το γεγονός ότι υπάρχουν μελέτες όπου διαπιστώνεται "υπερδιάγνωση" της νόσου, ειδικά όταν ο υπερηχοκαρδιογραφιστής δεν είναι έμπειρος στη διάγνωση του ΜΣΜΑΚ. Οι Kohli και συν. διαπίστωσαν ότι το 23,6% από 199 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα συνήθως χρησιμοποιούμενα κριτήρια για τη διάγνωση του ΜΣΜΑΚ (Chin, Jenni και κατά Stollberger κριτήρια). Επιπρόσθετα, το 8,3% από τα 60 υγιή άτομα που χρησιμοποιήθηκαν για σύγκριση επίσης πληρούσαν κάποια κριτήρια για τη διάγνωση του ΜΣΜΑΚ.²³ Σε άλλη μελέτη, από 154 περιπτώσεις πιθανού ΜΣΜΑΚ με βάση τα ευρέως χρησιμοποιούμενα διαγνωστικά κριτήρια, μόνο σε 105 ασθενείς από αυτούς επιβεβαιώθηκε η διάγνωση, αφού εξετάστηκαν από ειδικό υπερηχοκαρδιογραφιστή.²⁴ Ειδικά σε αθλητές, η "υπερδιάγνωση" είναι πιο συχνή καθώς η υπερτροφία της ΑΡ κοιλίας που συναντάται, συγχέεται ενίοτε λανθασμένα με την εικόνα του ΜΣΜΑΚ.¹⁹

Οι νεώτερες υπερηχογραφικές τεχνικές, όπως η 3D (Εικόνα 2), η "contrast" και η "speckle tracking" υπερηχοκαρδιογραφία, συμβάλλουν σημαντικά στη σωστή διάγνωση του ΜΣΜΑΚ, κυρίως βελτιώνοντας την απεικονιστική αρτιότητα της μεθόδου. Ειδικότερα, η έγχυση ηχοσκιερών παράγοντα (contrast) αφενός μεν επιτρέπει την αποκάλυψη δοκιδώσεων στην κορυφή της ΑΚ, που μπορεί να μην είναι εμφανείς σε φτωχά υπερηχοκαρδιογραφικά παράθυρα,²⁵ αφετέρου δε συμβάλλει στη σωστή εκτίμηση του μεγέθους των δοκιδώσεων και των εντομών (Εικόνα 3). Τέλος, με τη speckle tracking υπερηχοκαρδιογραφία εκτιμάται το strain των υποκείμενων τοιχωμάτων και η στροφική ικανότητα της κορυφής της ΑΚ, ποσοτικοποιώντας τη μειωμένη συστολική πάχυνση και τη στροφική ικανότητα σε ΜΣΜΑΚ, ενώ παράλληλα βοηθά στη διαφορική διάγνωση αυ-

τού από καταστάσεις που απλά εμφανίζουν αυξημένη δοκιδωση των τοιχωμάτων της ΑΚ (πχ αθλητική καρδιά) (Εικόνα 4).

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΡΔΙΑΣ

Λόγω της δυσκολίας μέχρι σήμερα, να περιγράψουμε τα βέλτιστα υπερηχογραφικά κριτήρια για τη διάγνωση του ΜΣΜΑΚ και της ανησυχίας για πιθανή «υπερδιάγνωση» της νόσου, χρησιμοποιούνται κι άλλα απεικονιστικά μέσα προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή όχι η διάγνωση κατά περίπτωση. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση της Μαγνητικής Τομογραφίας (ΜΤ) με τη χρήση σκιαγραφικού παράγοντα, η οποία μπορεί να προσδιορίσει με μεγάλη ακρίβεια την ανατομία των δοκιδώσεων, το πηλίκιο μη συμπαγούς/συμπαγούς μυοκαρδίου και να εκτιμήσει την ίνωση του ίδιου του μυοκαρδίου.²⁶ Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως για τη διάγνωση του ΜΣΜΑΚ με ΜΤ είναι αυτά που έχουν περιγραφεί από τους Petersen και συν.,²⁷ οι οποίοι έδειξαν ότι όταν το πηλίκιο μη συμπαγούς/συμπαγούς μυοκαρδίου είναι >2,3 στη διαστολή, είναι παθολογικό για τη διάγνωση του ΜΣΜΑΚ, με ευαισθησία 86% και ειδικότητα 99% (Εικόνα 5). Επίσης, διαπίστωσαν ότι οι περιοχές του μη συμπαγούς μυοκαρδίου εμφανίζονται κυρίως στα κορυφαία και πλάγια τμήματα. Τέλος, οι Jacquier και συν. πρόσθεσαν άλλο ένα κριτήριο από τη ΜΤ, σύμφωνα με το οποίο όταν η μάζα της ΑΚ που παρουσιάζει δοκιδώσεις ξεπερνά το 20% της συνολικής μάζας της ΑΚ τίθεται η διάγνωση του ΜΣΜΑΚ, με ευαισθησία και ειδικότητα 93,7%.²⁸



Εικόνα 3. Κορυφαία τομή 4 κοιλοτήτων με έγχυση ηχοσκιερών παράγοντα (contrast), που αποκαλύπτει η περιοχή του ΜΣΜΑΚ στην κορυφή και στο μέσο και κορυφαίο πλάγιο τοίχωμα, πάνω από την έκφυση των θηλοειδών μυών.

HOLTER ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΡΥΘΜΟΥ

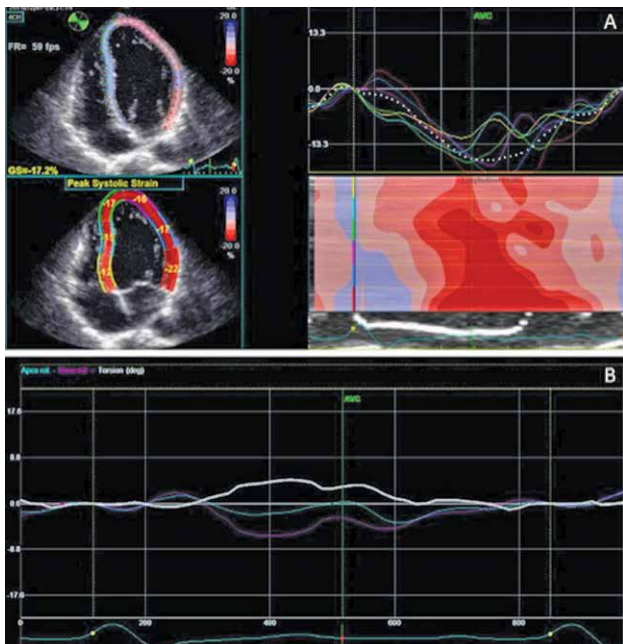
Το "holter" παρακολούθησης ρυθμού μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση αρρυθμιών σε ασθενείς με ΜΣΜΑΚ. Σε μία μεγάλη μελέτη ασθενών με

ΜΣΜΑΚ (n=241) που τοποθετήθηκε "holter" ρυθμού 24ώρου, 33% παρουσίασαν μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, 11% κοιλιακή μαρμαρυγή, 5% εμμένουσα ταχυκαρδία και 5% υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό.²¹ Ειδικά οι αθλητές ή γενικότερα άτομα που υποβάλλονται σε έντονη άσκηση και υπάρχει η διάγνωση ή υποψία ΜΣΜΑΚ θα πρέπει να υποβάλλονται σε κάποια δοκιμασία έντονης άσκησης προκειμένου να αποκλειστεί η ύπαρξη κάποιας αρρυθμίας απειλητικής για τη ζωή.²⁹

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχουν οδηγίες για τη θεραπεία και την αντιμετώπιση γενικότερα του ΜΣΜΑΚ. Οι ασθενείς οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί κι έχουν φυσιολογική συστολική λειτουργία της ΑΚ θα πρέπει να εξετάζονται κάθε 2-3 χρόνια και η πρόγνωση τους είναι συνήθως καλή.³⁰ Οι κλινικές επισκέψεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν ιστορικό, κλινική εξέταση, υπερηχοκαρδιογράφημα, όπως και "holter" ρυθμού 24ώρου για την πιθανή εμφάνιση αρρυθμιών. Οι ασθενείς οι οποίοι είναι ασυμπτωματικοί αλλά παρουσιάζουν επηρεασμένη συστολική και/ή διαστολική λειτουργία θα πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι συμπτωματικοί ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με βάση την κλινική τους εικόνα, ακολουθώντας τις αντίστοιχες οδηγίες. Νευρολογική εκτίμηση μετά τη διάγνωση του ΜΣΜΑΚ θα πρέπει να γίνεται. Φαίνεται, ότι ο βασικός κίνδυνος για θρομβοεμβολικά επεισόδια σε αυτούς τους ασθενείς οφείλεται στη σοβαρότητα της υποκείμενης συστολικής δυσλειτουργίας, την παρουσία κοιλιακής μαρμαρυγής και τυχόντων προηγούμενων θρομβοεμβολικών επεισοδίων, παρά στην ίδια την οντότητα του ΜΣΜΑΚ. Το ποσοστό των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε άτομα με ΜΣΜΑΚ δε φαίνεται να διαφέρει από αυτό των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια στα πλαίσια κάποιας άλλης μυοκαρδιοπάθειας.³⁰ Οπότε, η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς κρίνεται κατά περίπτωση, συνεκτιμώντας τα οφέλη και τους κινδύνους από τη λήψη της.

Εμπεριστατωμένος κλινικός έλεγχος είναι απαραίτητος και για όλους τους συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών με ΜΣΜΑΚ.³¹ Ο έλεγχος εκτός από όλα όσα προαναφέρθηκαν για τους ίδιους τους ασθενείς θα πρέπει να περιλαμβάνει και το γενετικό ιστορικό τουλάχιστον μέχρι 3 γενιές πίσω. Ο ρόλος του γονιδιακού ελέγχου σε επίπεδο ρουτίνας παραμένει αδιευκρίνιστος και επιπλέον παρουσιάζει αυξημένο κόστος εκτός από την περίπτωση που μία συγκεκριμένη μετάλλαξη έχει ήδη ταυτοποιηθεί σε κάποιο συγγενή. Ο έλεγχος της οικογένειας ξεκινά



Εικόνα 4. (Α) Καμπύλες επιμήκους strain από την κορυφαία τομή 4 κοιλιακών σε ασθενή με ΜΣΜΑΚ. Το συνολικό επίμηκες strain είναι ελαττωμένο (-17,2%) και οι τιμές του περιοχικού επιμήκους strain στην κορυφή και στο μέσο – κορυφαίο πλάγιο τοίχωμα είναι επίσης μειωμένες. (Β) Καμπύλες στροφικής λειτουργίας (twist, untwist, torsion) στον ίδιο ασθενή. Φαίνεται ότι ενώ η στροφική λειτουργία της βάσης είναι διατηρημένη (-6,2°, μωβ γραμμή), αυτή της κορυφής είναι σοβαρά επηρεασμένη (-3,6°, πράσινη γραμμή – ΦΤ~15°) και το ολικό torsion είναι ελαττωμένο (<5°, λευκή γραμμή – ΦΤ~20°). (ΦΤ: Φυσιολογικές Τιμές).



Εικόνα 5 Μαγνητική τομογραφία καρδιάς σε ασθενή με ΜΣΜΑΚ. Ο λόγος μη συμπαγούς/συμπαγούς μυοκαρδίου (B/A) είναι > 2,3.

από την παιδική ηλικία, θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 2-3 χρόνια, εκτός πάλι από την περίπτωση που έχει ήδη βρεθεί συγκεκριμένη γονιδιακή μετάλλαξη στο άτομο, οπότε θα πρέπει να ελέγχεται κάθε 1-3 χρόνια.³¹

Είναι τελικά μια ξεχωριστή μυοκαρδιοπάθεια το μη συμπαγές μυοκάρδιο;

Η μορφολογική εμφάνιση του ΜΣΜΑΚ είναι χαρακτηριστική για τους ασθενείς αυτούς και συνιστά μία ξεχωριστή μυοκαρδιοπάθεια. Οι γενετικές ανάλυσεις όμως δεν υποδεικνύουν μία συγκεκριμένη συσχέτιση γονότυπου-φαινότυπου αλλά σημαντική γενετική ετερογένεια. Πράγματι οι ίδιες μεταλλάξεις μπορεί να προκαλέσουν διαφορετικούς φαινότυπους μυοκαρδιοπάθειας και το ΜΣΜΑΚ μπορεί να διαπιστωθεί στα πλαίσια μεταβολικών ή γενετικών νοσημάτων (σύνδρομο Noonan ή σύνδρομο Barth) κι ακόμη να συνδέεται με διάφορες συγγενείς παθήσεις της καρδιάς (ανωμαλία Ebstein, ατρησία της πνευμονικής αρτηρίας, στένωση αορτής, μεσοκοιλιακή επικοινωνία). Είναι γεγονός ότι μία παθογενετική μετάλλαξη στο ίδιο γονίδιο μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετική αναδιάρθρωση των δοκιδώσεων στο μυοκάρδιο ή γενικότερα παθολογική ανάπτυξη του μυοκαρδίου κατά την εμβρυογένεση, προκαλώντας τελικά μυοκαρδιοπάθειες με ποικίλους φαινότυπους. Επομένως, τουλάχιστον για κάποιες μεταλλάξεις, η υπερτροφική, η διατακτική, ή η περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια και το ΜΣΜΑΚ δεν αποτελούν εμφανείς ξεχωριστές κλινικές και παθοφυσιολογικές οντότητες. Είναι χαρακτηριστικό ότι μέσα στην ίδια οικογένεια που ανιχνεύεται η ίδια μετάλλαξη, αυτή εκφράζεται με διαφορετικούς φαινότυπους ανάμεσα στους συγγενείς. Ίσως πάλι να υπάρχουν άγνωστοι ακόμη, πιθανώς περιβαλλοντικοί παράγοντες, που τροποποιούν την τελική κλινική και παθοφυσιολογική εμφάνιση του ΜΣΜΑΚ.³² Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από την περιγραφή επτά διαφορετικών φαινότυπων του ΜΣΜΑΚ με διαφορετική πρόγνωση.³³

Συμπεράσματα και συστάσεις

Οι γνώσεις και η κατανόηση σχετικά με την αιτιολογία, την εμβρυογένεση του μυοκαρδίου, το γενετικό υπόβαθρο, τη διάγνωση και την πρόγνωση του ΜΣΜΑΚ βελτιώνονται διαρκώς. Το ΜΣΜΑΚ με ελάχιστη σύνδεση μεταξύ γονότυπου και φαινότυπου μοιάζει να είναι μία ξεχωριστή μυοκαρδιοπάθεια με

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Κριτήρια για τη διάγνωση του μη συμπαγούς μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας

ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΑ

Chin και συν.¹³

- Το πλάκιο X/Y που υπολογίζεται από το βάθος της διεύθυνσης των ενδοκιδωδών εντομών (X) σε σχέση με την πάχυνση του οπίσθιου τοιχώματος (Y) είναι $\leq 0,5$.
- Ο υπολογισμός γίνεται στην τομή κατά τον βραχύ άξονα παραστερνικά, στο τέλος της διαστολής.

Jenni και συν.¹⁵

- Το πλάκιο του πάχους του στρώματος του μη συμπαγούς μυοκαρδίου προς το πάχος του στρώματος του συμπαγούς μυοκαρδίου είναι > 2 .
- Ο υπολογισμός γίνεται στην τομή κατά τον βραχύ άξονα παραστερνικά, στο τέλος της συστολής.
- Αποκλεισμός συνύπαρξης άλλων παθήσεων της καρδιάς.
- Οι περιοχές του μη συμπαγούς μυοκαρδίου να εντοπίζονται στο μέσο-πλάγιο, στο μέσο-κατώτερο ή στα κορυφαία τοιχώματα της ΑΚ.

Stallberger και συν.⁴

- Η ύπαρξη τουλάχιστον 3 δοκιδώσεων με βαθιές εντομές με ροή αίματος από την ΑΚ από το colour doppler.
- Να εντοπίζονται κυρίως στα κορυφαία τμήματα.
- Να έχουν την ίδια πχονγένεια με αυτή του μυοκαρδίου, κινούμενες συγχρόνως με τη συστολή της ΑΚ.
- Ο υπολογισμός γίνεται στην τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων.

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Petersen και συν.²⁷

- Το πλάκιο του πάχους του στρώματος του μη συμπαγούς μυοκαρδίου προς το πάχος του στρώματος του συμπαγούς μυοκαρδίου είναι $> 2,3$.
- Ο υπολογισμός γίνεται στο τέλος της διαστολής.
- Οι περιοχές του μη συμπαγούς μυοκαρδίου εμφανίζονται κυρίως στα κορυφαία και πλάγια τμήματα.

Jacquier και συν.²⁸

- Η μάζα της ΑΚ που παρουσιάζει δοκιδώσεις ξεπερνά το 20% της συνολικής μάζας της ΑΚ.
- Ο υπολογισμός γίνεται στο τέλος της διαστολής.

γενετική ετερογένεια. Το ερώτημα εάν το ΜΣΜΑΚ όταν εμφανίζεται μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με άλλες παθήσεις (όπως συγγενή νοσήματα της καρδιάς ή γενετικά σύνδρομα) χαρακτηρίζεται από παρόμοιο ή τελείως διαφορετικό μοριακό/γενετικό μηχανισμό, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως. Επίσης, αντικείμενο μελέτης στο παρόν και το μέλλον αποτελεί το εάν τελικά, διαφορετικοί μηχανισμοί (επιγενετική), όπως περιβαλλοντικοί παράγοντες και άγνωστοι ακόμη τροποποιητικοί και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, ευθύνονται για τις διαφορετικές οντότητες που εμφανίζονται στα πλαίσια της νόσου, παρά τη χαρακτηριστική μορφολογική απεικόνιση αυτών.

Ειδικότερα για τους νέους αθλητές, μέχρι να είναι διαθέσιμες περισσότερες κλινικές πληροφορίες, γενικά η συμμετοχή σε αθλήματα ακόμη και πρωταθλητισμός μπορεί να επιτρέπεται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΜΣΜΑΚ και φυσιολογική συστολική λειτουργία, χωρίς σημαντικές κοιλι-ακές ταχυαρρυθμίες (μετά την τοποθέτηση holter

ρυθμού και τη διενέργεια δοκιμασίας κοπώσεως) κι οπωσδήποτε χωρίς προηγούμενο ιστορικό ανεξήγητης συγκοπής.¹⁹

Τέλος, οι κλινικοί Καρδιολόγοι και ιδιαίτερα οι ασχολούμενοι με την Υπερηχοκαρδιογραφία, θα πρέπει να είναι προσεκτικοί στη διάγνωση της νόσου. Μία ολοκληρωμένη διαγνωστική προσέγγιση η οποία θα περιλαμβάνει πολύπλευρη απεικόνιση της καρδιάς, συστηματικό έλεγχο των πρώτου βαθμού συγγενών και εμπειριστατωμένη κλινική και γενετική εκτίμηση από ομάδα ιατρών-γενετιστών είναι απαραίτητη για να θέσει με ασφάλεια τη διάγνωση του ΜΣΜΑΚ, όπως και να διαπιστώσει αν η νόσος αποτελεί μεμονωμένη οντότητα ή φαινοτυπική παραλλαγή άλλης μυοκαρδιοπάθειας, αποτέλεσμα κάποιας γενετικής ανωμαλίας.

Βιβλιογραφία

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008; 29: 270-276.
2. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113: 1807-1816.
3. Lewin M. Left ventricular noncompaction: travelling the road from diagnosis to outcomes. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23: 54-57.
4. Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol* 2002; 90: 899-902.
5. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 2011; 32: 1446-1456.
6. Nugent AW1, Daubeney PE, Chondros P et al; National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation*. 2005; 30: 1332-1338.
7. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation*. 2003; 25: 2672-2678.
8. Μιτάς ΔΖ, Στουγιάννος ΠΝ, Κόσμά ΛΚ, Δανιάς ΠΓ, Πιργάκης ΒΝ. Μη συμπαγές μυοκάρδιο: σύγχρονη θεώρηση, κλινική και απεικονιστική προσέγγιση. *Ελλ Καρδιολ Επιθ*. 2007; 48: 135-142.
9. Grant RT. An unusual anomaly of the coronary vessels in the malformed heart of a child. *Heart*. 1926; 13: 273-283.
10. Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol*. 1984; 53: 1733-1734.
11. Goebel N, Jenni R, Gruntzig AR. Persistierende myocardiiale Sinusoide [Persistent myocardial sinusoids]. *Fortschr Röntgenstr*. 1985; 142: 692-693.
12. Jenni R, Goebel N, Tartini R, Schneider J, Arbenz U, Oelz O. Persisting myocardial sinusoids of both ventricles as an isolated anomaly: echocardiographic, angiographic, and pathologic anatomical findings. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 1986; 9: 127-131.
13. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990; 82: 507-513.
14. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93: 841-842.
15. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86: 666-671.
16. Angelini A, Melacini P, Barbero F, Thiene G. Evolutionary persistence of spongy myocardium in humans. *Circulation* 1999; 99: 2475.
17. Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17: 91-100.
18. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1840-1850.
19. Coris EE, Moran BK, De Cuba R, Farrar T, Curtis AB. Left Ventricular Non-Compaction in Athletes: To Play or Not to Play. *Sports Med*. 2016 Mar 22. [Epub ahead of print]
20. Αλμπάνης Γ, Γράφας Ν, Μέλλιου Α, Καρογιάννης Ν, Κοψίδα Γ. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ως πρώτη εκδήλωση μεμονωμένης μη συμπαγούς μυοκαρδιοπάθειας. *Ελλ Καρδιολ Επιθ*. 2009; 50: 333-338.
21. Bhatia NL1, Tajik AJ, Wilansky S, Steidley DE, Mookadam F. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in adults: a systematic overview. *J Card Fail*. 2011; 17: 771-778.
22. Ergul Y, Nisli K, Varkal MA et al. Electrocardiographic findings at initial diagnosis in children with isolated left ventricular noncompaction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011; 16: 184-191.
23. Kohli SK1, Pantazis AA, Shah JS et al. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J*. 2008; 29: 89-95.
24. Habib G, Charron P, Eicher JC et al; Working Groups 'Heart Failure and Cardiomyopathies' and 'Echocardiography' of the French Society of Cardiology. Isolated left ventricular non-compaction in

- adults: clinical and echocardiographic features in 105 patients. Results from a French registry. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13: 117-185.
25. Lampropoulos KM, Dounis VG, Aggeli C, Iliopoulos TA, Stefanadis C. Contrast echocardiography: contribution to diagnosis of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol.* 2011; 52: 265-272.
 26. Choudhary P, Hsu CJ, Grieve S et al. Improving the diagnosis of LV non-compaction with cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol.* 2015; 181: 430-436.
 27. Petersen SE1, Selvanayagam JB, Wiesmann F et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 101-105.
 28. Jacquier A1, Thuny F, Jop B et al. Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2010; 31: 1098-1104.
 29. Ganga HV, Thompson PD. Sports participation in non-compaction cardiomyopathy: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2014; 48: 1466-1471.
 30. Thavendiranathan P1, Dahiya A, Phelan D, Desai MY, Tang WH. Isolated left ventricular non-compaction controversies in diagnostic criteria, adverse outcomes and management. *Heart.* 2013; 99: 681-689.
 31. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail.* 2009; 15: 83–97.
 32. Luedde M1, Ehlermann P, Weichenhan D et al. Severe familial left ventricular non-compaction cardiomyopathy due to a novel troponin T (TNNT2) mutation. *Cardiovasc Res.* 2010; 86: 452-460.
 33. Towbin JA. Left ventricular noncompaction: a new form of heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010; 6: 453-469.

Non-Compaction Cardiomyopathy; A different phenotype with genetic heterogeneity? Recent evidence and diagnostic criteria

Peggy M. Kostakou, Nikos T. Kouris, Elsi S. Tryfou, Dimitris S. Damaskos, Christoforos D. Olympios
Cardiology Department, General Hospital of Elefsina “Thriassio”

Abstract

Isolated left ventricular non-compaction (LVNC) is a myocardial morphological abnormality characterized by numerous, excessively prominent ventricular trabeculations and deep inter-trabecular recesses communicating with the ventricular cavity. Familial and sporadic forms of LVNC are known to exist and there is significant genetic heterogeneity among the inherited forms. It seems that the variety of phenotypes is associated with several factors (epigenetics) such as environmental, reformative genes or entire genes locus. Recent improvements in cardiovascular imaging have led to an increase in the diagnosis of LVNC imposing the necessity for evidence-based imaging diagnostic criteria with echocardiography or cardiac magnetic resonance. In asymptomatic patients with no other findings of concern there is no need for restriction from sports. Symptomatic patients should be barred from sports participation and followed closely for risk of heart failure, sudden cardiac death and thromboembolism.

KEYWORDS: Non compaction cardiomyopathy, familial form, genes, echocardiography, diagnostic criteria