

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:
ΚΑΡΔΙΟΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**‘Η επίδραση της λεβοσιμενδάνης σε παιδιά με μυοκαρδίτιδα –
μυοκαρδιοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια’**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ
ΚΟΥΡΕΛΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

ΑΘΗΝΑ, ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2019

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Γεωργίου Κουρέλη

Εξεταστική Επιτροπή

- Ιακωβίδου Νικολέττα (Επιβλέπουσα)
- Κουσκούνη Ευαγγελία
- Χαλκιάς Αθανάσιος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε απο την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της/...../.....για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ. Γεωργίου Κουρέλη, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Γεωργίου Κουρέλη με τίτλο «**Η επίδραση της λεβοσιμενδάνης σε παιδιά με μυοκαρδίτιδα – μυοκαρδιοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια**», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Ιακωβίδου Νικολέττα (Επιβλέπουσα) (Υπογραφή) _____
- Κουσκούνη Ευαγγελία (Υπογραφή) _____
- Χαλκιάς Αθανάσιος (Υπογραφή) _____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερος τους υπεύθυνους του παρόντος Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών για την άρτια οργάνωση και διεξαγωγή του.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Καθηγητή Φυσιολογίας κ. Θ. Ξάνθο, τον Επίκουρο Καθηγητή Αναισθησιολογίας κ. Α. Χαλκιά και τον Λέκτορα Ιατρικής κ. Κ. Εκμεκτζόγλου για την υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια του προγράμματος στην εκπόνηση του παρόντος.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω το προσωπικό του Παιδοκαρδιολογικού Τμήματος και της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Παίδων και Συγγενών Καρδιοπαθειών του Ωνασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου για την αμέριστη υποστήριξη στην διεκπεραίωση του παρόντος.

Τέλος θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου προς τον Μέντορά μου David Ellis για τη συνολική του βοήθεια, προσφορά, υποστήριξη και εμπιστοσύνη προς το πρόσωπό μου.

ΑΦΙΕΡΩΣΗ

Στους γονείς μου Ευάγγελο και Μαρία.

Στη σύζυγό μου Δέσποινα.

Στα παιδιά μου Αγγελική, Δήμητρα και Ευάγγελο.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελίδα

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΤΙΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΕΣ

1 ΟΡΙΣΜΟΙ	2
1.1 Μυοκαρδιοπάθειες	2
1.2 Μυοκαρδίτιδες	3
2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	5
2.1 Μυοκαρδιοπάθειες	5
2.1.1 WHO/ISFC 1980	5
2.1.2 WHO/ISFC 1995	5
2.1.3 AHA 2006	6
2.1.4 ESC 2008	8
2.1.5 MOGE(S) 2013	10
2.2 Μυοκαρδίτιδες	11
3 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	16
3.1 Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (DCM)	16
3.2 Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM)	23
3.3 Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια (RCM)	28
3.4 Αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια (AC)	31
3.5 Μη συμπαγές μυοκάρδιο της αριστεράς κοιλίας (LVNC)	35
3.6 Διαταραχές διαύλων ιόντων	38
3.7 Μυοκαρδίτιδα	40
4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ	46
4.1 Μυοκαρδιοπάθειες	46
4.1.1 Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια	46
4.1.2 Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	48
4.1.3 Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια	49
4.1.4 Αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια	50
4.1.5 Μη συμπαγές μυοκάρδιο	51

4.1.6	Διαταραχές διαύλων ιόντων	53
4.2	Μυοκαρδίτιδα	55
5	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	59
5.1	Μυοκαρδιοπάθειες	59
5.1.1	Διατατική μυοκαρδιοπάθεια	59
5.1.2	Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	60
5.1.3	Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια	61
5.1.4	Αρρυθμιόγonos μυοκαρδιοπάθεια	62
5.1.5	Μη συμπαγές μυοκάρδιο	63
5.2	Μυοκαρδίτιδες	65
6	ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	67
6.1	Βασική διαγνωστική προσέγγιση για ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια	67
6.1.1	Ηλεκτροκαρδιογράφημα	67
6.1.2	Υπερηχοκαρδιογράφημα	68
6.1.3	Μαγνητική τομογραφία καρδιάς	70
6.1.4	Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις	71
6.1.4.1	Καρδιακός καθετηριασμός – στεφανιογραφία	71
6.1.4.2	Δοκιμασία κόπωσης – εργοσπιρομετρία	72
6.1.4.3	B – νατριουρητικό πεπτίδιο BNP	72
6.1.4.4	Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος	73
6.1.4.5	Τεχνικές πυρηνικής ιατρικής	73
6.1.4.6	Αξονική τομογραφία καρδιάς	73
6.2	Διαγνωστική προσέγγιση για ασθενείς με μυοκαρδίτιδα	74
6.3	Ο ρόλος της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας	76
6.4	Γενετικός έλεγχος – Οικογενειακή συμβουλευτική	80
7	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	83
7.1	Μυοκαρδιοπάθειες	83
7.1.1	Διατατική μυοκαρδιοπάθεια	83
7.1.2	Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	84
7.1.2.1	Ασυμπτωματικοί ασθενείς	85
7.1.2.2	Συμπτωματικοί ασθενείς – φαρμακευτική αγωγή	85
7.1.2.3	Επεμβατικές μέθοδοι ελάττωσης της LVOTO	87
7.1.2.4	Κολποκοιλιακή – αμφικοιλιακή βηματοδότηση	88
7.1.2.5	Μεταμόσχευση καρδιάς	88

7.1.2.6	Αντιμετώπιση αρρυθμιών και πρόληψη SCD	88
7.1.2.7	Αντιπηκτική αγωγή	90
7.1.3	Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια	90
7.1.4	Αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια	91
7.1.4.1	Διαστρωμάτωση κινδύνου για SCD και πρόληψη	92
7.1.4.2	β-αποκλειστές	93
7.1.4.3	Αντιαρρυθμικά φάρμακα	93
7.1.4.4	Θερμοκαυτηριασμός με ραδιοσυχνότητα	94
7.1.4.5	Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας – μεταμόσχευση	95
7.1.5	Μη συμπαγές μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας	95
7.1.6	Διαταραχές διαύλων ιόντων	96
7.1.6.1	Σύνδρομο παρατεταμένου QT	96
7.1.6.2	Σύνδρομο Brugada	97
7.1.6.3	Κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία	97
7.1.6.4	Σύνδρομο βραχέως QT	98
7.2	Μυοκαρδίτιδα	98
7.2.1	Συμβατική αντιμετώπιση	98
7.2.1.1	Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς	98
7.2.1.2	Αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς	99
7.2.1.3	Αρρυθμίες	99
7.2.1.4	Αποφυγή άσκησης	100
7.2.2	Χορήγηση ειδικής θεραπείας	101
7.2.2.1	Αντιϊική θεραπεία	101
7.2.2.2	Χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης	101
7.2.2.3	Ανοσοπροσρόφηση	102
7.2.2.4	Χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής	102

B Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΒΟΣΙΜΕΝΔΑΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

1	Εισαγωγή	105
2	Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά και μηχανισμός δράσης λεβοσιμενδάνης	106
3	Δεδομένα για την χρήση της λεβοσιμενδάνης σε ενήλικες με καρδιακή ανεπάρκεια	108

4	Δεδομένα για την χρήση της λεβοσιμενδάνης σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη μυοκαρδίτιδας – μυοκαρδιοπάθειας	111
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		
A	ΕΙΣΑΓΩΓΗ, ΣΚΟΠΟΙ ΚΑΙ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ	116
B	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	118
1	Σχεδιασμός μελέτης	118
2	Η διαχείριση των παιδιατρικών ασθενών με μυοκαρδίτιδα – μυοκαρδιοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια	120
2.1	Διενέργεια καρδιακού καθετηριασμού και βιοψίας μυοκαρδίου	120
2.2	Αντιμετώπιση παιδιατρικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη μυοκαρδίτιδας – μυοκαρδιοπάθειας	121
2.3	Η χορήγηση λεβοσιμενδάνης στους παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη μυοκαρδίτιδας – μυοκαρδιοπάθειας	125
3	Στατιστική ανάλυση	124
C	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	125
1	Χαρακτηριστικά ασθενών – Περιγραφή δείγματος	125
2	Αναγνώριση παραγόντων κινδύνου	133
3	Εκτίμηση της επίδρασης της χορήγησης λεβοσιμενδάνης	139
D.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	147
1	Χαρακτηριστικά ασθενών – Περιγραφή δείγματος	147
2	Αναγνώριση παραγόντων κινδύνου	148
3	Εκτίμηση της επίδρασης της χορήγησης λεβοσιμενδάνης	150
E	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ	154
F	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	154
	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	155
	ABSTRACT	156
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	157
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	179

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1 ΟΡΙΣΜΟΙ

1.1 Μυοκαρδιοπάθειες

Οι μυοκαρδιοπάθειες αποτελούν μια ετερογενή ομάδα παθήσεων του καρδιακού μυός. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), το 1980, όρισε τις μυοκαρδιοπάθειες ως *‘παθήσεις του καρδιακού μυός αγνώστου αιτιολογίας’* [1]. Ο ορισμός αυτός δόθηκε προκειμένου να γίνει διάκριση από τις μυοκαρδιακές εκείνες διαταραχές, οι οποίες μπορούσαν να αποδοθούν σε γνωστές αιτίες ή συσχετιζόνταν με διαταραχές άλλων συστημάτων και οι οποίες ορίστηκαν ως *‘ειδικές παθήσεις του καρδιακού μυός’*. Οι διαταραχές της μυοκαρδιακής λειτουργίας που οφείλονταν σε αρτηριακή υπέρταση, πνευμονική υπέρταση, στεφανιαία νόσο, βαλδιβοπάθειες και συγγενείς καρδιοπάθειες δεν συμπεριλήφθησαν στους ανωτέρω ορισμούς.

Το 1995, στην νέα ταξινόμηση του ΠΟΥ (WHO/ISFC), ως μυοκαρδιοπάθειες ορίστηκαν οι *‘παθήσεις του μυοκαρδίου που σχετίζονται με καρδιακή δυσλειτουργία’* [2]. Παράλληλα, γίνεται, εκ νέου, αναφορά στις διαταραχές εκείνες του καρδιακού μυός, οι οποίες οφείλονται σε ειδικές νοσολογικές οντότητες είτε αμιγώς καρδιακές είτε συστηματικές, οι οποίες κατηγοριοποιούνται – ορίζονται ως *‘ειδικές μυοκαρδιοπάθειες’* και περιλαμβάνουν οντότητες όπως η ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, η βαλβιδική μυοκαρδιοπάθεια, η υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια, κ.ά.

Το 2006, η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association, ΑΗΑ) πρότεινε μια πιο σύγχρονη κατάταξη των παθήσεων του καρδιακού μυός [3], στην οποία ο ορισμός των μυοκαρδιοπαθειών είχε ως εξής: *‘Οι μυοκαρδιοπάθειες αποτελούν μια ετερογενή ομάδα παθήσεων του μυοκαρδίου που σχετίζονται με μηχανική και/ή ηλεκτρική δυσλειτουργία και συνήθως (αλλά όχι πάντα) παρουσιάζουν δυσανάλογη κοιλιακή υπερτροφία ή διάταση, οφείλονται δε σε πληθώρα αιτιών, οι οποίες, συχνά, είναι γενετικής φύσεως. Οι μυοκαρδιοπάθειες είτε είναι νοσήματα που περιορίζονται προσβάλλοντας μόνο την καρδιά είτε αποτελούν εκδηλώσεις γενικευμένων συστηματικών διαταραχών. Συχνά οδηγούν σε θάνατο εξαιτίας κυκλοφορικής ανεπάρκειας ή σε αναπηρία σχετιζόμενη με προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια’*.

Το 2008, η Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιολογίας (ESC) στην προτεινόμενη ταξινόμησή της για τις μυοκαρδιοπάθειες [4] έδωσε τον εξής ορισμό της μυοκαρδιοπάθειας: *‘μυοκαρδιακή διαταραχή στην οποία ο καρδιακός μυς είναι δομικά και λειτουργικά μη*

φυσιολογικός εν τη απουσία στεφανιαίας νόσου, υπέρτασης, βαλβιδοπάθειας και συγγενούς καρδιοπάθειας ικανών να προκαλέσουν την παρατηρούμενη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία’.

Το 2013, προτάθηκε η ταξινόμηση κατά MOGE(S) (βλ. 2.1.5) από μία ομάδα ειδικών (περιελάμβανε κλινικούς καρδιολόγους, γενετιστές, ακτινολόγους εξειδικευμένους στην απεικόνιση του καρδιαγγειακού συστήματος και ιατρούς εξειδικευμένους στις μεταμοσχεύσεις καρδιάς για ασθενείς με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια), η οποία υποστηρίχθηκε από την επιστημονική επιτροπή της Παγκόσμιας Καρδιολογικής Ομοσπονδίας (WHF – πρώην ISFC). Στην ταξινόμηση αυτή [8] ως μυοκαρδιοπάθειες ορίστηκαν *‘διαταραχές που χαρακτηρίζονται από μορφολογικά και λειτουργικά μη φυσιολογικό μυοκάρδιο, εν τη απουσία άλλης νόσου η οποία θα μπορούσε από μόνη της να οδηγήσει στην εμφάνιση του παρατηρούμενου φαινότυπου’.*

1.2 Μυοκαρδίτιδες

Ο όρος μυοκαρδίτιδα αναφέρεται σε ένα σύνολο κλινικών και ιστολογικών εκδηλώσεων παθολογικών ανοσολογικών διεργασιών του μυοκαρδίου με ευρύ φάσμα [6]. Στην ταξινόμηση του ΠΟΥ (1995) [2] ως μυοκαρδίτιδα ορίζεται *‘μια φλεγμονώδης νόσος του μυοκαρδίου, η οποία διαγιγνώσκεται με βάση καθιερωμένα ιστολογικά, ανοσολογικά και ανοσοϊστοχημικά κριτήρια’.*

Το 2013, η ESC [5] πρότεινε την χρήση των ορισμών κατά WHO/ISFC. Πιο συγκεκριμένα, η ιστολογική διάγνωση βασίζεται στα κριτήρια Dallas [7] (δείγμα ενδομυοκαρδιακής βιοψίας εξεταζόμενο με οπτικό μικροσκόπιο), με βάση τα οποία (για την πρώτη βιοψία):

- ως ενεργός μυοκαρδίτιδα ορίζεται *‘η φλεγμονώδης διήθηση του μυοκαρδίου με παρουσία νέκρωσης και/ή εκφύλισης παραπλεύρων μυοκυττάρων μη τυπικής των ισχαιμικών αλλοιώσεων που σχετίζονται με στεφανιαία νόσο’.* Τα φλεγμονώδη κύτταρα συνήθως είναι μονοπύρηννα, μπορεί όμως να είναι και ουδετερόφιλα ή ηωσινόφιλα.
- ως οριακή μυοκαρδίτιδα ορίζεται *‘η παρουσία λεμφοκυτταρικής διήθησης χωρίς την παρουσία μυοκυτταρικής καταστροφής’.*

Τα ανοσοϊστοχημικά κριτήρια παθολογικής φλεγμονώδους διήθησης ορίζονται ως ‘παρουσία ≥ 14 λευκοκυττάρων / mm^2 (≤ 4 μονοκύτταρα / mm^2) με παρουσία $CD3+$ T-λεμφοκυττάρων ≥ 7 κύτταρα / mm^2 ’. Παράλληλα, γίνεται ειδική μνεία στην φλεγμονώδη μυοκαρδιοπάθεια, η οποία ορίζεται ως ‘μυοκαρδίτιδα σε συνδυασμό με συστολική ή/και διαστολική καρδιακή δυσλειτουργία’ (ιστολογικός και λειτουργικός / κλινικός ορισμός).

Σημειώνεται πως για βιοψίες που έπονται της πρώτης χρησιμοποιούνται οι παρακάτω ορισμοί [7]:

- ως εμμένουσα μυοκαρδίτιδα ορίζεται ‘η παραμονή μυοκαρδίτιδας σχετιζόμενης με μυοκαρδιακή καταστροφή και νέκρωση’
- ως αποδραμούσα μυοκαρδίτιδα ορίζεται ‘η σημαντική ελάττωση του φλεγμονώδους διηθήματος, το οποίο δεν συσχετίζεται στενά με νεκρωμένα μυοκύτταρα. Επιπλέον παρατηρούνται επανορθωτικές αλλοιώσεις’
- ως ιαθείσα μυοκαρδίτιδα ορίζεται ‘η απουσία φλεγμονώδους διηθήματος’.

2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

2.1 Μυοκαρδιοπάθειες

2.1.1 WHO/ISFC 1980

Η ταξινόμηση των μυοκαρδιοπαθειών κατά WHO/ISFC το 1980 [1] είχε ως εξής:

- Διατατική μυοκαρδιοπάθεια
- Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
- Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια
- Αταξινόμητες μυοκαρδιοπάθειες (περιπτώσεις που δεν μπορούν να ταξινομηθούν στις υπόλοιπες κατηγορίες), όπως η ενδοκαρδιακή ινοελάστωση

Τα χαρακτηριστικά της κάθε κατηγορίας φαίνονται στον **Πίνακα 1 (παράρτημα)**.

Οι ειδικές παθήσεις του καρδιακού μυός (βλ. 1.1) ταξινομήθηκαν περαιτέρω ανάλογα με την αιτιολογία τους σε λοιμώδεις, μεταβολικές (π.χ. ενδοκρινικές, θησαυρισμώσεις, ανεπάρκειες θρεπτικών στοιχείων, αμυλοείδωση), συστηματικές (π.χ. νοσήματα του συνδετικού ιστού, κοκκιωματώδεις νόσοι), νευρομυϊκές (π.χ. μυϊκή δυστροφία, αταξία Friedreich), αντιδράσεις υπερευαισθησίας από φάρμακα κ.ά.

2.1.2 WHO/ISFC 1995

Η νέα ταξινόμηση που προτάθηκε από τον ΠΟΥ το 1995 [2] βασίστηκε, κυρίως, σε παθοφυσιολογικά κριτήρια (και αιτιολογικά ή παθογενετικά, όπου αυτό ήταν εφικτό) και περιελάμβανε τις εξής 5 κατηγορίες:

- διατατική μυοκαρδιοπάθεια (dilated cardiomyopathy – DCM)
- υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (hypertrophic cardiomyopathy – HCM)
- περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια (restrictive cardiomyopathy – RCM)
- αρρυθμογόνος δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia – ARVC/D)
- αταξινόμητες μυοκαρδιοπάθειες

Τα χαρακτηριστικά της κάθε μίας κατηγορίας φαίνονται στον **Πίνακα 2 (παράρτημα)**.

Οι περιπτώσεις εκείνες που δεν μπορούν να ενταχθούν σε κάποια από τις 4 πρώτες κατηγορίες ταξινομούνται στην τελευταία (αταξινόμητες μυοκαρδιοπάθειες). Τέτοιες περιπτώσεις για παράδειγμα αποτελούν η ενδοκαρδιακή ινοελάστωση, το σπογγιώδες μυοκάρδιο, η συστολική δυσλειτουργία με ελάχιστη διάταση, κ.ά.

Σημαντικό είναι να τονιστεί πως στην συγκεκριμένη ταξινόμηση αναγνωρίστηκε πως, δυνητικά, οι αρρυθμίες και οι διαταραχές αγωγιμότητας θα μπορούσαν να αποτελούν πρωτοπαθή νοσήματα του μυοκαρδίου, χωρίς όμως κατά τον χρόνο αυτό (1995) να ταξινομηθούν ως μυοκαρδιοπάθειες.

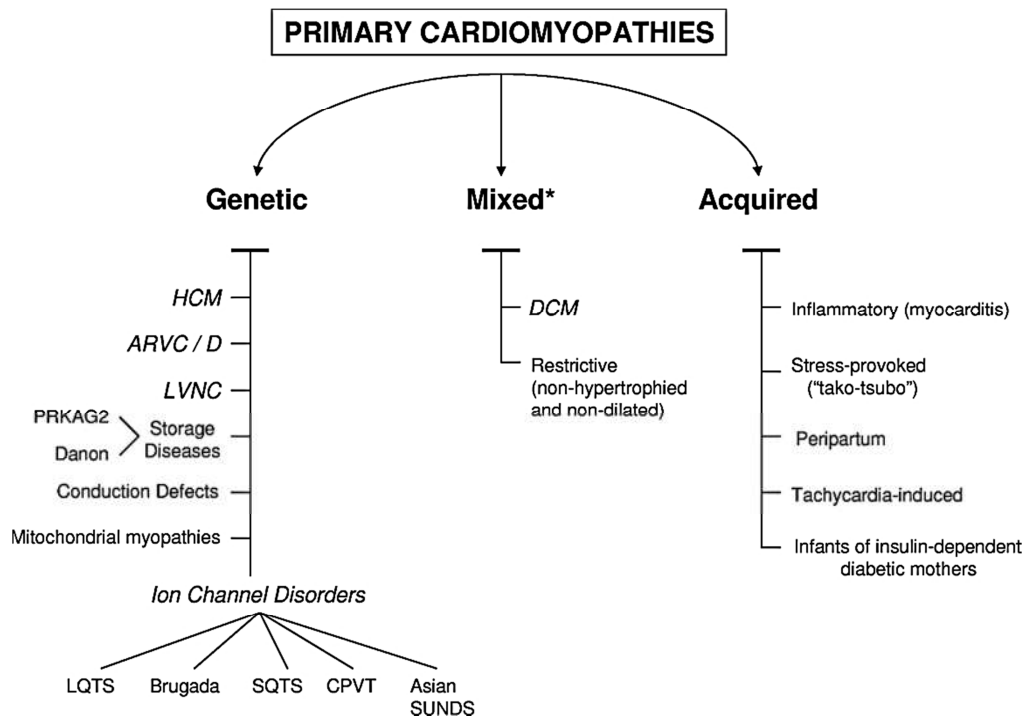
Παράλληλα, εισήχθη ο όρος 'ειδικές μυοκαρδιοπάθειες' προς αντικατάσταση του προηγούμενου όρου 'ειδικές παθήσεις του καρδιακού μύος'. Πιο συγκεκριμένες κατηγορίες που περιγράφηκαν είναι οι εξής:

- *ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια* (εικόνα DCM με συστολική δυσλειτουργία που δεν εξηγείται από την έκταση της στεφανιαίας νόσου ή της ισχαιμικής βλάβης)
- *βαλβιδική μυοκαρδιοπάθεια* (δυσλειτουργία των κοιλιών δυσανάλογη των παθολογικών συνθηκών φόρτισης του μυοκαρδίου)
- *υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια* (συνήθως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας με συνδυασμό χαρακτηριστικών DCM / RCM και καρδιακής ανεπάρκειας)
- *φλεγμονώδης μυοκαρδιοπάθεια* (μυοκαρδίτιδα σε συνδυασμό με καρδιακή δυσλειτουργία - βλ. και 1.2. Αναγνωρίζονται ιδιοπαθείς, αυτοάνοσες και λοιμώδεις μορφές της κατηγορίας αυτής)
- *μεταβολική μυοκαρδιοπάθεια* (περιλαμβάνει άλλες υποκατηγορίες όπως ενδοκρινικές, θησαυρισμώσεις, εκ ανεπάρκειας θρεπτικών συστατικών, αμυλοείδωση)
- *εκ συστηματικών νοσημάτων* (νοσήματα συνδετικού ιστού, κοκκιωμάτωσεις)
- *μυϊκή δυστροφία, μυοτονική δυστροφία, νευρομυϊκά νοσήματα* (αταξία Friedreich)
- *εκ αντιδράσεων υπερευαισθησίας και τοξικών αντιδράσεων*
- *μυοκαρδιοπάθεια περί τον τοκετό*

2.1.3 ΑΗΑ (2006)

Η βασική ταξινόμηση που προτάθηκε από την ΑΗΑ [3] ήταν ο διαχωρισμός των μυοκαρδιοπαθειών σε *πρωτοπαθείς* (νοσήματα που περιορίζονται αποκλειστικά ή κυρίως στον καρδιακό μυ) και *δευτεροπαθείς* (η προσβολή του καρδιακού μύος παρατηρείται στα

πλαίσια συστηματικού νοσήματος / πολυοργανικής προσβολής). Οι δευτεροπαθείς μυοκαρδιοπάθειες στην κατάταξη αυτή ουσιαστικά αντικαθιστούν τους παλαιότερους όρους ‘ειδικές παθήσεις του καρδιακού μυός’ και ‘ειδικές μυοκαρδιοπάθειες’ κατά ΠΟΥ. Η κατάταξη των πρωτοπαθών μυοκαρδιοπαθειών άρχεται από την γενετική (αιτιολογική) βάση των νοσημάτων αυτών, ενώ η φαινομενολογική περιγραφή της μυοκαρδιακής συμμετοχής ακολουθεί, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 1**.



Σχήμα 1 Σχηματική ταξινόμηση πρωτοπαθών μυοκαρδιοπαθειών κατά ΑΗΑ. *Κυρίως μη γενετικά νοσήματα; οικογενείς περιπτώσεις με γενετικό υπόβαθρο έχουν περιγραφεί [3]

[Primary cardiomyopathies = πρωτοπαθείς μυοκαρδιοπάθειες; Genetic = γενετικές; HCM = υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια; ARVC/D = αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια; LVNC = μη συμπαγές μυοκάρδιο αριστερής κοιλίας; Storage diseases = θησαυρισμώσεις; γονίδιο PRKAG2; σύνδρομο Danon; Conduction defects = διαταραχές αγωγιμότητας; Mitochondrial myopathies = μιτοχονδριακές μυοπάθειες; Ion Channel Disorders = διαταραχές διαύλων ιόντων; LQTS = σύνδρομο μακρού QT; σύνδρομο Brugada; SQTS = σύνδρομο βραχέος QT; CPVT = κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία; SUNDS = sudden unexpected

nocturnal death syndrome; Mixed = μεικτές; DCM = διατατική μυοκαρδιοπάθεια; Restrictive (non-hypertrophied and non-dilated) = περιοριστική (μη-υπερτροφική και μη-διατατική); Acquired = επίκτητες; Inflammatory (myocarditis) = φλεγμονώδης (μυοκαρδίτιδα); Stress-provoked (tako-tsubo) = μυοκαρδιοπάθεια από στρες; Peripartum = περιγεννητική; Tachycardia-induced = εκλύομενη από ταχυκαρδία; Infants of insulin-dependent diabetic mothers = νεογνά ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών μητέρων]

Η ταξινόμηση των δευτεροπαθών μυοκαρδιοπαθειών συμπεριλαμβάνει διηθητικά νοσήματα με εναπόθεση παθολογικού υλικού στον εξωκυττάριο χώρο (π.χ. αμυλοείδωση, βλεννοπολυσακχαριδώσεις), θησαυριστώσεις με εναπόθεση παθολογικού υλικού ενδοκυττάρως (π.χ. αιμοχρωμάτωση, νόσος Pompe), τοξικά αίτια, ηπερηωσινοφιλικό σύνδρομο και ενδομυοκαρδιακή ίνωση, κοκκιωματώδεις νόσοι, ενδοκρινολογικά νοσήματα, κρανιοπροσωπικά σύνδρομα, νευρολογικά / νευρομυϊκά νοσήματα, ανεπάρκειες θρεπτικών συστατικών, αυτοάνοσα νοσήματα, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ακτινοβολία και χημειοθεραπευτικά σχήματα (ανθρακυκλίνες, κυκλοφωσφαμίδη).

Η βασική διαφοροποίηση της κατάταξης αυτής από τις προηγούμενες είναι η ενσωμάτωση των διαταραχών διαύλων ιόντων (π.χ. σύνδρομο Brugada, σύνδρομο long QT) στις πρωτοπαθείς μυοκαρδιοπάθειες, παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν εμφανείς δομικές ή ιστολογικές αλλοιώσεις. Οι μυοκαρδιοπάθειες, δηλαδή, ως ευρύτερη και ετερογενής ομάδα νοσημάτων, σχετίστηκαν με την ανεπάρκεια του μυοκαρδίου, είτε αυτή είναι μηχανική (συστολική ή / και διαστολική δυσλειτουργία) είτε ηλεκτρική. Στην τελευταία κατηγορία ταξινομήθηκαν οι διαταραχές διαύλων ιόντων, οι οποίες αποτελούν πρωτοπαθείς παθήσεις του συστήματος αγωγιμότητας του μυοκαρδίου. Οι λειτουργικές και δομικές διαταραχές που είναι υπεύθυνες για την αρρυθμογένεση στα νοσήματα αυτά εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη, με αποτέλεσμα να μην ανιχνεύονται από τις συμβατικές μη επεμβατικές τεχνικές απεικόνισης, την βιοψία μυοκαρδίου ή ακόμα και την ιστολογική εξέταση κατά τη νεκροτομή.

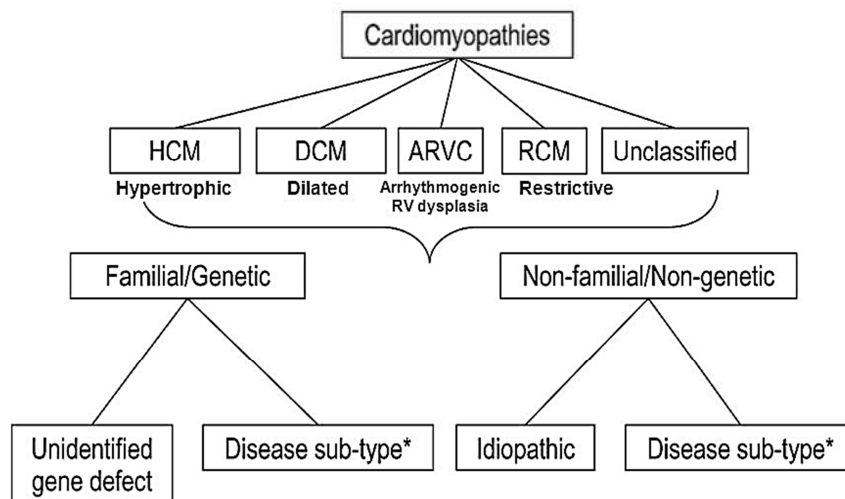
Σημειώνεται πως στην ταξινόμηση κατά AHA δεν συμπεριελήφθησαν διαταραχές της μυοκαρδιακής λειτουργίας που αποτελούν άμεση συνέπεια άλλων ανωμαλιών του κυκλοφορικού συστήματος, όπως παρατηρείται σε βαλβιδοπάθειες, συστηματική υπέρταση, συγγενείς καρδιοπάθειες και στεφανιαία νόσο. Επίσης, εκτός ταξινόμησης έμειναν οι εξής καταστάσεις: πρωτοπαθείς ή μεταστατικοί καρδιακοί όγκοι, νοσήματα που προσβάλλουν το

ενδοκάρδιο δίχως (ή με ελάχιστη) τη συμμετοχή του μυοκαρδίου καθώς και η ασαφής (κατά το πάνελ) οντότητα της υπερτασικής μυοκαρδιοπάθειας.

2.1.4 ESC (2008)

Στην ταξινόμηση αυτή οι μυοκαρδιοπάθειες κατατάσσονται ανάλογα με τον μορφολογικό και τον λειτουργικό τους φαινότυπο. Ακολουθώντας κάθε φαινότυπος διαχωρίζεται σε οικογενή και μη οικογενή μορφή, όπως φαίνεται στο **Σχήμα 2**.

Classification of Cardiomyopathies



Σχήμα 2 Ταξινόμηση μυοκαρδιοπαθειών κατά ESC [4]

[*Cardiomyopathies* = μυοκαρδιοπάθειες; *HCM / DCM / ARVC / RCM* = βλ. παράρτημα, *Unclassified* = αταξινομητες, *Familial/Genetic* = οικογενείς/γενετικές, *Non-familial/Non-genetic* = μη οικογενείς/μη γενετικές, *Unidentified gene defect* = μη ταυτοποιημένη γονιδιακή βλάβη, *Disease subtype* = υπότυπος νόσου, *Idiopathic* = ιδιοπαθής]

Ο όρος οικογενής αναφέρεται στην εμφάνιση σε περισσότερων του ενός συγγενών είτε της ίδιας διαταραχής, είτε ενός φαινοτύπου, ο οποίος οφείλεται (ή θα μπορούσε να

οφείλεται) στην ίδια γενετική μετάλλαξη, και όχι σε επίκτητες παθήσεις, στις οποίες ο κλινικός φαινότυπος επηρεάζεται από γενετικό πολυμορφισμό. Οι περισσότερες οικογενείς περιπτώσεις είναι μονογονιδιακά νοσήματα. Μια μονογονιδιακή μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να είναι και σποραδική, όταν η υπεύθυνη μετάλλαξη είναι *de novo* (συμβαίνει στον πάσχοντα για πρώτη φορά εντός του οικογενειακού δέντρου ή συμβαίνει στους γαμέτες ενός εκ των δύο γονέων). Και οι ασθενείς αυτοί (δηλ. αυτοί με επιβεβαιωμένη *de novo* μετάλλαξη) κατηγοριοποιούνται στις οικογενείς μορφές, αφού η βλάβη μπορεί δυνητικά να κληροδοτηθεί στους απογόνους τους.

Οι μη οικογενείς μορφές αναφέρονται στις περιπτώσεις απουσίας νόσου στο οικογενειακό περιβάλλον του ασθενούς. Περαιτέρω διακρίνονται σε ιδιοπαθείς (μη αναγνωρισμένη αιτιολογία) και επίκτητες (η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία αποτελεί επιπλοκή μιας διαταραχής και όχι ενδογενές χαρακτηριστικό της νόσου).

Σημειώνεται πως στην κατάταξη των μυοκαρδιοπαθειών κατά ESC (όπως και κατά AHA και σε αντίθεση με την κατάταξη κατά WHO/ISFC) δεν περιλαμβάνεται η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία που οφείλεται δευτεροπαθώς σε στεφανιαία νόσο, υπέρταση, βαλβιδοπάθεια και συγγενείς καρδιοπάθειες. Επίσης, δεν περιλαμβάνονται οι διαταραχές της διαύλων ιόντων.

2.1.5 MOGE(S) 2013

Η ταξινόμηση κατά MOGE(S) προτάθηκε προκειμένου να αναπτυχθεί μια ορολογία για τις μυοκαρδιοπάθειες που να συνδυάζει μορφολογικά, λειτουργικά, φαινοτυπικά, κλινικά και μοριακά / γενετικά χαρακτηριστικά, σε συνδυασμό με πληροφορίες σχετικά με το μοτίβο της κληρονομικότητας και τη συμμετοχή άλλων (πλην της καρδιάς) οργάνων [9]. Η ορολογία αυτή εμπνεύστηκε από το σύστημα σταδιοποίησης TNM των κακοηθειών και περιλαμβάνει τις εξής παραμέτρους:

- (M)orphofunctional (μορφολογία / λειτουργικότητα)
- (O)rgan involvement (συμμετοχή καρδιάς ή/και άλλων οργάνων)
- (G)enetic or familial inheritance (γενετική / οικογενής κληρονομικότητα)
- (E)tiological annotation (αιτιολογία)

- functional (S)tatus (λειτουργικότητα ασθενούς όπου αναφέρεται στην κλινική κατάσταση του ασθενούς όπως αυτή περιγράφεται από τα στάδια καρδιακής ανεπάρκειας κατά AHA και NYHA – New York Heart Association)

Ένα παράδειγμα ταξινόμησης κατά MOGE(S) έχει ως εξής:

- M_D = Dilated cardiomyopathy (διατατική μυοκαρδιοπάθεια)
- O_{H+K} = Heart and Kidney involvement (καρδιακή και νεφρική συμμετοχή)
- G_{AD} = Autosomal Dominant (αυτοσωμική επικρατής)
- EG-MYH7[p.Arg403Glu] (μετάλλαξη που παρατηρείται σε HCM)
- S_{C-II} = Stage C AHA / functional class II NYHA (στάδιο C κατά AHA / λειτουργική κατάταξη II κατά NYHA)

Η ταξινόμηση αυτή, ενώ διατηρεί την μορφολογική ορολογία που χρησιμοποιείται και κατά AHA, ESC, WHO, λαμβάνει υπόψη και άλλες παραμέτρους, δίνοντας σαφή βάση στο γονιδιακό υπόβαθρο. Καθώς τα δεδομένα και οι γνώσεις στον συγκεκριμένο τομέα αυξάνουν διαρκώς, η ταξινόμηση κατά MOGE(S) θα μπορούσε να υπερτερεί των υπολοίπων σε ότι αφορά τον καθορισμό της πρόγνωσης, της λήψης κλινικών αποφάσεων (π.χ. εμφύτευση απινιδωτή ανάλογα με τον τύπο της μετάλλαξης) και της ανίχνευσης ασυμπτωματικών φορέων εντός της οικογένειας του πάσχοντος. Παρά ταύτα, η χρήση του συγκεκριμένου μοντέλου στην καθημερινή κλινική πράξη παρουσιάζει μειονεκτήματα και δυσκολίες [10]. Η περαιτέρω ανάπτυξη του συστήματος ταξινόμησης των μυοκαρδιοπαθειών κατά MOGE(S) ξεφεύγει από τον σκοπό του παρόντος συγγράμματος [8-10].

2.2 Μυοκαρδίτιδες

Η μυοκαρδίτιδες μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με την αιτία, την ιστολογική εικόνα, την ανοσοϊστοχημεία, τον συνδυασμό κλινικών και παθολογοανατομικών ευρημάτων και τα κλινικά σύνδρομα με τα οποία εκδηλώνονται [6].

Η προσβολή του μυοκαρδίου στα πλαίσια ιογενούς λοίμωξης είναι η πλέον συχνά αναγνωρισμένη αιτία μυοκαρδίτιδας [5]. Οι κυριότερες αιτιολογικές κατηγορίες για την ταξινόμηση των μυοκαρδίτιδων είναι οι λοιμώδεις, οι ανοσολογικές, οι τοξικές και οι αντιδράσεις σε φάρμακα. Στον **Πίνακα 3** φαίνονται συνοπτικά τα αναγνωρισμένα αίτια μυοκαρδίτιδας.

Η ιστολογική ταξινόμηση βασίζεται στην περιγραφή των φλεγμονωδών κυττάρων που διηθούν το μυοκάρδιο (βλ. ορισμό 1.2) (λεμφοκυτταρική, ηωσινοφιλική, γιγαντοκυτταρική, κοκκιωματώδης, ουδετεροφιλική, μικτή) [11]. Η κατανομή των κυττάρων, επίσης, δύναται να περιγραφεί (ταξινομηθεί) ως τοπική, συρρέουσα ή διάχυτη. Σε περίπτωση παρουσίας ίνωσης η έκταση αυτής πρέπει να βαθμονομηθεί (απουσία – 0; ήπια – 1; μέτρια – 2; σοβαρή – 3) και η κατανομή του ινώδους ιστού να περιγραφεί (ενδοκαρδιακή, διάμεση, εξ αντικατάστασης) [12].

Πίνακας 3 Αιτιολογική ταξινόμηση μυοκαρδίτιδας [30]

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ
Λοιμώξεις	<i>Βακτηριακές</i> (χλαμύδια, κορνοβακτηρίδια, λεγιονέλλα, μυκοβακτηρίδια, μυκόπλασμα, σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι) <i>Μύκητες</i> (ακτινομύκητας, ασπέργιλλος, κάντιντα, κρυπτόκοκκος) <i>Ελμινθιάσεις</i> (εχινόκοκκος, τριχινέλλα) <i>Πρωτόζωα</i> (τοξόπλασμα, τρυπανόσωμα) <i>Ιογενείς</i> (αδενοϊοί, εντεροϊοί, ερπητοϊοί, HIV, HCV, παρβοϊός B19, ιός της γρίπης) <i>Ρικέτσιες</i> (μπορέλλια, τυφοειδής πυρετός) <i>Σπειροχάιτες</i> (μπορέλλια, λεπτόσπειρα, τρεπόννημα)
Αυτοάνοσα νοσήματα	κοιλιοκάκη; νόσος Churg-Strauss; νόσος Crohn; δερματομυοσίτιδα; γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα; υπερωσινοφιλικό σύνδρομο; νόσος Kawasaki; συστηματικός ερυθματώδης λύκος; ρευματοειδής αρθρίτιδα; σαρκοείδωση; σκληρόδερμα; ελκώδης κολίτιδα
Αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακα	σε πενικιλίνες; κεφαλοσπορίνες; τετρακυκλίνες; σουλφοναμίδες; βενζοδιαζεπίνες; κλοζαπίνη; διουρητικά της αγκύλης; θειαζιδικά διουρητικά; τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
Τοξική αντίδραση σε φάρμακα	αμφεταμίνες; ανθρακυκλίνες; κατεχολαμίνες; κοκαΐνη; κυκλοφωσφαμίδη; φαινυτοΐνη
Τοξίνες	αιθανόλη
Άλλα	αρσενικό, χαλκός, σίδηρος, ακτινοθεραπεία, θυρεοτοξίκωση

Η ανοσοϊστοχημική ταξινόμηση και η αντιστοιχία μεταξύ ορολογίας κατά Dallas και WHF φαίνεται στον **Πίνακα 4**.

Πίνακας 4 Ταξινόμηση μυοκαρδίτιδας [11]

ΟΡΟΛΟΓΙΑ ΚΑΤΑ DALLAS		ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ			WHF	ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ
		Διήθηση	Λύση μυοκυττάρων	Οίδημα		
Πρώτη βιοψία	Ενεργός μυοκαρδίτιδα	+	+	+	Ενεργός μυοκαρδίτιδα	Κριτήρια Dallas
	Οριακή (borderline) μυοκαρδίτιδα	+	-	-	Χρόνια μυοκαρδίτιδα / DCMI	≥ 14 λεμφοκύτταρα / mm^2
Δεύτερη βιοψία	Εμμένουσα μυοκαρδίτιδα	+	+	+	Εμμένουσα μυοκαρδίτιδα	Κριτήρια Dallas
	Αποδραμούσα μυοκαρδίτιδα	+	-	-	Αποδραμούσα ή χρόνια μυοκαρδίτιδα / DCMI	≥ 14 λεμφοκύτταρα / mm^2
	Ιαθείσα μυοκαρδίτιδα	-	-	-	Ιαθείσα μυοκαρδίτιδα	< 14 λεμφοκύτταρα / mm^2

DCMI: Inflammatory dilated cardiomyopathy

Ο συνδυασμός κλινικών και παθολογοανατομικών κριτηρίων χρησιμεύει για τον διαχωρισμό της κεραυνοβόλου λεμφοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας από την οξεία λεμφοκυτταρική, καθώς και στην εξαγωγή χρήσιμων προγνωστικών δεικτών. Μερικοί συσχετισμοί κλινικής εικόνας και παθολογοανατομικών ευρημάτων φαίνονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5 Συσχετισμοί κλινικής εικόνας και παθολογοανατομικών ευρημάτων [13]

ΚΛΙΝΙΚΟ ΣΕΝΑΡΙΟ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ	ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΙ
Σύνδρομο ομοιάζον με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία	Ωρες – μέρες	Ενεργός λεμφοκυτταρική μυοκαρδίτιδα ή (σπάνια) νεκρωτική ηωσινοφιλική μυοκαρδίτιδα ή γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα
Καρδιακή ανεπάρκεια με φυσιολογικού μεγέθους ή διατεταμένη αριστερή κοιλία και αιμοδυναμική αστάθεια	<2 εβδομάδες	Ενεργός λεμφοκυτταρική μυοκαρδίτιδα ή (σπάνια) νεκρωτική ηωσινοφιλική μυοκαρδίτιδα ή γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα
Καρδιακή ανεπάρκεια με διάταση αριστερής κοιλίας και εμφάνιση νέων κοιλιακών αρρυθμιών, υψηλού βαθμού Κ-Κ αποκλεισμού ή απουσία ανταπόκρισης στη συνήθη αγωγή εντός 1-2 εβδομάδων	Λίγες εβδομάδες – μήνες	Γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα, ηωσινοφιλική μυοκαρδίτιδα ή λεμφοκυτταρική μυοκαρδίτιδα
Καρδιακή ανεπάρκεια με διάταση αριστερής κοιλίας χωρίς εμφάνιση νέων κοιλιακών αρρυθμιών ή υψηλού βαθμού Κ-Κ αποκλεισμού	Λίγες εβδομάδες – μήνες	Πιο πιθανή η παρουσία μη ειδικών αλλοιώσεων; παρουσία ιϊκού γονιδιώματος στο 25-35% των ασθενών και λεμφοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας κατά Dallas στο 10%
Καρδιακή ανεπάρκεια με ηωσινοφιλία	Όποια	Ηωσινοφιλική ή μυοκαρδίτιδα υπερευαισθησίας; ηωσινοφιλική ενδομυοκαρδίτιδα
Καρδιακή ανεπάρκεια με διάταση αριστερής κοιλίας και εμφάνιση νέων κοιλιακών αρρυθμιών, υψηλού βαθμού Κ-Κ αποκλεισμού ή απουσία ανταπόκρισης στη συνήθη αγωγή εντός 1-2 εβδομάδων	Πλέον των μερικών μηνών	Πιο πιθανή η παρουσία μη ειδικών αλλοιώσεων; καρδιακή σαρκοείδωση (ιδιοπαθής κοκκιοματώδης μυοκαρδίτιδα) ή ειδική λοίμωξη (π.χ. μπορρέλια)
Καρδιακή ανεπάρκεια με διάταση αριστερής κοιλίας χωρίς εμφάνιση νέων κοιλιακών αρρυθμιών ή υψηλού βαθμού Κ-Κ αποκλεισμού	Πλέον των μερικών μηνών	Πιο πιθανή η παρουσία μη ειδικών αλλοιώσεων; αυξημένη παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων (ανοσοϊστοχημεία) σε έως και 40% των ασθενών; παρουσία ιϊκού γονιδιώματος στο 25-35%

Πρόσφατα προτάθηκε η ταξινόμηση της ομάδας των νοσημάτων που προκαλούν το κλινικό σύνδρομο της μυοκαρδίτιδας σε 3 επίπεδα, ανάλογα με τον βαθμό της διαγνωστικής βεβαιότητας [6], όπως φαίνεται στον **Πίνακα 6**.

	ΚΡΙΤΗΡΙΑ	ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ	ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ, ΗΚΓ Ή ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΥΜΒΑΤΑ ΜΕ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ
Δυνητική (possible) υποκλινική οξεία μυοκαρδίτιδα	Απουσία συμπτωμάτων εκ του κυκλοφορικού αλλά ≥ 1 από τα παρακάτω: 1. Βιοχημικοί δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης 2. ΗΚΓ ευρήματα συμβατά με μυοκαρδιακή προσβολή 3. Παθολογική καρδιακή λειτουργία στο υπερηχογράφημα ή την MRI καρδιάς	-	+	Άγνωστη
Πιθανή (probable) οξεία μυοκαρδίτιδα	Παρουσία συμπτωμάτων εκ του κυκλοφορικού και ≥ 1 από τα παρακάτω: 1. Βιοχημικοί δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης 2. ΗΚΓ ευρήματα συμβατά με μυοκαρδιακή προσβολή 3. Παθολογική καρδιακή λειτουργία στο υπερηχογράφημα ή την MRI καρδιάς	-	+	Ανάλογα με το κλινικό σύνδρομο
Βέβαιη (definite) μυοκαρδίτιδα	Ιστολογική ή ανοσοϊστοχημική απόδειξη μυοκαρδίτιδας	+	-	Ανάλογα με την ειδική αιτία

Πίνακας 6 Ταξινόμηση μυοκαρδίτιδας ανάλογα με τον βαθμό διαγνωστικής βεβαιότητας [6]

3 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

3.1 Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (DCM)

Η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια καθορίζεται από την παρουσία διάτασης της αριστερής κοιλίας με συνοδό συστολική δυσλειτουργία αυτής, εν τη απουσία παθολογικής φόρτισης (αρτηριακή υπέρταση, βαλβιδοπάθεια) ή στεφανιαίας νόσου ικανής να προκαλέσει καθολική συστολική δυσλειτουργία [4]. Διάταση και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας μπορεί να συνυπάρχουν, δεν είναι όμως απαραίτητες για τη διάγνωση. Η DCM συνήθως οδηγεί σε προοδευτική έκπτωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας με εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, διαταραχές του συστήματος ηλεκτρικής αγωγιμότητας του μυοκαρδίου, υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες, θρομβοεμβολικά επεισόδια και αιφνίδιο θάνατο ή θάνατο σχετιζόμενο με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου [3,15]. Στα χαρακτηριστικά της DCM συμπεριλαμβάνονται ο μυοκυτταρικός θάνατος και η μυοκαρδιακή ίνωση. Η υπερηχοκαρδιογραφία και οι υπόλοιπες απεικονιστικές εξετάσεις, τυπικά, αναδεικνύουν διάταση και των 4 καρδιακών κοιλοτήτων με αύξηση του τελοσυστολικού όγκου και των 2 κοιλιών [16]. Η DCM μπορεί να θεωρηθεί ως ένας τελικός κοινός φαινότυπος προκαλούμενος από ένα ευρύ φάσμα διαταραχών με κοινό τόπο τη διαταραχή στη σύνδεση του σαρκομεριδίου με το σαρκείλημα και τον κυτταροσκελετό, που έχει ως αποτέλεσμα την συστολική δυσλειτουργία [14,15].

Οι γενετικές μορφές της DCM συνήθως οφείλονται στην μετάλλαξη γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ανήκουν σε 2 μεγάλες ομάδες, τον κυτταροσκελετό και το σαρκομερίδιο [15]. Η DCM μπορεί, επίσης, να συνδυάζεται με την παρουσία μυϊκών διαταραχών και να αποτελεί το πρώτο ή το κυρίαρχο κλινικό γνώρισμα διαφόρων συστηματικών νοσημάτων.

Περίπου 20-50% των περιπτώσεων DCM θεωρούνται οικογενείς και έχουν συσχετιστεί με > 40 γονίδια / γονιδιακές θέσεις. Τα κυριότερα γονίδια που ενέχονται στην αιτιοπαθογένεια της DCM φαίνονται στον *Πίνακα 7*.

Disease Genes	Official Symbol
Force generation/regulation	
Actin, α , cardiac muscle 1	<i>ACTC1</i>
Myosin, heavy chain 7, cardiac muscle, β	<i>MYH7</i>
Troponin T type 2 (cardiac)	<i>TNNI2</i>
Troponin I type 3 (cardiac)	<i>TNNI3</i>
Troponin C type 1 (slow)	<i>TNNC1</i>
Phospholamban	<i>PLN</i>
Force transduction/mechanosensing	
Titin	<i>TTN</i>
Dystrophin	<i>DMD</i>
Sarcoglycan, Δ (35-kDa dystrophin-associated glycoprotein)	<i>SGCD</i>
Desmin	<i>DES</i>
Nuclear proteins/transcription	
Lamin A/C	<i>LMNA</i>
Other	
RNA-binding motif protein 20	<i>RBM20</i>
Implicated but not yet supported by linkage/co-segregation	
Actinin, α 2	<i>ACTN2</i>
Vinculin	<i>VCL</i>
Thymopoietin	<i>TMPO</i>
Titin-cap	<i>TCAP</i>
BCL2-associated athanogene 3	<i>BAG3</i>
LIM domain-binding 3	<i>LDB3</i>
Ankyrin repeat domain 1 (cardiac muscle)	<i>ANKRD1</i>

Πίνακας 7 Τα κυριότερα γονίδια που ενέχονται στην αιτιοπαθογένεια της DCM [18]

[Disease genes = παθογόνα γονίδια, Official symbol = επίσημος συμβολισμός, Force generation/regulation = παραγωγή/ρύθμιση συσταλτής δύναμης, actin α cardiac muscle = α -ακτίνη του καρδιακού μυός, myosin β heavy chain cardiac muscle = β -βαριά αλυσίδα της μυοσίνης του καρδιακού μυός, Troponin T type 2 = τροπονίνη T τύπος 2, Troponin I type 3 = τροπονίνη I τύπος 3, Troponin C type 1 = τροπονίνη C τύπος 1, Phospholamban = φωσφολαμβάνη, Force transduction/mechanosensing = μετάδοση και μηχανική αντίχνευση της συσταλτής δύναμης, Titin = τιτίνη, Dystrophin = δυστροφίνη, Sarcoglycan = σαρκογλυκάνη, Desmin = δεσμίνη, Nuclear proteins/transcription = πυρηνικές πρωτεΐνες και πρωτεΐνες μεταγραφής, Lamin A/C = λαμινίνη A/C, RNA-binding motif protein 20 = πρωτεΐνη 20 συνδεδεμένη με RNA, Actinin α 2 = ακτινίνη α 2, Vinculin = βινκουλίνη, Thymopoietin = θυμοποιητίνη, Titin-cap = τελεθονίνη, BCL-2 associated athanogene 3 = πρωτεΐνη BCL-2,

LIM domain-binding 3 = πρωτεΐνη LDB3, Ankyrin repeat domain 1 = πρωτεΐνη ANKRD1]
[βλ. κείμενο]

Ο κύριος τύπος κληρονομικότητας είναι ο αυτοσωμικός επικρατής, ενώ λιγότερα συχνά παρατηρούνται άλλοι τύποι κληρονομικότητας όπως αυτοσωμική υπολειπόμενη, φυλοσύνδετη και μιτοχονδριακή. Η εικόνα της αυτοσωμικής επικρατούς μορφής συνήθως εκδηλώνεται ως ‘κλασσική DCM’ ή ως DCM με διαταραχή του συστήματος αγωγιμότητας [15]. Κάποια από τα μεταλλαγμένα γονίδια τα οποία συσχετίζονται με τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο DCM κωδικοποιούν τις ίδιες συσταλτές πρωτεΐνες του σαρκομεριδίου που ευθύνονται για την εμφάνιση υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας (HCM), όπως α-ακτίνη, α-τροπομυοσίνη, καρδιακές τροπονίνες T-I-C, α- και β-βαριές αλυσίδες μυοσίνης, συνδετική πρωτεΐνη της μυοσίνης C (MyBP-C). Παράλληλα, έχουν ανιχνευθεί και μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες της Z-γραμμής, όπως της πρωτεΐνης LIM, της α-ακτινίνης-2, της ZASP και της τιτίνης (κοννεκτίνης – titin) [3,14,15]. Σύμφωνα με βιβλιογραφικές αναφορές, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την τιτίνη (TTN) μπορεί να συσχετίζονται με ποσοστά που φθάνουν το 25% για τις οικογενείς μορφές και το 18% για τις σποραδικές μορφές της DCM. Η τιτίνη λειτουργεί ως ελατήριο, παρέχοντας μηχανικές ιδιότητες παθητικής επαναφοράς και συμμετέχοντας στη ρύθμιση της συστολής του σαρκομεριδίου. Αποτελεί το ‘ τρίτο μιονημάτιο ’ (μαζί με τα λεπτά και τα παχιά) συμμετέχοντας στη δομή του σαρκομεριδίου [17,28].

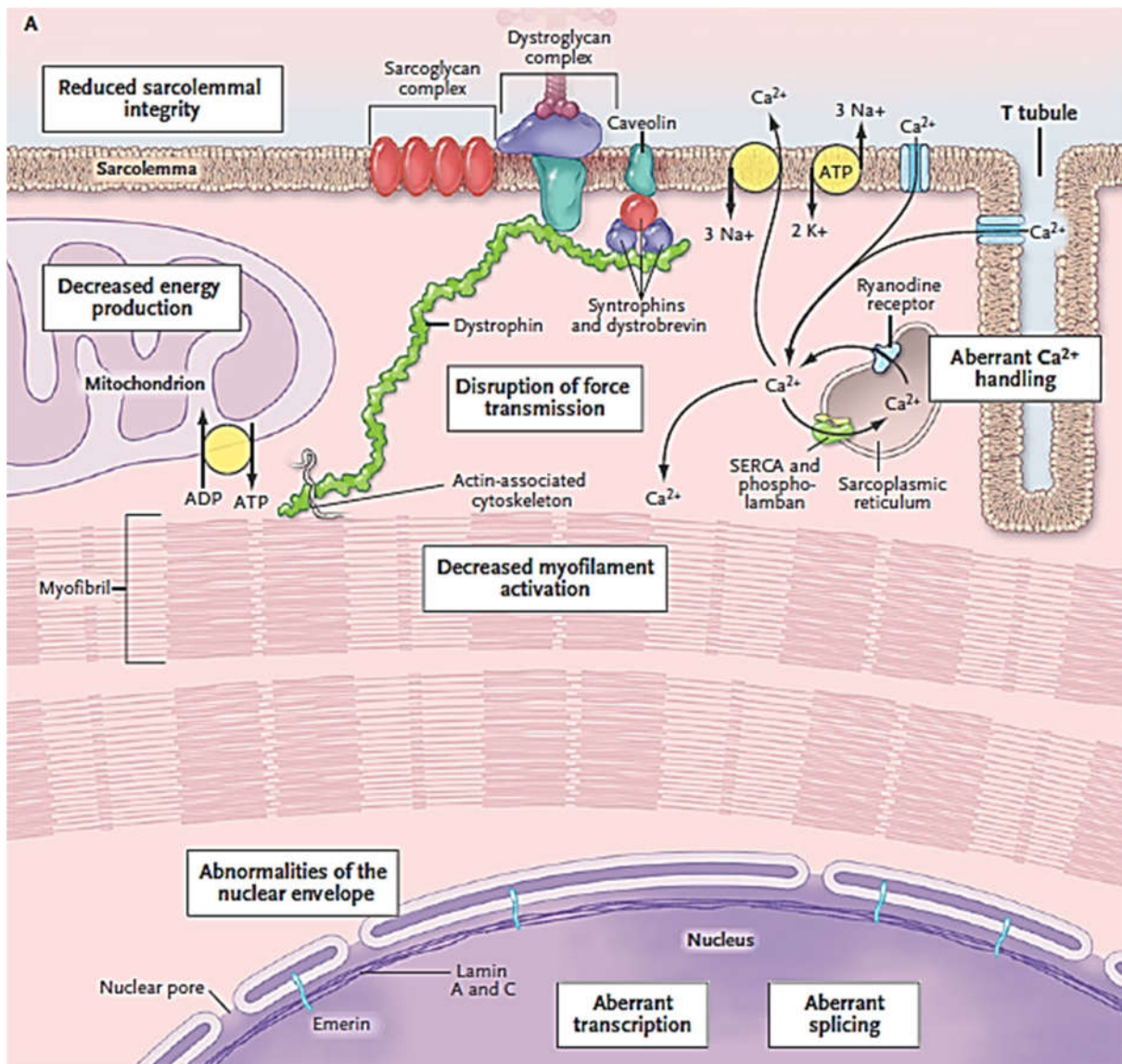
Η DCM, επίσης, μπορεί να προκληθεί από μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν άλλες πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, του σαρκομεριδίου και της πυρηνικής μεμβράνης (φακέλου), καθώς και πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη διαδικασία της μεταγραφής. Η πιο κοινή μετάλλαξη αφορά στο γονίδιο της λαμινίνης A/C (LMNA), το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη των νηματίων της πυρηνικής μεμβράνης. Μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού, επίσης, σχετίζονται με νοσήματα του συστήματος αγωγιμότητας του μυοκαρδίου, αλλά και μυοσκελετικά νοσήματα, όπως μυϊκή δυστροφία Emery – Dreifuss. Παρόμοια κλινική εικόνα (DCM) εκδηλώνεται και με μεταλλάξεις στο φυλοσύνδετο γονίδιο υπεύθυνο για την εμφάνιση της ανωτέρω μορφής μυϊκής δυστροφίας (Emery – Dreifuss), το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη εμερίνη (emerin – ανήκει στην ομάδα των πυρηνικών λαμινινών) [3,14,15].

Άλλα γονίδια τα οποία σχετίζονται με την εμφάνιση του φαινοτύπου DCM με φυλοσύνδετη κληρονομικότητα περιλαμβάνουν εκείνα που είναι υπεύθυνα για την

κωδικοποίηση και την σύνθεση της δεσμίνης (desmin), της καβεολίνης (caveolin), της α- και β-σαρκογλυκάνης, καθώς και πρωτεϊνών της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας. Η φυλοσύνδετη μορφή της DCM έχει συσχετιστεί και με μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν την δυστροφίνη (πρωτεΐνη που σχετίζεται με μυϊκή δυστροφία Duchenne, η διαταραχή της οποίας οδηγεί σε αστάθεια του σαρκειλήμματος και απώλεια μυοκαρδιακών κυττάρων με μυοκαρδιακή δυσλειτουργία) και την G 4.5 (tafazzin), η οποία σχετίζεται με το σύνδρομο Barth (σύνδρομο μυοπάθειας των βρεφών) [3,14,15,28].

Σημειώνεται πως με τον φαινότυπο DCM έχουν συσχετιστεί και μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες διαύλων ιόντων (όπως του γονιδίου SCN5A, που ενέχεται στη ρύθμιση διαύλων ιόντων νατρίου, αλλά και του γονιδίου που ρυθμίζει την έκφραση της πρωτεΐνης φωσφολαμβάνης, η οποία παίζει ρόλο στην ομοιοστάση του ασβεστίου) καθώς και πρωτεΐνες των δεσμοσωμάτων (όπως της πρωτεΐνης δεσμοπλακίνης) [15].

Μια εικόνα της μεγάλης ετερογένειας των μεταλλάξεων που μπορεί να οδηγήσουν στον κοινό φαινότυπο της DCM παρουσιάζεται στο **Σχήμα 3**.



Σχήμα 3 Τα διάφορα σημεία μεταλλάξεων που μπορεί να οδηγήσουν στον κοινό φαινότυπο DCM ενδεικτικά της μεγάλης γενετικής ετερογένειας της νόσου (διαταραχή ακεραιότητας σαρκελήμματος, διαταραχή στην μιτοχονδριακή παραγωγή ενέργειας, διαταραχή στην μετάδοση της δύναμης συστολής; διαταραχή στην διαχείριση του ασβεστίου, μειωμένη ενεργοποίηση μυονημάτων, διαταραχές του πυρηνικού φακέλου, διαταραχές στην μετάφραση και την επεξεργασία του μεταφραστικού προϊόντος) [14]

Ο φαινότυπος της DCM με σποραδική εμφάνιση μπορεί να οφείλεται σε πληθώρα αιτιών, μερικά από τα οποία είναι: λοιμώδεις παράγοντες (κυρίως ιογενείς που σχετίζονται με την εμφάνιση μυοκαρδίτιδας, αλλά και βακτηριακοί, μυκοβακτηριδιακοί, μυκητιασικοί

και παρασιτικοί), τοξίνες, χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, χημειοθεραπευτικοί παράγοντες (κυρίως ανθρακυκλίνες, βαρέα μέταλλα, αυτοάνοσα νοσήματα, φαιοχρωμοκύττωμα, νευρομυϊκά νοσήματα, μεταβολικά – ενδοκρινικά – μιτοχονδριακά νοσήματα, διαιτητικές διαταραχές.

Η DCM μπορεί να είναι απότοκος λοίμωξης – φλεγμονής του μυοκαρδίου. Σε αντίθεση με την ενεργό (ή κεραυνοβόλο) μυοκαρδίτιδα (η οποία εξ ορισμού αποτελεί φλεγμονώδη νόσο του μυοκαρδίου συχνά χωρίς διάταση της αριστερής κοιλίας), η φλεγμονώδης DCM ορίζεται από την παρουσία φλεγμονής μαζί με δυσλειτουργία του μυοκαρδίου (βλ. και 1.2). Σε αρκετούς από τους ασθενείς με φλεγμονώδη DCM ανιχνεύονται ιϊκές πρωτεΐνες στο μυοκάρδιο, η παρουσία των οποίων μπορεί να παρατηρηθεί και εν τη απουσία φλεγμονής [3,4].

Η εξέλιξη της μυοκαρδίτιδας σε DCM αναλύεται στην παράγραφο 3.6.

Για τα αίτια της DCM κατά ESC βλ. 2.1.4.

Παθογενετικά, φαίνεται πως οι μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τις συσταλτές πρωτεΐνες έχουν ως αποτέλεσμα διαταραχές λειτουργικά αντίθετες με αυτές που παρατηρούνται στην HCM (όταν αφορούν τους ίδιους γενετικούς τόπους). Για παράδειγμα, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της βαριάς αλύσου της β-μυοσίνης οδηγούν σε καταστολή της συσταλτικής λειτουργίας του κυτταροσκελετού. Μεταλλάξεις σε γονίδια υπεύθυνα για τη σύνθεση ρυθμιστικών πρωτεϊνών των λεπτών νηματίων ελαττώνουν την χημική συγγένεια και αλληλεπίδραση των τροπονινών με τα ιόντα ασβεστίου αλλά και την ρυθμιστική ικανότητα του ασβεστίου επί της συστολικής λειτουργίας. Ως αποτέλεσμα, οι μεταλλάξεις αυτού του τύπου έχουν ως κοινό αποτέλεσμα την ελάττωση της παραγωγής συσταλτής δύναμης. Άλλες μεταλλάξεις (π.χ. σε πρωτεΐνες της Z-γραμμής ή της σαρκογλυκάνης) έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της σύνδεσης της συσταλτής συσκευής (κυτταροσκελετός) με το σαρκοπλασματικό δίκτυο και την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, οδηγώντας σε ελαττωματική μετάδοση της συσταλτής δύναμης και διαταραχή της συνολικής συσταλτικότητας του μυοκαρδίου (η παραγωγή δηλαδή της συστολής από της αλληλεπίδραση των πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού είναι ανεπηρέαστη, διαταράσσεται όμως η μετάδοση της συστολής προκειμένου το μυοκάρδιο να λειτουργεί ως όλον επιτελώντας τον ρόλο του ως αντλία). Άλλες μεταλλάξεις σε πρωτεΐνες που εμπλέκονται στον μεταβολισμό του ασβεστίου οδηγούν σε ελάττωση της σύνδεσης του ασβεστίου με τα μυοϊνίδια, με αποτέλεσμα την μειωμένη συσταλτικότητα (όπως η μετάλλαξη Arg14del στο

γονίδιο της φωσφολαμβάνης PLN). Σημειώνεται πως όλες αυτές οι ετερογενείς διαταραχές της δομής και λειτουργίας του μυοκαρδιακού κυττάρου οδηγούν σε κυτταρική αυτοφαγία και εκφυλισμό, με τελικό κοινό τόπο την απόπτωση [14,15,18].

Συνοπτικά η DCM αποτελεί έναν φαινότυπο μυοκαρδιοπάθειας με μεγάλη ετερογένεια σε ότι αφορά στον συσχετισμό με συγκεκριμένες γενετικές θέσεις. Κλινικά είναι χρήσιμο να καθοριστούν οι εξής κατηγορίες σε ότι αφορά την κατάταξη των ασθενών (εκτός δηλαδή από τον κλασικό DCM φαινότυπο που περιορίζεται στο μυοκάρδιο), αφού διαφέρει η αντιμετώπισή τους: DCM με διαταραχές του συστήματος αγωγιμότητας, DCM με συμμετοχή των σκελετικών μυών και DCM στα πλαίσια πολυσυστηματικής νόσου. Ξεκάθαροι συσχετισμοί γονοτύπου – φαινοτύπου είναι σπάνιοι, με εξαίρεση περιπτώσεις μεταλλάξεων στα γονίδια LMNA, SCN5A και DES που, όπως αναφέρεται ανωτέρω, συσχετίζονται με DCM σε συνδυασμό με διαταραχές του συστήματος αγωγιμότητας. Στις περιπτώσεις αυτές, οι ηλεκτροφυσιολογικές εκδηλώσεις, συνήθως προηγούνται των εκδηλώσεων της DCM και αποτελούν τις μοναδικές ενδείξεις καρδιακής νόσου. Ιστολογικά αποδιοργάνωση του μυοκυττάρου δεν παρατηρείται (σε αντίθεση με την HCM), ενώ η συστολική δυσλειτουργία και η αναδιαμόρφωση (remodelling) των κοιλιών είναι προοδευτικές διεργασίες. Η διεισδυτικότητα (γενετική) εξαρτάται από την ηλικία και είναι ατελής, με την πρόιμη κλινικά έκδηλη νόσο να χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη διάταση της αριστερής κοιλίας ή/και ήπια συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του σταδίου αυτού δεν έχουν περιγραφεί με σαφήνεια. Του πρώιμου αυτού σταδίου προηγείται παρατεταμένη (συνήθως) ασυμπτωματική περίοδος, με την καρδιά να είναι μακροσκοπικά φυσιολογική, τόσο μορφολογικά όσο και λειτουργικά. Με την πάροδο άλλοτε άλλου χρονικού διαστήματος, η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας εξελίσσεται και μπορεί να καταλήξει σε σοβαρού βαθμού διάταση με συστολική δυσλειτουργία και μη ειδική ιστοπαθολογική εικόνα (κυρίως μυοκυτταρική υπερτροφία και διάμεση ίνωση). Η εξέλιξη αυτή μπορεί να οδηγήσει σε τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια (θανατηφόρο), αρρυθμίες και θρομβοεμβολική νόσο [17,18].

3.2 Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (HCM)

Η HCM αποτελεί την πλέον συχνή κληρονομούμενη καρδιοπάθεια, με επιπολασμό περίπου 1/500. Χαρακτηρίζεται από μυοκαρδιακή υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (και ενίοτε και της δεξιάς), η οποία παρατηρείται εν τη απουσία παθολογικής φόρτισης πίεσης (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, στένωση αορτικής βαλβίδας) ή διήθησης του μυοκαρδίου (π.χ. αμυλοείδωση). Η υπερτροφία στην HCM τυπικά αφορά στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, προκαλώντας απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας. Παρ' όλα αυτά, μπορεί να αφορά το κορυφαίο τμήμα της καρδιάς, να είναι τμηματική ή συγκεντρική (συμμετρική). Η νόσος χαρακτηρίζεται από ελάττωση του όγκου της αριστερής κοιλίας με διατήρηση της συστολικής λειτουργίας (διατήρηση ή και αύξηση του κλάσματος εξώθησης) και διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας, η οποία, τελικά, οδηγεί σε αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης με συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας. Ιστολογικά, η νόσος χαρακτηρίζεται από διόγκωση των μυοκυττάρων, διάμεση ίνωση και μυοκαρδιακή αταξία (διαταραχή της κανονικής, παράλληλης διάταξης των μυοκαρδιακών κυττάρων με αποδιοργάνωση αυτής) [18,20,29].

Η HCM αποτελεί πρωταρχικά νόσο του σαρκομεριδίου. Μεταλλάξεις που αφορούν σε πρωτεΐνες του σαρκομεριδίου αναγνωρίζονται στο 60% περίπου των ασθενών με νόσο και θετικό οικογενειακό ιστορικό, καθώς και σε 40% των ασθενών με σποραδική εμφάνιση της νόσου. Έως σήμερα έχουν ανιχνευθεί > 100 μεταλλάξεις σε 11 γονίδια που εκφράζουν πρωτεΐνες του σαρκομεριδίου και έχουν συσχετισθεί με τον φαινότυπο HCM. Ο τύπος της κληρονομικότητας που παρατηρείται κυρίως είναι ο αυτοσωμικός επικρατής. Τα πλέον συχνά γονίδια που συνδέονται με την εμφάνιση της νόσου είναι το MYH7 (κωδικοποιεί την σύνθεση της βαριάς β-αλυσού της μυοσίνης) και το MYBPC3 (κωδικοποιεί την σύνθεση της πρωτεΐνης C της συνδέουσας τη μυοσίνη) που ευθύνονται για περίπου το 50% των περιπτώσεων της νόσου. Μεταλλάξεις σε αυτά τα 2 γονίδια αφορούν στο 80% περίπου των μεταλλάξεων που αφορούν σε πρωτεΐνες του σαρκομεριδίου. Οι υπόλοιπες μεταλλάξεις αφορούν στην έκφραση των εξής πρωτεϊνών: τροπονίνης T, τροπονίνης I, α-τροπομυοσίνης, ακτίνης, ελαφρές αλυσούς 2 και 3 της μυοσίνης [18-20,29].

Ο φαινότυπος της HCM στο 40% περίπου των ασθενών δεν δύναται να συσχετιστεί με μεταλλάξεις στα έως σήμερα γνωστά γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην παρουσία άλλων άγνωστων έως τώρα γονιδίων, μεταλλάξεις στα οποία

δύνανται να προκαλέσουν τη νόσο, σε μη μενδελιανού τύπου κληρονομικότητα ή σε παρουσία μη γενετικών παραγόντων.

Συσχετισμοί της νόσου με γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες εκτός σαρκομεριδίου περιλαμβάνουν κυρίως το γονίδιο CSRP3 (κωδικοποιεί την καρδιακή πρωτεΐνη LIM – πρωτεΐνη της Z-γραμμής).

Παράλληλα, σημειώνεται πως ο φαινότυπος HCM μπορεί να παρουσιάζεται ως φαινοαντίγραφο (μιας δηλαδή μη κληρονομικής φαινοτυπικής μεταβολής, που οφείλεται σε ιδιαίτερες συνθήκες του περιβάλλοντος, οι οποίες διεγείρουν μια γενετικώς καθορισμένη μεταβολή και η οποία μιμείται έναν παρόμοιο φαινότυπο που οφείλεται σε μια γενική μετάλλαξη). Τέτοιες περιπτώσεις αποτελούν:

- μεταλλάξεις στο γονίδιο PRKAG2 (κωδικοποιεί μια υπομονάδα AMP κινάσης, η οποία λειτουργεί ως ενδοκυττάριος αισθητήρας ενέργειας και η δυσλειτουργία της οποίας προκαλεί την εμφάνιση ενός επικρατούς φαινότυπου HCM, που χαρακτηρίζεται από ενδοκυττάρια εναπόθεση γλυκογόνου και απουσία μυοκυτταρικής αταξίας. Η συγκεκριμένη μετάλλαξη επίσης προκαλεί σύνδρομο Wolff-Parkinson-White (WPW), με εμφάνιση προδιέγερσης στο ηλεκτροκαρδιογράφημα -ΗΚΓ- και προϊούσα νόσο του συστήματος αγωγιμότητας)
- μεταλλάξεις στο γονίδιο LAMP2 (κωδικοποιεί μεμβρανική πρωτεΐνη που σχετίζεται με τα λυσοσώματα, προκαλώντας τη νόσο Danon. Πρόκειται για φυλοσύνδετη επικρατή νόσο με εκδηλώσεις φαινοτύπου HCM, μυοπάθεια και νοητική στέρηση. Σχετίζεται με την παρουσία προδιέγερσης, αρρυθμίας και βαριάς μυοκαρδιακής υπερτροφίας, με εξέλιξη σε DCM)
- μεταλλάξεις στο γονίδιο GLA (κωδικοποιεί την πρωτεΐνη α-γαλακτοσιδάση προκαλώντας τη νόσο του Fabry. Πρόκειται για νόσο των λυσοσωμάτων που χαρακτηρίζεται από ενδοκυττάρια συσσώρευση γλυκοσφιγγολιπιδίων και παρουσιάζει φυλοσύνδετη κληρονομικότητα. Εκδηλώνεται ως πολυσυστηματική νόσος με μυοκαρδιακή προσβολή και αρρυθμίες)
- μεταλλάξεις στο γονίδιο FHL1, που σχετίζονται με την εκδήλωση φυλοσύνδετης μυοπάθειας

Συνοπτικά τα κυριότερα γονίδια που ενέχονται στην αιτιοπαθογένεια της HCM φαίνονται στον **Πίνακα 8**.

Errors	Official Symbol
Sarcomeric	
Myosin, heavy chain 7, cardiac muscle, β	<i>MYH7</i>
Myosin-binding protein C, cardiac	<i>MYBPC3</i>
Troponin T type 2 (cardiac)	<i>TNNT2</i>
Troponin I type 3 (cardiac)	<i>TNNI3</i>
Tropomyosin 1 (α)	<i>TPM1</i>
Myosin, light chain 2, regulatory, cardiac, slow	<i>MYL2</i>
Myosin, light chain 3, alkali; ventricular, skeletal, slow	<i>MYL3</i>
Actin, α , cardiac muscle 1	<i>ACTC1</i>
Nonsarcomeric	
Cysteine and glycine-rich protein 3 (cardiac LIM protein)	<i>CSRP3</i>
Hypertrophic cardiomyopathy phenocopies	
Protein kinase, AMP-activated, γ 2 noncatalytic subunit	<i>PRKAG2</i>
Lysosomal-associated membrane protein 2	<i>LAMP2</i>
Galactosidase, α	<i>GLA</i>
Four-and-a-half LIM domains 1	<i>FHL1</i>

Πίνακας 8 Τα σημαντικότερα γονίδια που ενέχονται στην παθογένεια της HCM [18]

[*Sarcomeric* = γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του σαρκομεριδίου, *Myosin heavy chain cardiac muscle β* = β -βαριά αλυσίδα της μυοσίνης του καρδιακού μύος, *Myosin-binding protein C* = πρωτεΐνη C συνδέουσα τη μυοσίνη, *Troponin T type 2* = τροπονίνη T τύπος 2, *Troponin I type 3* = τροπονίνη I τύπος 3, *Tropomyosin α* = α -τροπομυοσίνη, *Myosin light chain* = ελαφρές αλυσίδες μυοσίνης, *Actin α* = α -ακτίνη, *Non-sarcomeric* = γονίδια που κωδικοποιούν μη σαρκομεριδιακές πρωτεΐνες, *cardiac LIM protein* = καρδιακή πρωτεΐνη LIM, *Hypertrophic cardiomyopathy phenocopies* = φαινοαντίγραφα υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας, *Protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit* = μη καταλυτική υπομονάδα πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από το AMP, *Lysosomal associated membrane protein* = μεμβρανική πρωτεΐνη λυσοσωμάτων, *Galactosidase α* = α -γαλακτοσιδάση, *Four-and-a-half LIM domains* = περιοχές πρωτεΐνης LIM] [βλ. κείμενο]

Άλλα νοσήματα που περιλαμβάνουν τον φαινότυπο της HCM στις εκδηλώσεις τους είναι [3,4,18,19]:

- διηθητικά νοσήματα (π.χ. νόσος Pompe, βλεννοπολυσακχαριδώσεις – νόσος Hurler, νόσος Hunter)
- νοσήματα με διαταραχή της παραγωγής ενέργειας (π.χ. διαταραχή μεταβολισμού πυροσταφυλικού – νόσος Leigh, μιτοχονδριακά νοσήματα με διαταραχή οξειδωτικής φωσφορυλίωσης – σύνδρομο MELAS, Kearns-Sayre)
- νοσήματα με διαταραχή της δεϋδρογενάσης του ακετυλο-συνένζυμου-A
- ανεπάρκεια καρνιτίνης
- οργανικές οξέωσεις (μεθυλμαλονική οξυαιμία)
- σύνδρομο Noonan (αυτοσωμικό επικρατές καρδιοπροσωπικό σύνδρομο που οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου PTPN11, το οποίο κωδικοποιεί μία φωσφατάση της τυροσίνης)
- αταξία του Friedreich
- διαβητικές μητέρες (για βρεφική νόσο)
- σύνδρομο LEOPARD
- Beckwith-Wiedemann

Σε ότι αφορά την παθογένεια της HCM, οι μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του σαρκομεριδίου φαίνεται ότι ενισχύουν την ενεργοποίηση των μυοϊνιδίων με αποτέλεσμα την αδυναμία αποδέσμευσης των νηματίων μυοσίνης – ακτίνης, την αυξημένη συσπαστικότητα των μυοκυττάρων και την υπερβολική κατανάλωση ενέργειας. Διαταραχές στην ενεργειακή ισορροπία του μυοκαρδίου μπορεί να οφείλονται, επίσης, σε μεταλλάξεις που πρωτοπαθώς επηρεάζουν την παραγωγή ενέργειας (π.χ. μιτοχονδριακά νοσήματα) ή σε εκείνες που επηρεάζουν την λειτουργικότητα του μηχανισμού ενεργειακής ρύθμισης (π.χ. PKAG2). Στις περιπτώσεις αυτές το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση του φαινοτύπου HCM.

In vitro μελέτες καθώς και μελέτες σε πειραματόζωα έχουν αναδείξει αυξημένη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα εν τη παρουσία παθολογικών πρωτεϊνικών μορίων μυοσίνης, αυξημένη ευαισθησία των λεπτών μνηματίων για τα ιόντα ασβεστίου αλλά και μεταβολές στην πρωτεΐνη C τη συνδέουσα τη μυοσίνη. Οι διαταραχές αυτές ενεργοποιούν μοριακούς μηχανισμούς που οδηγούν σε υπερτροφία του μυοκαρδίου και είναι πιθανό να συμβάλλουν στην διαστολική δυσλειτουργία που παρατηρείται στην HCM αλλά και στην εμφάνιση

αρρυθμιών. Οι μεταλλάξεις στο σαρκομερίδιο επιδρούν στην ισορροπία των ιόντων ασβεστίου (συμβάλλοντας στη διαστολική δυσλειτουργία) με 2 μηχανισμούς:

- οι μεταλλάξεις που αλλοιώνουν τις πρωτεΐνες τροπομυοσίνη, τροπονίνη I και T έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της χημικής συγγενείας της τροπονίνης C για το ασβέστιο με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων ασβεστίου κατά της φάση της διαστολής
- η αύξηση στην κατανάλωση ενέργειας λόγω αυξημένης συσπαστικότητας μπορεί να οδηγήσει σε ενεργειακή ένδεια επηρεάζοντας άλλες λειτουργίες του μυοκυττάρου, μία απ' τις οποίες είναι και η λειτουργία αντλιών ιόντων. Η αναστολή της λειτουργίας της SERCA (sarcoendoplasmic reticulum Ca^{+2} ATPase) οδηγεί σε ελαττωμένη πρόσληψη ασβεστίου κατά τη φάση της διαστολής (άρα σε αυξημένη συγκέντρωση αυτού).

Οι ανωτέρω διαταραχές (ενσωμάτωση παθολογικών πρωτεϊνών στο σαρκομερίδιο, αυξημένη συγκέντρωση Ca^{+2} με αυξημένη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου και διαστολική δυσλειτουργία, διαταραχή της αποδέσμευσης των νηματίων μυοσίνης – ακτίνης, διαταραχή στην ενεργειακή ισορροπία του κυττάρου) έχουν ως αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του συσταλτικού μηχανισμού του μυοκυττάρου, το οποίο οδηγεί σε αύξηση του stress σε κυτταρικό επίπεδο. Η ενεργοποίηση περαιτέρω ενδοκυτταρικών μηχανισμών και η έκφραση παραγόντων (όπως διάφορες κυτταροκίνες) έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την υπερτροφία των μυοκυττάρων, την μυοκαρδιακή αταξία και δυσλειτουργία (συστολική και διαστολική) [14,20,29].

Συνοπτικά, η HCM αποτελεί πρωτοπαθή νόσο του μυοκαρδίου, η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν συσταλτές πρωτεΐνες του σαρκομεριδίου. Φαινότυπος HCM με την χαρακτηριστική υπερτροφία του μυοκαρδίου μπορεί να παρατηρηθεί και σε μεταλλάξεις που δεν αφορούν το σαρκομερίδιο, όπως αναλύεται ανωτέρω. Αν και οι αρχικές διαταραχές που προκαλούνται στο κυτταρικό επίπεδο καλύπτουν ένα ευρύτατο φάσμα, η τελική κατάληξη είναι κοινή με διαταραχή του μυοκυτταρικού συσταλτικού μηχανισμού. Η νόσος χαρακτηρίζεται παθολογοανατομικά από υπερτροφία του μυοκαρδίου, διάμεση ίνωση και μυοκυτταρική αταξία. Σημειώνεται, ωστόσο, πως οι δομικές αυτές αλλοιώσεις συνήθως έπονται των λειτουργικών διαταραχών του μυοκαρδίου (π.χ. η διαστολική λειτουργία μπορεί να είναι επηρεασμένη χωρίς να παρατηρείται μυοκαρδιακή υπερτροφία). Ο τελικός φαινότυπος, εκτός από την υπάρχουσα μετάλλαξη στο γονίδιο την υπεύθυνη για τη νόσο, πιθανόν, επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως είναι τα

τροποποιητικά της νόσου γονίδια (modifier genes) π.χ. τα αλληλόμορφα γονίδια του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 1, τα οποία έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου και με τον βαθμό της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας [20].

3.3 Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια (RCM)

Η περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί μια σπάνια μορφή παθήσεως του μυοκαρδίου και χαρακτηρίζεται από φυσιολογικό ή ελαττωμένο όγκο (κυρίως διαστολικό) των κοιλιών (μίας ή και των 2), διάταση των κόλπων, φυσιολογικό πάχος της αριστεράς κοιλίας, φυσιολογικές κολποκοιλιακές βαλβίδες, διαταραχή στην πλήρωση των κοιλιών με παρουσία χαρακτηριστικών περιοριστικής φυσιολογίας και φυσιολογική (ή σχεδόν φυσιολογική) συστολική λειτουργία. Η περιοριστική φυσιολογία αναφέρεται στην ύπαρξη ελαττωμένης ενδοτικότητας του μυοκαρδίου, ώστε κατά την φάση πλήρωσης των κοιλιών η ενδοκοιλιακή πίεση αυξάνει δυσανάλογα με τον όγκο πλήρωσης (δηλαδή μικρή αύξηση στον όγκο πλήρωσης προκαλεί μεγάλη αύξηση στην πίεση εντός της κοιλίας). Όπως είναι εμφανές, ο όρος περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια δεν αναφέρεται σε μια συγκεκριμένη νοσολογική οντότητα, αλλά αντικατοπτρίζει μια ετερογενή ομάδα νοσημάτων που παρουσιάζονται με τον συγκεκριμένο φαινότυπο και χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει νοσήματα του μυοκαρδίου που σχετίζονται με ευρύ φάσμα γενετικών συνδρόμων ή συστηματικών νοσημάτων [3,4,18,22].

Καθώς η νόσος μπορεί να προσβάλλει και τις 2 κοιλίες, δύναται να εκδηλωθεί με συμπτώματα δεξιάς ή αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Συχνά τα ευρήματα από την πάσχουσα δεξιά καρδιά κυριαρχούν (οιδήματα, ασκίτης, αυξημένη σφαγιτιδική πίεση), η προσβολή της αριστερής κοιλίας οδηγεί στην εμφάνιση δύσπνοιας και ακτινολογικής εικόνας πνευμονικού οιδήματος με την καρδιά να παρουσιάζει φυσιολογικές διαστάσεις. Η υπόνοια της παρουσίας RCM πρέπει να τίθεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία καρδιακής ανεπάρκειας χωρίς καρδιομεγαλία ή συστολική δυσλειτουργία [21]. Η εμφάνιση αιφνιδίου θανάτου, δυνητικά θανατηφόρων αρρυθμιών (όπως κοιλιακές αρρυθμίες ή κολποκοιλιακός αποκλεισμός) και καρδιακής ανεπάρκειας είναι συχνές [15]. Ιστολογικά παρατηρείται ενδοκαρδιακή ίνωση. Ίνωση στον διάμεσο ιστό μπορεί να είναι από απύουσα έως και πολύ εκτεταμένη (συνήθως υπάρχει κατά περιοχές). Μπορεί να υπάρχει ίνωση του φλεβόκομβου ή του κολποκοιλιακού κόμβου με αποτέλεσμα την εμφάνιση πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Στην περίπτωση αυτή απαιτείται μόνιμη βηματοδότηση [21].

Ο φαινότυπος της περιοριστικής φυσιολογίας παρατηρείται και σε άλλες μορφές (φαινοτύπους) μυοκαρδιοπάθειας, ιδιαίτερα στην HCM. Μεταξύ των 2 αυτών φαινοτύπων παρατηρείται σημαντική αλληλοεπικάλυψη και αρκετά συχνά ασθενείς με τυπική εικόνα RCM ανιχνεύονται σε οικογένειες εντός των οποίων τα περισσότερα εκ των προσβεβλημένων μελών παρουσιάζουν τυπική HCM εικόνα [15,18].

Ο τύπος της κληρονομικότητας στις περισσότερες περιπτώσεις κληρονομικής νόσου είναι ο αυτοσωμικός επικρατής. Παρά ταύτα, παρατηρούνται κι άλλες μορφές όπως αυτοσωμική υπολειπόμενη, φυλοσύνδετη και μιτοχονδριακή κληρονομικότητα. Τα περισσότερα γονίδια, οι μεταλλάξεις των οποίων ενέχονται στην παθογένεια του φαινοτύπου της RCM, κωδικοποιούν πρωτεΐνες του σαρκομεριδίου, του κυτταροσκελετού ή της Z-περιοχής. Παραδείγματα μεταλλάξεων που έχουν συσχετιστεί με τον συγκεκριμένο φαινότυπο αφορούν στα γονίδια που εκφράζουν την τροπονίνη I, την τροπονίνη T, την ακαρδιακή ακτίνη, την βαριά άλυσο της β-μυοσίνης, την α-τροπομυοσίνη, την ελαφρά άλυσο της μυοσίνης και την τιτίνη. Επίσης, έχουν περιγραφεί σημειακές μεταλλάξεις αντικατάστασης βάσης στο γονίδιο που εκφράζει τη δεσμίνη εντός οικογενειών με εκδηλώσεις μυοπάθειας, οι οποίες έχουν συσχετιστεί με φαινότυπο RCM (με ή χωρίς συνοδό μυοπάθεια και / ή κολποκοιλιακό αποκλεισμό) [15,22,23,24].

Οι γενετικές μορφές αμυλοείδωσης μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση κληρονομικού συνδρόμου καρδιακής ανεπάρκειας με φαινότυπο RCM. Η νόσος προκαλείται από διάχυτη εναπόθεση αδιάλυτων πρωτεϊνικών ινιδίων σε διάφορα όργανα, όπως την καρδιά, το δέρμα και τους νεφρούς. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη τρανσθυρετίνη (προλευκωματίνη, η οποία αποτελεί πρωτεΐνη – φορέα της θυροξίνης και της βιταμίνης A) αποτελούν την πλέον συχνή αλλοίωση που συναντάται στις περιπτώσεις πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης [18]. Τα γονίδια που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση φαινοτύπου RCM φαίνονται στον **Πίνακα 9**.

<u>GENE</u>	<u>GENE NAME</u>
ACTC1	α -Cardiac Actin
BAG3	BCL2-associated athanogene 3
DES	Desmin
GLA	α -Galactosidase
MYH7	β -Myosin Heavy Chain 7
MYL2	Myosin Regulatory Light Chain 2, slow
MYL3	Myosin Light Chain 3, slow
MYPN	Myopalladin
TNNI3	Cardiac Troponin I, type 3
TNNT2	Cardiac Troponin T, type 2
TPM1	α -Tropomyosin 1
TTN	Titin
TTR	Transthyretin

Πίνακας 9 Γονίδια που έχουν συσχετιστεί με RCM [15]

[α -Cardiac Actin = α -καρδιακή ακτίνη, BCL-2 associated athanogene 3 = πρωτεΐνη BCL-2, Desmin = δεσμίνη, α -Galactosidase = α -γαλακτοσιδάση, β -myosin Heavy Chain = β -βαριά αλυσίδα μυοσίνης, Myosin Light Chain = ελαφρά άλυσος μυοσίνης, Myopalladin = μυοπαλλαδίνη, Cardiac Troponin I/T = καρδιακή τροπονίνη I/T, α -Tropomyosin = α -τροπομυοσίνη, Titin = τιτίνη, Transthyretin = τρανσθυρετίνη] [βλ. κείμενο]

Ο φαινότυπος RCM μπορεί να παρουσιαστεί και στα πλαίσια άλλων νοσημάτων εκτός των ανωτέρω αναφερόμενων. Παραδείγματα τέτοιων νοσημάτων αποτελούν διηθητικές νόσοι (αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, νόσος Gaucher, νόσος Hurler, λιπώδης διήθηση), αιμοχρωμάτωση, νόσος του Fabry, γλυκογονιάσεις, ενδομυοκαρδιακή ίνωση, υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο, ακτινοβολία, σκληρόδερμα, φάρμακα (ανθρακυκλίνες, σεροτονίνη, εργοταμίνη) [4,21].

3.4 Αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια (AC) – Αρρυθμογόνος δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας (ARVC)

Πρόκειται για κληρονομική νόσο του μυοκαρδίου, η οποία, κατά κύριο, λόγο προσβάλλει τη δεξιά κοιλία. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από την προοδευτική απώλεια μυοκαρδιακού ιστού με αντικατάσταση αυτού από ινολιπώδη ιστό. Αρχικά, η νόσος είχε χαρακτηριστεί ως δυσπλασία, καθώς είχε θεωρηθεί ότι οφείλεται σε συγγενή διαταραχή της ανάπτυξης του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας. Η αιτιολογική όμως συσχέτιση της νόσου με γονιδιακή διαταραχή στην έκφραση πρωτεϊνών των δεσμοσωμάτων οδήγησε στη κατάταξή της ως μίας εκ των πρωτοπαθών καρδιομυοπαθειών κατά ΑΗΑ. Η αναγνώριση του γεγονότος πως η προσβολή μπορεί να αφορά τη δεξιά, την αριστερή ή και τις 2 κοιλίες έχει οδηγήσει στην χρήση του όρου αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια (arrhythmogenic cardiomyopathy) [3,4,15,18,25].

Όπως σημειώνεται και ανωτέρω, το χαρακτηριστικό παθολογοανατομικό εύρημα της ARVC είναι η απώλεια του φυσιολογικού μυοκαρδιακού ιστού της δεξιάς κοιλίας και αντικατάσταση αυτού με ινώδη – λιπώδη ιστό. Η προσβολή μπορεί να είναι τμηματική ή διάχυτη. Συχνά ανιχνεύονται κατά τόπους φλεγμονώδη διηθήματα (κυρίως T-λεμφοκύτταρα) σε συσχέτιση με τα απεπτωκότα καρδιακά μυοκύτταρα, κάτι που πιθανόν να αποτελεί ένδειξη ότι η παθολογική αυτή διεργασία είναι ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη. Η αντικατάσταση του φυσιολογικού ιστού από ινολιπώδη κατευθύνεται από το επικάρδιο προς το ενδοκάρδιο και, κυρίως, αφορά το ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας, με αποτέλεσμα την λέπτυνση αυτού και την ανάπτυξη ανευρσματικής διάτασης, η οποία τυπικά παρατηρείται στον χώρο εισόδου της RV, στον χώρο εξόδου και στην κορυφή (‘τρίγωνο της δυσπλασίας’). Σημειώνεται πως στην τυπική μορφή της νόσου, η αριστερή κοιλία επηρεάζεται αλλά σε μικρότερο βαθμό απ’ ότι η δεξιά κοιλία. Παρά ταύτα, υπάρχουν μορφές της νόσου που χαρακτηρίζονται από ισότιμη προσβολή των 2 κοιλιών (ή ακόμα και κατά κύριο λόγο προσβολή της LV). Η προσβολή της LV με αντικατάσταση του φυσιολογικού μυοκαρδιακού ιστού μπορεί να αφορά τόσο το μεσοκοιλιακό διάφραγμα όσο και το ελεύθερο τοίχωμα, είτε διάχυτα ή (πιο συχνά) τμηματικά. Οι ιστολογικές αυτές μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα την κλινική έκφραση της νόσου, η οποία εκδηλώνεται με επιρρέπεια στις κοιλιακές αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο θάνατο [4,14,18,25,27].

Στην παθογένεια της νόσου καθοριστικό ρόλο παίζουν μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες των δεσμοσωμάτων, οι οποίες είναι σημαντικές για την

διακυτταρική προσκολλητικότητα (η ARVC χαρακτηρίζεται και ως νόσος του δεσμοσώματος). Η πλέον συχνή μορφή της νόσου είναι εκείνη που κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα (μη συνδρομική νόσος, η οποία παρουσιάζει χαμηλή διεισδυτικότητα), ενώ υπάρχει και η μορφή που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, στην οποία η προσβολή του μυοκαρδίου παρατηρείται στα πλαίσια καρδιο-δερματικού συνδρόμου. Έχουν ταυτοποιηθεί 5 γονίδια έως σήμερα που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του δεσμοσώματος και έχουν συσχετισθεί αιτιολογικά με τη νόσο. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι η πλακογλοβίνη, η δεσμοπλακίνη, η πλακοφυλλίνη-2, η δεσμογλεΐνη και η δεσμοκολλίνη. Σημειώνεται ότι πολλοί ασθενείς φέρουν >1 μεταλλάξεις (διπλή ετεροζυγωτία), κατάσταση που συνδυάζεται με βαρύτερη κλινική έκφραση της νόσου [14,15,18,25].

Η αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα χαρακτηρίζει 2 κλινικά σύνδρομα, τα οποία εκδηλώνονται με μυοκαρδιοπάθεια (φαινότυπος ARVC) και δερματική προσβολή. Το πρώτο είναι η νόσος της Νάξου (ARVC – υπερκεράτωση παλαμών και πελμάτων – ασυνήθιστα σγουρό μαλλί που οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την δεσμοσωμιακή πρωτεΐνη πλακογλοβίνη. Αποτελεί το πρώτο γονίδιο το οποίο ιστορικά συσχετίστηκε αιτιολογικά με ARVC) και το δεύτερο το σύνδρομο Carvajal (παρόμοιος δερματολογικός φαινότυπος με τη νόσο της Νάξου. Η μυοκαρδιοπάθεια χαρακτηρίζεται από προσβολή κυρίως της LV και οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την έκφραση της πρωτεΐνης δεσμοπλακίνης) [14,25].

Σημειώνεται πως με την εκδήλωση φαινοτύπου ARVC έχουν συσχετιστεί μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν μη δεσμοσωμιακές πρωτεΐνες, όπως την πρωτεΐνη TMEM43 (transmembrane protein 43), η οποία ενέχεται στη σύνδεση των μυοκαρδιακών κυττάρων μεταξύ τους για την ανάπτυξη της λειτουργικής συσταλτής δομής του μυοκαρδίου [18]. Τα πλέον σημαντικά γονίδια που ενέχονται στην παθογένεια της νόσου φαίνονται στον **Πίνακα 10**.

Genes	Official Symbol
Desmosomal	
Plakophilin 2	<i>PKP2</i>
Desmocollin 2	<i>DSC2</i>
Desmoglein 2	<i>DSG2</i>
Desmoplakin	<i>DSP</i>
Junction plakoglobin	<i>JUP</i>
Extradesmosomal	
Transmembrane protein 43	<i>TMEM43</i>

Πίνακας 10 Γονίδια που έχουν συσχετιστεί με ARVC [18]

[*Desmosomal* = δεσμοσωμιακές πρωτεΐνες, *Plakophilin* = πλακοφυλλίνη, *Desmocollin* = δεσμοκολλίνη, *Desmoglein* = δεσμογλεΐνη, *Desmoplakin* = δεσμοπλακίνη, *Plakoglobin* = πλακογλοβίνη, *Extradesmosomal* = μη δεσμοσωμιακές πρωτεΐνες, *Transmembrane protein 43* = διαμεμβρανική πρωτεΐνη 43] [βλ. κείμενο]

Τα δεσμοσώματα αποτελούν πολυπρωτεϊνικά συμπλέγματα που ενέχονται στις διακυτταρικές συνδέσεις, είτε απευθείας (κύτταρο με κύτταρο) είτε δια των ενδιάμεσων νηματίων γειτονικών κυττάρων. Συνεπώς, συμμετέχουν δομικά στην ανάπτυξη λειτουργικής συσταλτής μονάδας σε ότι αφορά το μυοκάρδιο. Η παρουσία τους είναι έκδηλη σε ιστούς που υπόκεινται σε μηχανικό στρες, όπως είναι το μυοκάρδιο και το δέρμα (επιδερμίδα), κάτι που ερμηνεύει το φαινοτυπικό φάσμα τη ARVC (καρδιακές και δερματικές εκδηλώσεις). Οι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου περιλαμβάνουν διαταραχή των διακυτταρικών συνδέσεων, διαταραχή στην μετάδοση της συσταλτής δύναμης καθώς και διαταραχή στην λειτουργικότητα των ιοντικών διαύλων νατρίου. Οι διαταραχές αυτές πιθανόν να οδηγούν σε ελαττωμένη ικανότητα των καρδιακών μυοκυττάρων να ανθίστανται στις μηχανικές πιέσεις που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Πιθανό επακόλουθο της ανωτέρω διεργασίας αποτελεί η διαταραχή της κυτταρικής επιφανείας των μυοκυττάρων, η οποία οδηγεί σε αποκόλληση των γειτονικών κυττάρων και κυτταρικό θάνατο. Παράλληλα υπάρχουν δεδομένα που αναδεικνύουν συμμετοχή των μεταλλαγμένων δεσμοσωματικών πρωτεϊνών στην πρόκληση αναδιαμόρφωσης (remodelling) των χασματικών συνάψεων μεταξύ των κυττάρων, κάτι που μπορεί να εξηγήσει την πρόωμη

παρουσία ηλεκτροκαρδιογραφικών διαταραχών και κοιλιακών αρρυθμιών (πριν να υπάρξει δηλαδή απώλεια μυοκυττάρων και εμφανής δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας) [14,26].

Τα δεσμοσώματα, εκτός από τον δομικό τους ρόλο, αποτελούν σημαντικούς διαμεσολαβητές ενδοκυτταρικών και διακυτταρικών μηνυμάτων. Πρόσφατα, έχουν δημοσιευτεί δεδομένα που συσχετίζουν την εναπόθεση ινώδους και λιπώδους ιστού με διαταραχή στο WNT σύστημα μετάδοσης μηνυμάτων (πρωτεϊνικό σύστημα μετάδοσης κυτταρικών σημάτων που διαμεσολαβείται από επιφανειακούς υποδοχείς). Η διαταραχή του συστήματος αυτού οδηγεί σε επαναπρογραμματισμό των καρδιακών βλαστικών κυττάρων, τα οποία διαφοροποιούνται πλέον σε λιποκύτταρα (αντί της φυσιολογικής τους διαφοροποίησης και ωρίμανσης σε μυοκαρδιακά κύτταρα) [15,19,25,26].

Σημαντικό παράγοντα που ενέχεται στην εκδήλωση αλλά και την εξέλιξη της νόσου ως τροποποιητής (disease modifier) αποτελεί η σωματική άσκηση, καθώς έχει βρεθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες με ARVC. Η άσκηση πιθανόν να επιδεινώνει την μηχανική αποσύνδεση των μυοκυττάρων, ενώ, επίσης, μπορεί δυνητικά να αποτελεί παράγοντα που πυροδοτεί κακοήθεις (ανθεκτικές) κοιλιακές αρρυθμίες [25].

3.5 Μη συμπαγές μυοκάρδιο της αριστεράς κοιλίας (Left Ventricular non compaction – LVNC)

Πρόκειται για μια δομική διαταραχή του μυοκαρδίου της αριστερής κοιλίας (LV), η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία 2 στοιβάδων και τυπικά παρατηρείται στο κορυφαίο και το πλάγιο τοίχωμα της LV, περιφερικά των θηλοειδών μυών. Η πρώτη στοιβάδα συνίσταται από το σπογγώδες ενδοκάρδιο και η δεύτερη από το συμπαγές επικάρδιο (συνήθως η συμπαγής επικαρδιακή στοιβάδα είναι πιο λεπτή από τη σπογγώδη ενδοκαρδιακή). Η πάθηση χαρακτηρίζεται από την παρουσία προεξεχουσών μυοκαρδιακών δοκιδώσεων και βαθιών εντομών ενδιάμεσα αυτών, οι οποίες εκτείνονται από την κοιλότητα της LV έως το τοίχωμα αυτής (σπογγώδες ενδοκάρδιο). Το μη συμπαγές μυοκάρδιο συχνά μιμείται φαινοτύπους άλλων μυοκαρδιοπαθειών (π.χ. διατατική, υπερτροφική, περιοριστική ή συνδυασμούς αυτών), ενώ σχετίζεται και με την παρουσία συγγενών καρδιοπαθειών, ιδιαίτερα της δεξιάς καρδιάς. Έχουν περιγραφεί διάφοροι φαινότυποι, όπως μεμονωμένο LVNC, LVNC που μιμείται DCM, υπερτροφικό LVNC, LVNC που μιμείται HCM, μικτή μορφή (DCM / HCM), περιοριστική μορφή LVNC, LVNC που σχετίζεται με συγγενείς καρδιοπάθειες. Η μικτή μορφή φαίνεται να έχει και τη χειρότερη πρόγνωση [192,200,215].

Η διαταραχή αυτή θεωρείται ότι προκαλείται από την αναστολή της εμβρυογένεσης του ενδοκαρδίου και του μυοκαρδίου. Κατά της διάρκεια της εμβρυονικής ανάπτυξης, το μυοκάρδιο σχηματίζει ένα χαλαρό δίκτυο ινών, που διαχωρίζονται από βαθιές εντομές (τα κολποειδή), οι οποίες συνδέουν το μυοκάρδιο με την κοιλότητα της αριστερής κοιλίας. Σταδιακά, η χαλαρή αυτή δομή γίνεται όλο και πιο συμπαγής μεταξύ της 5^{ης} και 8^{ης} εβδομάδας της εμβρυονικής ζωής από το επικάρδιο προς το ενδοκάρδιο (δηλ. από έξω προς τα μέσα) και από τη βάση της καρδιάς προς την κορυφή. Κατά τον ίδιο χρόνο, αναπτύσσεται και η στεφανιαία κυκλοφορία, με τα κολποειδή να σμικρύνονται και, τελικά, να σχηματίζουν τα τριχοειδή αγγεία. Η διαδικασία αυτή φαίνεται να πυροδοτείται από παράγοντες όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας και η αγγειοποιητίνη. Η αναστολή της ανωτέρω διαδικασίας οδηγεί στην δομική διαταραχή που περιγράφεται ως μη συμπαγές μυοκάρδιο [192,193,200].

Η παθολογική αναστολή της εμβρυογένεσης, στις περιπτώσεις που σχετίζεται με την παρουσία συγγενών καρδιοπαθειών, πιθανολογείται ότι οφείλεται σε φόρτιση πίεσης ή μυοκαρδιακή ισχαιμία. Το αποτέλεσμα είναι η παρουσία βαθιών εντομών που βρίσκονται σε επικοινωνία τόσο με την κοιλότητα της αριστερής κοιλίας, όσο και με το σύστημα των

στεφανιαίων αγγείων. Αντίθετα, η μεμονωμένη νόσος της αριστερής κοιλίας με απουσία άλλων καρδιακών ανωμαλιών θεωρείται ότι έχει γενετική βάση και χαρακτηρίζεται από την συνέχεια της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας και των βαθιών εντομών, οι οποίες πληρούνται από αίμα προερχόμενο μόνο από την αριστερή κοιλία χωρίς να επικοινωνούν με το επικαρδιακό σύστημα των στεφανιαίων αγγείων [193,194].

Ιστολογικά δεν υπάρχουν κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νόσου. Έχουν αναφερθεί η παρουσία διάμεσης ίνωσης, ενδομυοκαρδιακής πάχυνσης και υποενδοκαρδιακής ινοελάστωσης σε δείγματα βιοψίας ασθενών με LVNC, ενώ υπάρχουν και αναφορές για την παρουσία νεκρωτικών περιοχών εντός των δοκιδώσεων [193].

Η νόσος μπορεί να είναι είτε σποραδική είτε οικογενής. Αναφέρεται ότι 12-50% των ασθενών έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό για LVNC. Τα προσβεβλημένα άτομα μπορούν να διαγνωστούν με έλεγχο των ασυμπτωματικών συγγενών των πασχόντων. Η αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα είναι πιο συχνή από ότι η φυλοσύνδετη ή η αυτοσωμική υπολειπόμενη [193-195].

Σε ότι αφορά το γενετικό υπόβαθρο της νόσου, έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του σαρκομεριδίου, του κυτταροσκελετού, της Z-γραμμής και των μιτοχονδρίων. Οι κυριότερες εξ' αυτών αφορούν τα γονίδια που κωδικοποιούν την μιτοχονδριακή πρωτεΐνη ταφαζίνη (G4.5, η οποία κληρονομείται με φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τρόπο και σχετίζεται με το σύνδρομο Barth), την πρωτεΐνη του κυτταροσκελετού α-δυστρομπρεβίνη (P121L, που συνδέεται με την παρουσία συγγενών καρδιοπαθειών), τις πρωτεΐνες του σαρκομεριδίου καρδιακή α-ακτίνη, βαρέα άλυσο της β-μυοσίνης, πρωτεΐνη C που συνδέεται με την καρδιακή μυοσίνη, α-τροπομυοσίνη, τροπονίνη-T, την λαμινίνη A/C, την πρωτεΐνη 3 που συνδέεται με τον τομέα LIM, την τροπομυοσίνη 1. Σημειώνεται πως πολλά από τα γονίδια που συνδέονται με LVNC συνδέονται, επίσης, και με άλλους φαινοτύπους μυοκαρδιοπάθειας (κυρίως διατακτική μυοκαρδιοπάθεια). Παράλληλα, υπάρχουν πειραματικά δεδομένα πως μεταλλάξεις σε γονίδια τα οποία εμπλέκονται στην καρδιακή μορφογένεση οδηγούν στην εκδήλωση φαινότυπου LVNC, κάτι που συμβαδίζει με την υπόθεση της αναστολής της εμβρυογένεσης [192,193,196]. Τα κυριότερα γονίδια που εμπλέκονται στην έκφραση του LVNC και οι πρωτεΐνες που εκφράζουν φαίνονται στον **Πίνακα 11** [15].

<u>GENE</u>	<u>GENE NAME</u>
ACTC1	α -Cardiac Actin
CASQ2	Cardiac Calsequestrin 2
DTNA	α -Dystrobrevin
DYS	Dystrophin
GLA	α -Galactosidase
LDB3	LIM-domain binding 3
LMNA	Lamin A/C
MYBPC3	Myosin Binding Protein C
MYH7	β -Myosin Heavy Chain 7
TAZ	Tafazzin
TNNT2	Cardiac Troponin T, type 2

Πίνακας 11 Γονίδια που έχουν συσχετιστεί με LVNC [15]

[α -Cardiac Actin = α -καρδιακή ακτίνη, Cardiac Calsequestrin = καρδιακή καλσεκουεστρίνη, Dystrobrevin = δυστρομπρεβίνη, Dystrophin = δυστροφίνη, α -Galactosidase = α – γαλακτοσιδάση, LIM-domain binding-3 = πρωτεΐνη 3 που συνδέεται με τον τομέα LIM, Lamin A/C = λαμινίνη A/C, Myosin Binding Protein C = πρωτεΐνη C που συνδέεται με τη μυοσίνη, β -Myosin Heavy Chain = β -βαρέα άλυσος μυοσίνης, Tafazzin = ταφαζίνη, Cardiac Troponin T = καρδιακή τροπονίνη T] [βλ. κείμενο]

3.6 Διαταραχές διαύλων ιόντων

Οι μυοκαρδιοπάθειες της κατηγορίας αυτής (κατάταξη κατά AHA βλ. 2.1.3) χαρακτηρίζονται από την παρουσία μεταλλάξεων σε γονίδια τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη μεταφορά ιόντων διά των κυτταρικών μεμβρανών (κυρίως νατρίου, ασβεστίου και καλίου).

Το σύνδρομο μακρού QT (Long QT syndrome – LQTS) αποτελεί την πιο συχνή από τις διαταραχές διαύλων ιόντων. Έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις σε 20 διαφορετικά γονίδια που οδηγούν σε φαινότυπο LQTS. Χαρακτηρίζεται από την παράταση του χρόνου της κοιλιακής επαναπόλωσης και του QT διαστήματος στο ΗΚΓ (διορθωμένου για την καρδιακή συχνότητα), την παρουσία πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας χαρακτηριστικής μορφολογίας (torsade des pointes) και του αυξημένου κινδύνου εκδήλωσης συγκοπής και αιφνιδίου θανάτου. 25-50% των προσβεβλημένων ατόμων εμφανίζουν οριακά παθολογικό ή ακόμα και φυσιολογικά QT διάστημα. Για το LQTS έχουν περιγραφεί 2 μορφές κληρονομικότητας: μια σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη που σχετίζεται με κώφωση (σύνδρομο Jervell και Lange-Nielsen) και οφείλεται σε διαταραχές στους αργούς διαύλους καλίου, και μια πολύ πιο συχνή αυτοσωμική επικρατής που σχετίζεται με μεταλλάξεις σε 13 διαφορετικά γονίδια. Το 80-90% των περιπτώσεων οφείλεται σε μεταλλάξεις 3 γονιδίων (KCNQ1, KCNH₂, SCN5A), οι οποίες οδηγούν σε διαταραχή των διαύλων καλίου και νατρίου [3,249-251].

Το σύνδρομο Brugada χαρακτηρίζεται ηλεκτροκαρδιογραφικά από κυρτή ανάσπαση του διαστήματος ST στις πρόσθιες προκάρδιες απαγωγές V₁-V₃ και αποκλεισμό δεξιού σκέλους, καθώς και από επιρρέπεια στην εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου. Η μορφή του ΗΚΓ μπορεί να είναι διαλείπουσα και να αποκαλυφθεί μετά από χορήγηση αναστολέων διαύλων νατρίου, όπως προκαϊναμίδη και φλεκαϊνίδη. Μεταλλάξεις σε 25 διαφορετικά γονίδια έχουν συσχετιστεί έως σήμερα με την εμφάνιση του συνδρόμου (18 κωδικοποιούν υπομονάδες των διαύλων ιόντων και 7 ρυθμιστικές πρωτεΐνες). Μόνο 20-30% των ασθενών έχουν αναγνωρισμένη γονιδιακή μετάλλαξη. Η πλέον συχνή μετάλλαξη αφορά το γονίδιο SCN5A (κωδικοποιεί την α-υπομονάδα του διαύλου νατρίου) και παρατηρείται στο 20-25% των περιπτώσεων γενετικά επιβεβαιωμένου συνδρόμου. Ο βασικός τρόπος κληρονομικότητας είναι ο αυτοσωμικός επικρατής (έχει περιγραφεί και φυλοσύνδετη κληρονομικότητα που αφορά μετάλλαξη στο γονίδιο KCNE5). Ο βασικός μηχανισμός ηλεκτροφυσιολογικής αστάθειας και πρόκλησης αρρυθμίας είναι η διαταραχή

της ισορροπίας των ρευμάτων εισόδου και εξόδου κατά την φάση I της εκπόλωσης (δυναμικό ενεργείας). Αναγνωρισμένοι παράγοντες που μπορεί να πυροδοτήσουν την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών, συγκοπής και αιφνιδίου θανάτου είναι ο πυρετός και η κατανάλωση μεγάλων γευμάτων (έχει αποδοθεί στην έκκριση ινσουλίνης που συνδέεται με ανάσπαση του ST) [3,249-252].

Η κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (CPVT) χαρακτηρίζεται από την εκδήλωση συγκοπής, αιφνιδίου θανάτου, πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας πυροδοτούμενης από έντονη σωματική άσκηση ή οξεία συναισθηματική φόρτιση (κυρίως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες), φυσιολογικό ΗΚΓ ηρεμίας και απουσία δομικής καρδιοπάθειας. Ο πιο χαρακτηριστικός τύπος αρρυθμίας είναι η αμφίδρομη κοιλιακή ταχυκαρδία με εναλλασσόμενο άξονα QRS. Η CPVT έχει συσχετιστεί κυρίως με μεταλλάξεις σε 2 γονίδια: το RYR2 (κωδικοποιεί τον υποδοχέα της ρυανοδίνης), το οποίο σχετίζεται με την αυτοσωμική επικρατή μορφή της νόσου (50-55%), και το CASQ2 (κωδικοποιεί την πρωτεΐνη καλσεκουεστρίνη), το οποίο σχετίζεται με την αυτοσωμική υπολειπόμενη μορφή της νόσου (2-5%). Ο υποδοχέας της ρυανοδίνης αποτελεί δομικό στοιχείο των διαύλων απελευθέρωσης ασβεστίου εντός του σαρκοπλασματικού δικτύου, ενώ η καλσεκουεστρίνη δεσμευτική πρωτεΐνη του ασβεστίου. Παθοφυσιολογικά, η νόσος χαρακτηρίζεται από διαταραχή της απελευθέρωσης των ιόντων ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο ως απάντηση στην αδρενεργική διέγερση με αποτέλεσμα την αρρυθμιογόνο δράση (μηχανισμός όψιμων μεταδυναμικών και πυροδότησης) [3,249-251].

Το σύνδρομο του βραχέος QT (SQTS) χαρακτηρίζεται από την παρουσία στενού QT στο ΗΚΓ (<340 ms) και υψηλή επίπτωση αιφνιδίου θανάτου ως απότοκο κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής. Το σύνδρομο έχει συσχετιστεί με την παρουσία μεταλλάξεων σε 6 γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες διαύλων ιόντων, οι οποίες κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα. Ταυτοποίηση μετάλλαξης, όμως, μπορεί να γίνει μόνο σε 15% των ασθενών. Παθοφυσιολογικά, η βασική διαταραχή του συνδρόμου είναι η βράχυνση της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας του μυοκαρδίου [3, 249-251].

3.7 Μυοκαρδίτιδα

Η μυοκαρδίτιδα αποτελεί μια φλεγμονώδη νόσο του μυοκαρδίου, που μπορεί να προκληθεί από ποικιλία λοιμωδών και μη παραγόντων. Συχνότερα οφείλεται σε συνήθεις ιογενείς λοιμώξεις αλλά και σε ανοσολογική απόκριση του οργανισμού σε διάφορα ερεθίσματα. Με την ανάπτυξη μοριακών τεχνικών, όπως η PCR, το φάσμα των πλέον συχνά ανιχνεύσιμων ιών στις ενδομυοκαρδιακές βιοψίες έχει μετατοπιστεί τα τελευταία χρόνια από τους εντεροϊούς – αδενοϊούς στον παρβοϊό B19 (PVB19) και τον ερπητοϊό 6 (HHV6). Ασθενείς με λοίμωξη HIV παρουσιάζουν παθολογοανατομικά ευρήματα συμβατά με μυοκαρδίτιδα σε ποσοστό >50% [13,30,31].

Μυοκαρδίτιδα μπορεί να προκληθεί – πυροδοτηθεί και από μη ιογενείς λοιμώξεις, όπως για παράδειγμα νόσο του Lyme (Borrelia), διφθερίτιδα και νόσο του Chagas. Πολλά φάρμακα (αντιεπιληπτικά, αντιψυχωσικά, αντιβιοτικά) μπορεί να πυροδοτήσουν αντίδραση υπερευαισθησίας με αποτέλεσμα την εκδήλωση ηωσινοφιλικής μυοκαρδίτιδας, μια κατάσταση που, συνήθως, είναι αναστρέψιμη με την απομάκρυνση του υπεύθυνου παράγοντα. Συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, όπως το σύνδρομο Churg-Strauss ή το υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο, κακοήθειες, παρασιτικές ή πρωτοζωικές λοιμώξεις έχουν, επίσης, συσχετιστεί με την εκδήλωση ηωσινοφιλικής μυοκαρδίτιδας [13,30].

Η γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα και η καρδιακή σαρκοείδωση αποτελούν 2 σπάνιες ιδιοπαθείς και ιστολογικά παρόμοιες οντότητες. Η γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα θεωρείται πως αποτελεί πρωταρχικά αυτοάνοση διαταραχή, καθώς έχει συσχετιστεί με ποικιλία αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως την παρουσία θυμώματος και αντιδράσεων υπερευαισθησίας από φάρμακα. Πρόκειται για οξεία νόσο με υψηλή θνητότητα και υψηλό κίνδυνο ανάγκης για μεταμόσχευση καρδιάς, η οποία κάποιες φορές διακρίνεται από την πολύ πιο συχνή οντότητα της μεταλοιμώδους μυοκαρδίτιδας λόγω της παρουσίας κοιλιακής ταχυκαρδίας, κολποκοιλιακού αποκλεισμού και πτωχής κλινικής πορείας, παρά την εφαρμογή ενδεδειγμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η παρουσία καρδιακής σαρκοείδωσης (κοκκιωματώδης νόσος) είναι πιθανή σε ασθενείς που παρουσιάζουν εικόνα χρόνιας διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας με νεοεμφανιζόμενες κοιλιακές αρρυθμίες και υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό, οι οποίοι επίσης δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία [13,30]. Οι αιτιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με την πρόκληση μυοκαρδίτιδας αναφέρονται και στην παράγραφο 2.2.

Σε ό,τι αφορά στην παθογένεια της ιογενούς μυοκαρδίτιδας, φαίνεται ότι οι εντεροϊοί και οι αδενοϊοί εισέρχονται στα καρδιακά μυοκύτταρα μέσω ειδικών υποδοχέων (human Coxsackie adenovirus receptor – CAR), οι οποίοι αποτελούν δομικές πρωτεΐνες κυτταρικής σύζευξης. Ο ιικός πολλαπλασιασμός εντός των 2 πρώτων εβδομάδων μετά τη λοίμωξη οδηγεί σε σημαντική κυτταροτοξικότητα, με αποτέλεσμα την ανοσολογική απάντηση (κυτταρική και χυμική) του ανοσοεπαρκούς προσβεβλημένου οργανισμού και την καταπολέμηση του λοιμογόνου παράγοντα. Σε πειραματικά μοντέλα (χοιρίδια) με εξουδετέρωση του υποδοχέα CAR έχει επιτευχθεί ο πλήρης αποκλεισμός της μυοκαρδιακής προσβολής από ιούς και η επικείμενη φλεγμονή του μυοκαρδίου. Η είσοδος του ιού εντός των κυττάρων και ο πολλαπλασιασμός αυτού θεωρούνται απαραίτητα στοιχεία για την εκδήλωση μυοκαρδίτιδας [5,6,30,31].

Σε οργανισμούς με γενετική προδιάθεση ανεπάρκειας του ανοσοποιητικού συστήματος (όταν δηλαδή η ανοσολογική απόκριση αδυνατεί να καταπολεμήσει και να εξαφανίσει τον λοιμογόνο παράγοντα) παρατηρείται παρατεταμένη φλεγμονώδης απόκριση (μπορεί να συνεχίζεται για τουλάχιστον αρκετές εβδομάδες) με ταυτόχρονη παραμονή του ιικού γενετικού υλικού στο μυοκάρδιο. Η συνεχιζόμενη αυτή λοίμωξη και η αντίστοιχη φλεγμονώδης απάντηση πυροδοτούν άνοσες αντιδράσεις στο μυοκάρδιο ως αποτέλεσμα μυοκυτταρικής νέκρωσης και επακόλουθης απελευθέρωσης αυτο-αντιγόνων (τα οποία μέχρι τότε δεν ήταν εκτεθειμένα στο ανοσολογικό σύστημα). Σε πειραματικά μοντέλα με ινδικά χοιρίδια έχει βρεθεί ότι στελέχη με αδυναμία καταπολέμησης του λοιμογόνου παράγοντα και συνεχιζόμενη φλεγμονή, μετά από εξωγενή χορήγηση καρδιακών αυτοαντισωμάτων (π.χ. καρδιακή τροπονίνη) ή ακόμα και αυτόματα αναπτύσσουν αυτοάνοση λεμφοκυτταρική ή γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα. Η παρουσία γενετικής προδιάθεσης είναι σημαντική για την ανάπτυξη – εκδήλωση ιογενούς / αυτοάνοσης μυοκαρδίτιδας και της μετάπτωσης αυτής σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Η μετάπτωση φαίνεται να επισυμβαίνει, κυρίως σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένα χρόνια φλεγμονή με αδυναμία καταπολέμησης των λοιμογόνων παραγόντων ή σε εκείνους που έχουν αναπτύξει αυτοαντισώματα έναντι δομικών στοιχείων του μυοκαρδίου (π.χ. πρωτεΐνες του σαρκοπλασματικού δικτύου) [5,6,30].

Η εξέλιξη της μυοκαρδίτιδας αποτελεί ένα συνεχές φάσμα 3 διακριτών παθολογικών διεργασιών, οι οποίες εξελίσσονται εν σειρά με περιόδους αλληλοεπικάλυψης. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η τριφασική αυτή αλληλουχία ενεργοποιείται από ιογενείς λοιμώξεις με προοδευτική μετάπτωση από την αρχική λοιμώδη φάση στην αυτοάνοση φάση και ακολούθως σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Παρ' όλα αυτά, η αλληλουχία αυτή μπορεί

να ενεργοποιηθεί και από άλλα ερεθίσματα (συστηματικά νοσήματα, τοξίνες κτλ.) [12,30]. Η πρώτη φάση χαρακτηρίζεται από άμεση μυοκαρδιακή βλάβη, η οποία οφείλεται στην προσβολή από τον ιό. Η φάση αυτή συνήθως περνάει απαρατήρητα – αδιάγνωστη (εκτός από περιπτώσεις κεραυνοβόλου νόσου) με την εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας να είναι ασυνήθης. Κατά τη δεύτερη φάση, παρατηρείται μυοκαρδιακή βλάβη αυτοάνοσου μηχανισμού, με την εκδήλωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας να είναι συνήθης. Η τρίτη φάση χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση του φαινοτύπου της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας, αφού έχουν παρέλθει οι 2 πρώτες φάσεις [12,30].

I. Φάση I: αρχική μυοκαρδιακή βλάβη (οξεία ιογενής)

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η φάση αυτή πυροδοτείται από ιογενείς λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να οφείλονται σε οξεία προσβολή από δυνητικά παθογόνο στέλεχος (π.χ. εντεροϊό) ή σε επαναδραστηριοποίηση αδρανούς παθογόνου (π.χ. παρβοϊός B19). Ο ιϊκός πολλαπλασιασμός εντός των μυοκυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε άμεση ιστική βλάβη και καταστροφή. Παράλληλα, ενεργοποιούνται ανοσολογικά συστήματα δευτέρου σήματος (όπως π.χ. της κινάσης τυροσίνης p56), τα οποία οδηγούν σε μεταβολές του κυτταροσκελετού του ξενιστή με αποτέλεσμα την περαιτέρω είσοδο παθογόνων εντός των κυττάρων, αλλά και την ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (τα οποία εξαρτώνται, για παράδειγμα, από τους μοριακούς μηχανισμούς ενεργοποίησης της κινάσης τυροσίνης p56) [6].

Οι περισσότερες περιπτώσεις είναι υποκλινικές, εκτός από την σπάνια εκδήλωση κεραυνοβόλου μυοκαρδίτιδας, η οποία οφείλεται στην άμεση λύση των καρδιακών μυοκυττάρων εντός των οποίων πολλαπλασιάζονται οι ιοί, εν τη απουσία ειδικής ανοσολογικής απόκρισης. Η πλήρης ανάρρωση κατά τη φάση αυτή εξαρτάται από την επάρκεια της ανοσολογικής απάντησης, με απαραίτητα στοιχεία την απουσία ανάπτυξης εξελισσόμενης αυτοάνοσης διεργασίας και ιστικής παραμονής του ιού. Επιπρόσθετα, η αποτελεσματικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος καθορίζει την ένταση και την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης. Κυρίαρχο ρόλο παίζουν τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα (CD4+ και/ή CD8+), τα οποία είναι υπεύθυνα τόσο για την αντιμετώπιση και κάθαρση του λοιμογόνου παράγοντα, όσο και για την πρόκληση άμεσης μυοκαρδιακής βλάβης. Η παρουσία διαφόρων κυτταροκινών πιθανόν να παίζει ρόλο στην απόπτωση των κυττάρων αλλά και την πρόκληση μυοκαρδιακής βλάβης.

Η αδρανοποίηση των T-κυττάρων και των αντίστοιχων κυτταροκινών μετά την ιϊκή κάθαρση είναι απαραίτητη για την πλήρη ανάρρωση. Η αποτυχία αδρανοποίησης τους, η παραγωγή αντισωμάτων με ανάπτυξη διασταυρούμενων ανοσολογικών αντιδράσεων και η μοριακή μίμηση αποτελούν μηχανισμούς που μπορεί να οδηγήσουν στην εμμένουσα κυτταρική βλάβη λόγω άνοσης αντίδρασης [12].

II. Φάση II: αυτοάνοση μυοκαρδιακή βλάβη

Καθοριστικής σημασίας παράγοντα σχετικά με την έκβαση των ασθενών αυτών αποτελεί η επίτευξη ισορροπίας της ανοσολογικής απόκρισης. Η άνοση απάντηση είναι απαραίτητη για την αντιμετώπιση και τον έλεγχο της λοίμωξης. Παράλληλα όμως, πρέπει να ρυθμιστεί με τέτοιο τρόπο και να κατασταλεί όταν έχει πλέον αντιμετωπιστεί η λοίμωξη, καθώς η εμμένουσα φλεγμονώδης απάντηση (η ενεργοποιημένη δηλαδή αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος) οδηγεί σε ιστική καταστροφή και άμεση δυσλειτουργία των διαφόρων οργάνων [6,31]. Η αδυναμία καταστολής της ανοσολογικής απάντησης (κυτταρική και χυμική ανοσία) μετά τον έλεγχο του πολλαπλασιασμού του λοιμογόνου παράγοντα και την κάθαρση του ιού μπορεί να οδηγήσει στην πυροδότηση αυτοάνοσων μηχανισμών και την ενεργοποίηση της δεύτερης φάσης της τριφασικής αλληλουχίας. Η φάση αυτή πιστεύεται ότι πιθανόν να διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεια της νόσου σε σχέση με την πρωτοπαθή λοίμωξη. Σημαντικοί μηχανισμοί της κυτταρικής ανοσίας που πιθανόν να πυροδοτήσουν αυτοάνοση φλεγμονώδη μυοκαρδιακή βλάβη είναι οι ακόλουθοι:

- ενεργοποίηση από αλλοαντιγόνο (ανάπτυξη διασταυρούμενης ανοσίας λόγω ύπαρξης επιτόπου ομολόγου με την καρδιακή μυοσίνη ή άλλες μυοκαρδιακές πρωτεΐνες)
- αυξημένη παρουσίαση αυτοαντιγόνων (η φλεγμονή και η επακόλουθη νέκρωση των μυοκυττάρων οδηγεί απελευθέρωση ενδοκυτταρίων αντιγόνων, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των T-κυττάρων)
- παρουσίαση μεμονωμένων ενδοκυτταρίων πεπτιδίων με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση T-κυττάρων. Ο μηχανισμός αυτός μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση άνοσης αντίδρασης έναντι καρδιακών αντιγόνων εν τη απουσία λοιμώδους παράγοντα.

Ο ρόλος της χυμικής ανοσίας στην παθογένεια της νόσου περιλαμβάνει την ενεργοποίηση αντισωμάτων μέσω διασταυρούμενης αντίδρασης (αντισώματα δηλαδή έναντι

των λοιμωδών παραγόντων που πυροδοτούν την άνοση αντίδραση αναγνωρίζουν αντιγόνα του οργανισμού και κατευθύνονται έναντι αυτών, με αποτέλεσμα την πρόκληση αυτοάνοσης αντίδρασης) και την ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων έναντι πλήθους καρδιακών αντιγόνων. Η παρουσία των αντισωμάτων αυτών στον ορό των ασθενών με μυοκαρδίτιδα / φλεγμονώδη μυοκαρδιοπάθεια δεν φαίνεται άμεσα να παίζει μείζον παθογενετικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου (πιθανόν να αποτελεί δείκτη της έκτασης της φλεγμονώδους βλάβης στο μυοκάρδιο και ένδειξη μιας τάσης προς ανάπτυξη αυτοανοσίας) [12].

Σημειώνεται πως σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα / φλεγμονώδη μυοκαρδιοπάθεια (συγκριτικά με υγιή άτομα ή με ασθενείς με μη φλεγμονώδη DCM) ανευρίσκονται συχνότερα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, η εναπόθεση των οποίων, όμως, δεν φαίνεται να παίζει πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου [12].

Αδιευκρίνιστη παραμένει η σημασία της λανθάνουσας ιστικής παρουσίας του λοιμώδους παράγοντα. Πολλαπλασιασμός αυτού με χαμηλούς ρυθμούς ή ανά διαστήματα δυνητικά θα μπορούσε να πυροδοτήσει χρόνια άμεση ή αυτοάνοση βλάβη στο μυοκάρδιο. Η συνεχιζόμενη παραμονή του ιού σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση (ανάγκη για μεταμόσχευση, αιφνίδιος θάνατος, μετάπτωση σε DCM) [6,12].

III. Φάση III: διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

Η παρατεταμένη φλεγμονώδης απόκριση μπορεί να οδηγήσει σε αναδόμηση του μυοκαρδίου (remodelling), με αποτέλεσμα την τροποποίηση της καρδιακής δομής και λειτουργίας και, τελικά, την ανάπτυξη διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας. Η χρόνια φλεγμονή και η παραγωγή κυτταροκινών οδηγούν στην ενεργοποίηση μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας, οι οποίες αποδομούν το δίκτυο κολλαγόνου και ελαστίνης του διάμεσου ιστού του μυοκαρδίου, συμβάλλοντας περαιτέρω στην διατήρηση της φλεγμονής και τη διάταση της καρδιάς (δημιουργία φαύλου κύκλου). Παράλληλα, μέσω της παραγωγής TNF και της σύνδεσης αυτού με τους υποδοχείς του, ενεργοποιείται ο καταρράκτης δευτέρου σήματος SMAD (οικογένεια πρωτεϊνών που συνδέονται με τον υποδοχέα του TNF και εμπλέκονται στη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης), ο οποίος, με τη σειρά του, ενεργοποιεί διαδικασίες ίνωσης του μυοκαρδίου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η εκδήλωση του φαινοτύπου της DCM, με συστολική / διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας [6].

Σημειώνεται πως οι 3 ανωτέρω φάσεις δεν είναι πάντα διακριτές, ενώ μπορεί να υπάρχει χρονολογική αλληλοεπικάλυψη. Οι 2 πρώτες φάσεις είναι δυνατόν να επανεμφανιστούν μετά την εμφάνιση φαινοτύπου διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας, με αποτέλεσμα την παρουσία κυκλικής εμφάνισης των ανωτέρω φάσεων.

4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

4.1 Μυοκαρδιοπάθειες

Οι γενετικές μυοκαρδιοπάθειες αποτελούν ένα μικρό ποσοστό των αιτίων καρδιακής ανεπάρκειας, με το ποσοστό να ποικίλει ανάλογα με την ηλικία και τον πληθυσμό που μελετάται. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια γενετικής αιτιολογίας, νόσος αναγνωρίζεται σε ποσοστό περίπου 40%. Νέοι ενήλικες με καρδιακή ανεπάρκεια σε λίστα μεταμόσχευσης καρδιάς, επίσης, παρουσιάζουν υψηλό επιπολασμό γενετικής νόσου (~26% επιβεβαιωμένη, επιπλέον ~26% πιθανή) [18]. Παράλληλα, οι μυοκαρδιοπάθειες αποτελούν την πιο συχνή αιτία που οδηγεί σε μεταμόσχευση καρδιάς σε παιδιά ηλικίας >1 έτους. Η εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση των μυοκαρδιοπαθειών στον παιδιατρικό πληθυσμό στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) είναι 1.13 περιπτώσεις / 100.000 παιδιά (<18 ετών), νούμερο που είναι συγκρίσιμο με την αναφερόμενη επίπτωση και σε άλλες χώρες (Φινλανδία, Αυστραλία). Σε βρέφη (<1 έτους), η ετήσια επίπτωση είναι ακόμα μεγαλύτερη (8.3/100.000) [32,39].

4.1.1 Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

Η DCM αποτελεί την πλέον συχνή μορφή μυοκαρδιοπάθειας (55% περίπου επί του συνόλου των περιστατικών). Η ετήσια επίπτωση κυμαίνεται μεταξύ 2-8/100.000 (0.57/100.000/έτος σε παιδιατρικές σειρές). Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της ιδιοπαθούς DCM παρουσιάζει σημαντική διακύμανση ανάλογα με τη μελέτη και είναι περίπου 1/250-2.500 άτομα. Η περιπτώσεις ιδιοπαθούς DCM που έχουν γενετική αιτιολογία υπολογίζεται ότι αφορούν στο 30-50% του συνόλου. Οι πλειονότητα των ασθενών διαγιγνώσκονται σε ηλικίες μεταξύ των 20 και 50 ετών, παρά το γεγονός πως η εκδήλωση της νόσου μπορεί να αφορά σχεδόν σε όλο το ηλικιακό φάσμα. Στη ιδιοπαθή μορφή της νόσου αποδίδονται περίπου 10.000 θάνατοι ετησίως στις ΗΠΑ. Η 5ετής επιβίωση από τη στιγμή της διάγνωσης υπολογίζεται περίπου στο 50% [15,19,28,40,41].

Η αναφερόμενη θνητότητα των ασθενών με DCM σε παλαιές σειρές κυμαινόταν στο 25-30% για το πρώτο έτος μετά τη διάγνωση και περίπου στο 50% στην 5ετία. Νεότερες σειρές αναφέρουν 5ετή θνητότητα περίπου 20%, κάτι που μπορεί να αντανακλά πρώιμη διάγνωση της νόσου και βελτίωση της θεραπείας. Στα παιδιά αναφέρεται 5ετής επιβίωση 64-84%, με την κυριότερη αιτία θανάτου να είναι η προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια [40].

Συγκριτικές μελέτες αναφέρουν σημαντική αύξηση στην επιβίωση με την πάροδο του χρόνου, κάτι που αποδίδεται εν μέρει στη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), αναστολέων υποδοχέων αλδοστερόνης και β-αποκλειστών [149,152].

Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (όπως αποτυπώνεται ακτινολογικά στον καρδιοθωρακικό δείκτη και υπερηχογραφικά στην τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας και το κλάσμα εξώθησης) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου και σχετίζεται στενά με την πρόγνωση [40,150]. Ειδικά για τον παιδιατρικό πληθυσμό, η εκδήλωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και το χαμηλό κλάσμα βράχυνσης της αριστερής κοιλίας αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται τόσο με τον θάνατο όσο και με την ανάγκη για μεταμόσχευση. Ο ετήσιος κίνδυνος για μεταμόσχευση ή θάνατο είναι 31%. Αντίστοιχα για την 5ετία είναι 46% [148,153]. Η διάταση της δεξιάς κοιλίας, επίσης, σχετίζεται ανεξάρτητα με την παρουσία πτωχής πρόγνωσης. Άλλοι μορφολογικοί παράγοντες που σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση είναι ο ελαττωμένος λόγος κοιλιακής μάζας / όγκο, η παρουσία γενικευμένης παρά τμηματικής υποκινησίας και η σφαιρική απεικόνιση της κοιλότητας της αριστερής κοιλίας [40]. Η ιδιοπαθής DCM έχει καλύτερη πρόγνωση από ειδικές μορφές, όπως για παράδειγμα η δευτεροπαθής DCM λόγω νόσου του Chagas [151]. Σε παιδιατρικούς πληθυσμούς, αναφέρεται πως ασθενείς με ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού παρουσιάζουν την πιο μακρά επιβίωση χωρίς ανάγκη για μεταμόσχευση. Αντίθετα, παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα έχουν τη χειρότερη πρόγνωση. Η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας έχει πιο πολλές πιθανότητες να βελτιωθεί σε ασθενείς με DCM απότοκη μυοκαρδίτιδας παρά σε εκείνους με ιδιοπαθή νόσο [44,153].

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση είναι πίεση ενσφήνωσης >20 mm Hg, καρδιακός δείκτης <2.5 L/min/m², υπόταση, πνευμονική υπέρταση, αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, παρουσία συγκοπτικών επεισοδίων, μορφολογία αποκλεισμού αριστερού σκέλους (LBBB) στο ΗΚΓ και υπονατριαιμία. Ασθενείς με μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου $<10-12$ ml/kg/min στην εργοσπιρομετρία παρουσιάζουν ετήσια θνητότητα $>50\%$. Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται για την ανάδειξη των ασθενών εκείνων που χρήζουν μεταμόσχευσης. Τέλος, η ιστολογική εικόνα απώλειας της φυσιολογικής μυοϊνδιακής δομής επίσης σχετίζεται δυσμενώς με την μακροχρόνια επιβίωση. Η συμπτωματική κατάταξη κατά NYHA $<IV$ και σχετικά νεαρή ηλικία σχετίζονται με ευνοϊκή πρόγνωση. Αιφνίδιος θάνατος παρατηρείται σε περίπου 12% των

ασθενών με DCM και αποτελεί την αιτία για το 25-30% των θανάτων. Στα παιδιά, η ετήσια επίπτωση του αιφνιδίου θανάτου κυμαίνεται μεταξύ 3 και 5% [40,44].

4.1.2 Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Η HCM παρουσιάζει εκτιμώμενο επιπολασμό 1/500 στον γενικό πληθυσμό. Καθώς υπάρχει εξαρτώμενη από την ηλικία έκφραση των μεταλλάξεων που σχετίζονται με τον φαινότυπο HCM, ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος στα πιο ηλικιωμένα άτομα (1/333). Η ετήσια επίπτωση της νόσου σε παιδιατρικές σειρές στις ΗΠΑ εκτιμάται 0.47/100.000. Αποτελεί την πιο συχνή κληρονομούμενη καρδιακή πάθηση και την κύρια αιτία αιφνιδίου μη τραυματικού θανάτου σε νεαρούς ενήλικες και αθλητές ανταγωνιστικών αθλημάτων στις ΗΠΑ. Οι φορείς παθολογικών γονιδίων συνήθως δεν εκδηλώνουν τη νόσο πριν την εφηβεία, αν και ο φαινότυπος HCM μπορεί να παρουσιαστεί ακόμα και στη νεογνική ηλικία [19,29,32].

Σε γενικές γραμμές, η HCM πλέον θεωρείται μια πάθηση συμβατή με φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης και ετήσιο δείκτη θνησιμότητας 0.5% για τη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών, παρά τις ιστορικές αναφορές για ετήσιο δείκτη θνησιμότητας έως και 6%. Παραμένει, όμως, μία νόσος με σημαντικές κλινικές συνέπειες και αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου σε μερικούς ασθενείς [154-158,161]. Εκτός του αιφνιδίου θανάτου, που συνήθως αφορά νέους ασυμπτωματικούς ασθενείς και οφείλεται στην παρουσία κοιλιακών ταχυαρρυθμιών, οι άλλες σημαντικές κλινικές συνέπειες της νόσου είναι η καρδιακή ανεπάρκεια και η εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής, η οποία σχετίζεται με την εμφάνιση θρομβοεμβολικής νόσου. Ο αιφνίδιος θάνατος, η καρδιακή ανεπάρκεια και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια αποτελούν τις κύριες αιτίες θανάτου σε ασθενείς με HCM [47].

Σε ότι αφορά τον παιδιατρικό πληθυσμό, οι ασθενείς με ενδογενή νοσήματα του μεταβολισμού ή δυσμορφικά σύνδρομα, τα οποία, συνήθως, διαγιγνώσκονται σε μικρότερη ηλικία, έχουν χαμηλά ποσοστά 5ετούς επιβίωσης (42 και 74% αντιστοίχως). Αντίθετα, παιδιά με νευρομυϊκά νοσήματα διαγιγνώσκονται, συνήθως, σε μεγαλύτερη ηλικία και έχουν 5ετή επιβίωση περίπου 98%. Για τα παιδιά με ιδιοπαθή μορφή της νόσου, η 5ετής επιβίωση είναι 94% εάν η διάγνωση γίνει μετά το πρώτο έτος της ηλικίας, αλλά μόνο 82% εάν η διάγνωση γίνει στο πρώτο έτος της ζωής. Ασθενείς με σύνδρομο Noonan παρουσιάζουν ετήσια επιβίωση μόλις 74% [32]. Ο κίνδυνος θανάτου ή μεταμόσχευσης καρδιάς είναι

μεγαλύτερος για ασθενείς που παρουσιάζουν μεικτό φαινότυπο (υπερτροφική σε συνδυασμό με περιοριστική ή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια), συμμετρική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας κατά τη διάγνωση; σύνδρομο Noonan, χαμηλό κλάσμα βράχυνσης και μεγαλύτερο πάχος οπισθίου τοιχώματος [159,160]. Λεπτομερής διαστρωμάτωση κινδύνου παρουσιάζεται στην βιβλιογραφική αναφορά [159].

Ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες θνησιμότητας για τους ασθενείς με HCM αποτελούν η προχωρημένη συμπτωματολογία κατά τη διάγνωση, η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής, η απόφραξη του χώρου εξόδου με κλίση πίεσης ≥ 30 mm Hg και το πάχος του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας > 25 mm [155]. Η σοβαρή απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Outflow Tract Obstruction, LVOTO) εκτός από ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θνησιμότητας στους ασθενείς αυτούς αποτελεί και ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με την εμφάνιση συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας και θανάτου από εμβολική νόσο [162]. Η ταυτόχρονη παρουσία στεφανιαίας νόσου, επίσης, αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με HCM [163], όπως, επίσης, και η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής [164].

Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με HCM περιγράφονται αναλυτικά στην παράγραφο 6.1.2.6.

4.1.3 Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια

Η RCM αποτελεί σπάνια νόσο και τη σπανιότερη μορφή μυοκαρδιοπάθειας [43]. Σε παιδιατρικές σειρές, αναφέρεται πως αποτελεί το 2-5% του συνόλου των μυοκαρδιοπαθειών (με δυσμενή όμως πρόγνωση και 2-ετή επιβίωση $< 50\%$, κυρίως λόγω ταχείας εμφάνισης πνευμονικής αγγειακής νόσου). Το 30% των παιδιών με RCM παρουσιάζουν θετικό οικογενειακό ιστορικό [22]. Οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε επίκτητα αίτια, με τον επιπολασμό της νόσου να παρουσιάζει διακυμάνσεις ανά γεωγραφική περιοχή, ανάλογα με την αιτία (π.χ. ενδομυοκαρδιακή ίνωση παρατηρείται κυρίως σε υποσαχάριες περιοχές). Αναφέρεται ότι περίπου το 60-80% των ασθενών με AL αμυλοείδωση (παραγωγή ελαφρών αλύσεων ανοσοσφαιρινών) παρουσιάζει προσβολή του μυοκαρδίου με εκδήλωση RCM. Η διάμεση επιβίωση των ασθενών αυτών χωρίς αγωγή είναι μόλις 6 μήνες. Αντίθετα, στους ασθενείς με σαρκοείδωση αναφέρεται προσβολή του μυοκαρδίου στο 2.5-5% των περιπτώσεων (αν και σε νεκροτομικές μελέτες αναφέρεται συμμετοχή του μυοκαρδίου σε

ποσοστό 25% των ασθενών με συστηματική σαρκοείδωση). Σε ασθενείς με καρδιακή σαρκοείδωση ο βαθμός της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός δείκτης επιβίωσης [43].

Η 5ετής επιβίωση των ασθενών με RCM είναι σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με την αναμενόμενη για την ηλικία και το φύλο. Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου περίπου στο 2πλάσιο αποτελούν το άρρεν φύλο, η διάμετρος του αριστερού κόλπου >60 χιλιοστά, η ηλικία >70 ετών και η βαθμιαία μετάβαση σε επόμενο στάδιο στην κλινική κατάταξη κατά NYHA [37]. Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης <50%), επίσης, έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα [165].

Σε ό,τι αφορά στον παιδιατρικό πληθυσμό αναφέρεται ότι περίπου το 1/3 των περιπτώσεων εκδηλώνονται με μεικτό φαινότυπο (περιοριστικής και υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας). Το διάστημα μεταξύ διάγνωσης και θανάτου ή μεταμόσχευσης είναι μικρότερο για τους ασθενείς με μεικτό φαινότυπο συγκριτικά με εκείνους με φαινότυπο αποκλειστικά RCM. Σε ό,τι αφορά την πρόγνωση, αθροιστικά οι ασθενείς που παραμένουν εν ζωή ή χωρίς μεταμόσχευση σε βάθος 5ετίας είναι μόνο 20% (η χειρότερη πρόγνωση μεταξύ των καρδιομυοπαθειών στα παιδιά). Η εκδήλωση της νόσου σε νεαρή ηλικία, η παρουσία καρδιακής ανεπάρκειας, το μειωμένο κλάσμα βράχυνσης της αριστερής κοιλίας, η παρουσία πάχυνσης του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και η παρουσία πνευμονικής υπέρτασης είναι παράγοντες που σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση [32,39,166].

4.1.4 Αρρυθμογόνος δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας (αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια)

Ο επιπολασμός της ARVC εκτιμάται πως είναι περίπου 1/2.000-5.000 άτομα, ενώ σε ορισμένες περιοχές (π.χ. Νάξος) είναι αρκετά υψηλότερος. 30-50% των περιπτώσεων είναι οικογενείς. Στις περισσότερες περιοχές του κόσμου, η φαινοτυπική έκφραση της ARVC είναι πιο συχνή στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (2-3:1). Επίσης, η νόσος στους άνδρες παρουσιάζει κακοηθέστερη εξέλιξη, κάτι που μπορεί να αντανακλά άμεση επίδραση των γενετικών ορμονών στους μηχανισμούς φαινοτυπικής έκφρασης της νόσου ή διαφοροποιήσεις σε ό,τι αφορά την ποσότητα, ποιότητα και ένταση της σωματικής άσκησης μεταξύ των δύο φύλων. Η νόσος συνήθως εκδηλώνεται κατά την παιδική ή την εφηβική ηλικία, μπορεί, όμως, να εμφανιστεί και σε ηλικιωμένους. Αναφέρεται πως περίπου το 1/5 του συνόλου των περιστατικών εκδηλώνεται μετά την ηλικία των 50 ετών με κύρια

εκδήλωση την εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία. Στους ασθενείς αυτούς υπάρχει μικρότερη πιθανότητα ιστορικού συγκοπτικών επεισοδίων, διαταραχών ΗΚΓ, έκτοπων κοιλιακών συστολών ή ανίχνευσης κάποιας παθολογικής μετάλλαξης. Η ARVC είναι αναγνωρισμένη αιτία αιφνιδίου θανάτου σε νεαρούς ενήλικες <35 ετών (έως και 20%) και μπορεί να αποτελεί αίτιο θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας για ασθενείς <65 ετών σε ποσοστό έως και 10% [15,19,27,169].

Η παρουσία κλινικών σημείων δεξιάς ή/και αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Ασθενείς με συνδυασμό καρδιακής ανεπάρκειας και κοιλιακής ταχυκαρδίας αποτελούν υποομάδα με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας [167]. Τα μέλη οικογενειών στις οποίες αναγνωρίζεται μετάλλαξη παρουσιάζουν μεγαλύτερες πιθανότητες να πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για ARVC [46], να εμφανίσουν εμμένουσες κοιλιακές αρρυθμίες ή να καταλήξουν από καρδιακή αιτία συγκριτικά με μέλη οικογενειών στις οποίες δεν αναγνωρίζεται μετάλλαξη [168].

Ασθενείς με διπλή ετεροζυγωτία παρουσιάζουν σημαντικά πρωιμότερη εμφάνιση εμμένουσας κοιλιακής αρρυθμίας (VF/VF), χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης VT/VF, συχνότερη επίπτωση κοιλιακής δυσλειτουργίας, καρδιακής ανεπάρκειας και μεταμόσχευσης καρδιάς συγκριτικά με ασθενείς με μία μόνο μετάλλαξη. Παράλληλα, οι φορείς μεταλλάξεων στο γονίδιο κωδικοποίησης της δεσμοπλακίνης παρουσιάζουν >4πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με τους φορείς μεταλλάξεων στο γονίδιο κωδικοποίησης της πλακοφυλλίνης-2. Άτομα του άρρενος φύλου είναι πιο πιθανό να είναι οι αρχικοί ασθενείς σε μια οικογένεια και να είναι συμπτωματικοί, ενώ, επίσης, παρουσιάζουν πρωιμότερες και πιο σοβαρές αρρυθμιολογικές εκδηλώσεις [170]. Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με ARVC αναλύονται στην παράγραφο 6.1.4.1.

4.1.5 Μη συμπαγές μυοκάρδιο (Left Ventricular non compaction – LVNC)

Το μη συμπαγές μυοκάρδιο αποτελεί μια αρκετά σπάνια οντότητα. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της μεμονωμένης νόσου μεταξύ των ασθενών που παραπέμπονται για υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο κυμαίνεται μεταξύ 0.01-0.3%, ενώ μεταξύ των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια μεταξύ 3-4% [192,197,198]. Ο επιπολασμός είναι υψηλότερος για τα άρρενα άτομα (56-82%), χωρίς να υπάρχει επαρκής εξήγηση για το εύρημα αυτό [193,199].

Ο χαμηλός επιπολασμός και η χαμηλή επίπτωση (~0.05% για τους ενήλικες) [201] της νόσου πιθανόν να οφείλεται σε υποδιάγνωση, λόγω της δυσκολίας απεικόνισης των δοκιδώσεων και των εντομών στο διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα [192]. Η διάμεση ηλικία διάγνωσης είναι 5-7 ετών για τα παιδιά και 40-45 ετών για τους ενήλικες [193,199]. Στη βρεφική ηλικία, η εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση είναι 0.81 περιπτώσεις / 100.000 βρέφη, ενώ στην παιδική ηλικία 0.12 περιπτώσεις / 100.000 παιδιά [196]. Στα παιδιά αναφέρεται ότι η πάθηση αποτελεί <5% έως και το 9.5% των περιπτώσεων μυοκαρδιοπάθειας [32,202,215].

Η οντότητα που συνδυάζεται με την παρουσία συγγενών καρδιοπαθειών αναφέρεται πως παρουσιάζεται στο 12% του συνόλου των ασθενών. Οι συχνότερες συγγενείς καρδιοπάθειες που συνδυάζονται με μη συμπαγές μυοκάρδιο είναι αυτές που σχετίζονται με LVOTO (46%), ανωμαλία Ebstein (25%), τετραλογία Fallot (8%), διπλοέξοδος δεξιά κοιλία (4%). Το μη συμπαγές μυοκάρδιο σχετίζεται και με ιδιαίτερα σύμπλοκες καρδιοπάθειες, όπως με σύνδρομο ισομέρειας, ενώ επηρεάζει το χειρουργικό αποτέλεσμα και την πρόγνωση των ασθενών αυτών [205].

Σε παιδιατρική σειρά (242 ασθενείς με διάμεση παρακολούθηση διάρκειας 4 ετών), αναφέρεται μυοκαρδιακή δυσλειτουργία σε ποσοστό 62%, παρουσία αρρυθμιών σε 33%, θάνατος σε 13%, αιφνίδιος θάνατος σε 6.2% και μεταμόσχευση καρδιάς σε 5.4%. Ως παράγοντες κινδύνου αυξημένης θνητότητας αναφέρονται η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, οι διαταραχές επαναπόλωσης και η παρουσία αρρυθμιών (ιδιαίτερως κοιλιακών). Ασθενείς με φυσιολογικές διαστάσεις καρδιακών κοιλοτήτων, φυσιολογική λειτουργικότητα και απουσία αρρυθμιών παρουσιάζουν πολύ χαμηλό κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου [213]. Το ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας αποτελεί προγνωστικό παράγοντα θανάτου ή μεταμόσχευσης [32].

Δεδομένα ενηλίκων αναφέρουν ότι η παρουσία κλινικών εκδηλώσεων κατά τη διάγνωση (μη αντιροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, συστηματική εμβολική νόσος, εμμένουσα κοιλιακή αρρυθμία) και η κατάταξη κατά NYHA III-IV (και σε μικρότερο βαθμό η συστολική δυσλειτουργία και η διάταση της αριστερής κοιλίας) αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για θάνατο και μεταμόσχευση καρδιάς [214]. Επίσης, αναφέρεται ότι η έκταση της προσβολής του μυοκαρδίου και ο λόγος μη συμπαγούς / συμπαγές μυοκάρδιο αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ενώ το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας κατά τη διάγνωση και εργοσπιρομετρία κατά την τελευταία επίσκεψη αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς

παράγοντες θανάτου [197]. Σε άλλη μελέτη, επίσης, αναδεικνύεται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που επιβίωσαν και των θανόντων σε ότι αφορά την τελοδιαστολική διάμετρο της αριστερής κοιλίας και της κατάταξης κατά NYHA (αμφότερα αυξημένα στους θανόντες), ενώ προστίθενται και η παρουσία χρόνιας κολπικής μαρμαρυγής και σκελικού αποκλεισμού (αυξημένη παρουσία στους θανόντες). Η θνητότητα στη σειρά αυτή ήταν 35%, ενώ 12% των ασθενών μεταμοσχεύτηκαν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 44 μήνες) [194]. Αντίστοιχα, σε άλλη σειρά ασθενών αναφέρεται ποσοστό περίπου 60% για πτωχό αποτέλεσμα (θάνατος ή μεταμόσχευση) σε περίοδο παρακολούθησης 6 ετών [193].

4.1.6 Διαταραχές διαύλων ιόντων

Οι διαταραχές διαύλων ιόντων αποτελούν σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα αιφνιδίου θανάτου ιδιαίτερα σε νεαρούς ενήλικες (έως και 30% των περιπτώσεων για ενήλικες <35 ετών) [253,254].

Ο επιπολασμός του συγγενούς LQTS έχει υπολογιστεί περίπου 1/2.000 ζώντα υγιή νεογνά (αφορά νεογνά με παράταση του QT διαστήματος και όχι συγκεκαλυμμένο σύνδρομο, δηλαδή ασθενείς με μετάλλαξη αλλά φυσιολογικό QT) [255,256]. Αν και οι περισσότεροι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί, το 36% εξ' αυτών μπορεί να εκδηλώσουν συγκοπτικά επεισόδια και το 13% αιφνίδιο θάνατο έως την ηλικία των 40 ετών εφόσον παραμείνουν χωρίς αγωγή. Το 80-90% των περιπτώσεων οφείλεται σε μεταλλάξεις 3 γονιδίων (KCNQ1, KCNH2, SCN5A), οι οποίες οδηγούν σε διαταραχή των διαύλων καλίου και νατρίου (αντίστοιχα LQT1, LQT2, LQT3) [250]. Η παρουσία συγκεκριμένων τύπων του συνδρόμου (π.χ. σύνδρομο Jervell και Lange-Nielsen, LQTS8) σχετίζεται με ιδιαίτερα κακοήθη πορεία (πρώιμη εκδήλωση μειζόνων αρρυθμιολογικών συμβαμάτων, πτωχή ανταπόκριση στην θεραπεία). Η πρόγνωση, επίσης, επηρεάζεται και από τον γενετικό τόπο αλλά και τον τύπο της μετάλλαξης. Επιπλέον, δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες αποτελούν [249,255]:

- η παράταση του QTc >500 ms (και ιδιαίτερα >600 ms)
- η παρουσία εναλλαγών του κύματος T στο ΗΚΓ (ένδειξη ηλεκτρικής αστάθειας)

- η εκδήλωση συγκοπτικών επεισοδίων ή καρδιακής ανακοπής σε ηλικία <7 ετών (υψηλότερος κίνδυνος επανεμφάνισης αρρυθμιών παρά την αγωγή με β-αναστολείς) και ιδίως κατά το πρώτο έτος της ηλικίας (αυξημένος κίνδυνος για αιφνίδιο θάνατο)
- η εκδήλωση αρρυθμιών παρά τη μέγιστη δυνατή θεραπευτική αγωγή
- το γυναικείο φύλο

Ο επιπολασμός του συνδρόμου Brugada (BrS) υπολογίζεται περίπου 1/2.000 άτομα, αν και μπορεί να υποεκτιμάται λόγω της παρουσίας συγκεκαλυμμένων μορφών του συνδρόμου. Υψηλότερος επιπολασμός παρατηρείται στην Ασία (συγκριτικά με τις ΗΠΑ ή της Ευρώπη). Το BrS έχει ενοχοποιηθεί για 4-12% του συνόλου των αιφνιδίων θανάτων (και έως 20% των αιφνιδίων θανάτων σε ασθενείς χωρίς δομική καρδιοπάθεια). 17-42% των ασθενών παρουσιάζουν συγκοπτικά επεισόδια ή αιφνίδιο θάνατο λόγω κοιλιακών αρρυθμιών, αν και συνήθως οι περισσότεροι ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί. Η ετήσια επίπτωση καρδιακής ανακοπής στους πάσχοντες εκτιμάται μεταξύ 1-2%. Το σύνδρομο, συνήθως, εκδηλώνεται κατά την 3^η και 4^η δεκαετία της ζωής. Τα άρρενα άτομα παρουσιάζουν 8-10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν το σύνδρομο, ενώ έχουν και χειρότερη πρόγνωση (5.5 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για SCD). Άλλοι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση δυνητικά θανατηφόρων αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου είναι το ιστορικό συγκοπτικών επεισοδίων, η αυτόματη (όχι προκλητή) εμφάνιση ΗΚΓ τύπου 1, η πρόκληση κοιλιακών αρρυθμιών κατά τη διάρκεια ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης. Τα αρρυθμιολογικά συμβάματα παρατηρούνται, κυρίως, κατά την ανάπαυση ή τον ύπνο (ιδιαίτερα μεταξύ 12-6 πμ) και σπάνια κατά τη διάρκεια της ημέρας. Ο πυρετός αποτελεί σημαντικό παράγοντα εκδήλωσης ΗΚΓ διαταραχών αλλά και κοιλιακής μαρμαρυγής. Σημειώνεται ο σημαντικά αυξημένος επιπολασμός του συνδρόμου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, κάτι που θα μπορούσε να εξηγήσει τον αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου στους ασθενείς αυτούς [249,250,252,255,257].

Ο επιπολασμός της CPVT εκτιμάται ~1/10.000 άτομα. Η συμπτωματολογία παρουσιάζεται, συνήθως, κατά την παιδική ηλικία (7-9 ετών), ενώ έως και 80% των ασθενών μέχρι 40 ετών που δεν λαμβάνουν αγωγή θα εκδηλώσουν κάποιας μορφής αρρυθμία. Ο κίνδυνος αιφνιδίου θανάτου ανέρχεται στο 30% [249-251].

Ο επιπολασμός του SQTS εκτιμάται σε <2% (όριο τα 360 ms). Έχουν περιγραφεί περίπου 200 περιστατικά (50 προσβεβλημένες οικογένειες). Οι συμπτωματικοί ασθενείς τείνουν να παρουσιάζουν βραχύτερο διάστημα QT. Ενώ αρχικά είχε περιγραφεί πως περίπου

60% των ασθενών εκδηλώνουν συγκοπτικά επεισόδια και 30% SCD, πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι >50% των ασθενών παραμένουν ασυμπτωματικοί [249,250].

4.2 Μυοκαρδίτιδα

Η πραγματική επίπτωση της νόσου δεν είναι γνωστή. Σε παιδιατρικές σειρές, αναφέρεται ετήσια επίπτωση $\leq 1/100.000$ [39,69]. Ο ετήσιος επιπολασμός της μυοκαρδίτιδας υπολογίζεται σε $22/100.000$. Ιστολογικά δείγματα από νεκροτομές νεαρών ενηλίκων (<40 ετών) με αιφνίδιο θάνατο υποδηλώνουν την παρουσία μυοκαρδίτιδας σε ποσοστό έως και 20% στον πληθυσμό αυτό. Η μυοκαρδίτιδα θεωρείται η τρίτη αιτία αιφνιδίου θανάτου σε αθλητές ανταγωνιστικών αθλημάτων [12,31]. Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV, μυοκαρδίτιδα έχει παρατηρηθεί σε >50% των δειγμάτων αυτοψίας [30]. Θετική βιοψία μυοκαρδίου έχει αναφερθεί σε 9-16% ενηλίκων ασθενών με DCM μη ισχαιμικής αιτιολογίας και στο 46% των παιδιών με DCM [5]. Αναφέρεται πως, σχεδόν, το 50% των ασθενών με κλινική διάγνωση διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας παρουσιάζει ανοσοϊστοχημικά ευρήματα συμβατά με μυοκαρδίτιδα (επομένως μπορεί να καταταχθεί ως φλεγμονώδης μυοκαρδιοπάθεια) [33].

Σε ασθενείς με κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας (βλ. διαγνωστική προσέγγιση) ή ενεργό μυοκαρδίτιδα επιβεβαιωμένη με βιοψία, ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για μεταμόσχευση καρδιάς ή/και θάνατο αποτελούν η παράταση του QRS (>120 ms), η παρουσία σκελικού αποκλεισμού, το ιστορικό συγκοπτικών επεισοδίων, η κατάταξη κατά NYHA σε στάδιο III-IV, η παρουσία ανοσοϊστοχημικών σημείων φλεγμονής στη βιοψία μυοκαρδίου, η απουσία θεραπείας με β-αποκλειστές και η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας ή η αμφικοιλιακή δυσλειτουργία [77,171-173,177]. Επίσης, σε ασθενείς με οξεία ή κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα προγνωστικούς δείκτες πτωχής εξέλιξης (σε ότι αφορά την αποκατάσταση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και την επιβίωση) αποτελούν τα αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης-10 και του συμπλόκου Fas (FasL) [ο υποδοχέας Fas (ή CD95) αποτελεί μέλος της οικογένειας υποδοχέων TNF και εκφράζεται μετά την ενεργοποίηση των B-κυττάρων. Η σύνδεσή του με το σύμπλοκο FasL (το οποίο εκφράζεται σε ενεργοποιημένα T-κύτταρα) πυροδοτεί την απόπτωση των κυττάρων (κυτταρικός θάνατος)] [174-176]. Αντίστοιχα, σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη μυοκαρδιοπάθεια και αρνητικό έλεγχο με PCR για την παρουσία ιϊκού γονιδιώματος, η ανίχνευση περφορίνης στην μυοκαρδιακή βιοψία αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη για την λειτουργικότητα της

αριστερής κοιλίας [187]. Τέλος, η παρουσία καρδιακών αυτοαντισωμάτων (και ειδικότερα έναντι της μυοσίνης) σχετίζεται με πτωχή λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (συστολική και διαστολική) σε ασθενείς με χρόνια μυοκαρδίτιδα [188].

Η πρόγνωση των ασθενών με μυοκαρδίτιδα σχετίζεται, επίσης, με την κλινική εικόνα κατά τη διάγνωση. Οι ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα και καλή λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας (όπως εκφράζεται από το διατηρημένο κλάσμα εξώθησης) έχουν πολύ καλή πρόγνωση με πλήρη ανάρρωση στις περισσότερες περιπτώσεις [178]. Ασθενείς με κεραυνοβόλο μυοκαρδίτιδα μπορεί να χρειαστούν επιθετική υποστηρικτική θεραπεία κατά την οξεία φάση (φαρμακολογική ή/και μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας), έχουν όμως εξαιρετική μακροπρόθεσμη πρόγνωση και περισσότερες πιθανότητες να αναρρώσουν πλήρως συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα [179]. Η πρόγνωση ανά κλινικό σύνδρομο παρουσιάζεται στον *Πίνακα 12* [13].

Οι ασθενείς με γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα έχουν πτωχή πρόγνωση (διάμεση επιβίωση <6 μηνών) και, συνήθως, χρειάζονται μεταμόσχευση καρδιάς. Η επιβίωση δίχως μεταμόσχευση είναι καλύτερη για τους ασθενείς με καρδιακή σαρκοείδωση, με την 5ετή επιβίωση να κυμαίνεται περίπου στο 70% [180]. Οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο του Lyme αναρρώνουν πλήρως [178]. Η ηωσινοφιλική μυοκαρδίτιδα, επίσης, έχει σχετικά πτωχή πρόγνωση, ιδιαίτερος όταν συνοδεύεται από νεκρωτικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου, οπότε και οι πλειονότητα των περιπτώσεων διαγιγνώσκονται στη νεκροτομή [181,182].

Ενδιαφέρον στοιχείο αποτελεί το γεγονός της ιδιαίτερα συχνής ανίχνευσης ιϊκού γενετικού υλικού στη βιοψία μυοκαρδίου σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, η οποία έχει χαρακτηριστεί ως ιδιοπαθής [183-184]. Με δεδομένο το γεγονός πως ορισμένοι ιοί όπως ο παρβοϊός B19 ανιχνεύεται αρκετά συχνά σε υγιή άτομα με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία [185], η προγνωστική αξία του ευρήματος αυτού δεν μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια [33]. Σε κάποιες μελέτες, η ανεύρεση ιϊκού γονιδιώματος φαίνεται να σχετίζεται αρνητικά με την πρόγνωση [77], κάτι που δεν επιβεβαιώνεται από άλλες, τουλάχιστον σε ότι αφορά την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, την λειτουργική κατάσταση κατά NYHA, την ανάγκη για μεταμόσχευση και την επιβίωση [171,184]. Στην αιτιοπαθογένεια της ιογενούς μυοκαρδίτιδας και φλεγμονώδους μυοκαρδιοπάθειας, εκτός από την παρουσία του ιϊκού γονιδιώματος υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν και τροποποιούν τον αιτιολογικό ρόλο των ιών σε ότι αφορά την έκβαση, όπως το ιϊκό φορτίο, ο ενεργός πολλαπλασιασμός του ιού, η συλλοίμωξη με άλλους ιούς και το γενετικό υπόβαθρο [33,78].

Η παραμονή του ιϊκού γονιδιώματος σε επαναληπτική βιοψία έχει συσχετιστεί με προοδευτικά επιδεινούμενη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας; αντίθετα η εξάλειψη αυτού σχετίζεται με σημαντική βελτίωση [186].

ΚΛΙΝΙΚΟ ΣΕΝΑΡΙΟ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΟΥ	ΠΡΟΓΝΩΣΗ
Σύνδρομο ομοιάζον με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία	Ώρες – μέρες	Καλή εάν η βιοψία αναδείξει λεμφοκυτταρική μυοκαρδίτιδα
Καρδιακή ανεπάρκεια με φυσιολογικού μεγέθους ή διατεταμένη αριστερή κοιλία και αιμοδυναμική αστάθεια	<2 εβδομάδες	Καλή σε κεραυνοβόλο λεμφοκυτταρική μυοκαρδίτιδα; μπορεί να χρειαστεί ινóτροπη ή μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας
Καρδιακή ανεπάρκεια με διάταση αριστερής κοιλίας και εμφάνιση νέων κοιλιακών αρρυθμιών, υψηλού βαθμού Κ-Κ αποκλεισμού ή απουσία ανταπόκρισης στη συνήθη αγωγή εντός 1-2 εβδομάδων	Λίγες εβδομάδες – μήνες	Πτωχή; υψηλή πιθανότητα θανάτου ή μεταμόσχευσης καρδιάς εάν η βιοψία αναδείξει την παρουσία γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας
Καρδιακή ανεπάρκεια με διάταση αριστερής κοιλίας χωρίς εμφάνιση νέων κοιλιακών αρρυθμιών ή υψηλού βαθμού Κ-Κ αποκλεισμού	Λίγες εβδομάδες – μήνες	Καλή τα πρώτα χρόνια, αλλά με αυξημένο κίνδυνο προοδευτικής μυοκαρδιοπάθειας και καρδιακής ανεπάρκειας
Καρδιακή ανεπάρκεια με ηωσινοφιλία	Όποια	Πτωχή
Καρδιακή ανεπάρκεια με διάταση αριστερής κοιλίας και εμφάνιση νέων κοιλιακών αρρυθμιών, υψηλού βαθμού Κ-Κ αποκλεισμού ή απουσία ανταπόκρισης στη συνήθη αγωγή εντός 1-2 εβδομάδων	Πλέον των μερικών μηνών	Αυξημένος κίνδυνος ανάγκης βηματοδότη ή ICD εάν επιβεβαιωθεί η παρουσία σαρκοειδωσης στην βιοψία
Καρδιακή ανεπάρκεια με διάταση αριστερής κοιλίας χωρίς εμφάνιση νέων κοιλιακών αρρυθμιών ή υψηλού βαθμού Κ-Κ αποκλεισμού	Πλέον των μερικών μηνών	Εξαρτάται από την λειτουργική κατάσταση κατά NYHA; το κλάσμα εξώθησης και την παρουσία ή απουσία φλεγμονής και ιϊκού γονιδιώματος στη βιοψία

Πίνακας 12 Πρόγνωση μυοκαρδίτιδας ανά κλινικό σύνδρομο [13]

Σε ότι αφορά τους παιδιατρικούς ασθενείς με μυοκαρδίτιδα, δεδομένα από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι η πρόγνωση είναι καλύτερη απ' ότι στους ενήλικες, με επιβίωση που ξεπερνά το 90%. Οι πλειονότητα των ασθενών χρήζουν νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας, ενώ

περίπου το 20% λαμβάνει κάποιας μορφής εξωσωματική υποστήριξη της κυκλοφορίας (extracorporeal membrane oxygenation - ECMO, ventricular assist device - VAD ή και τα 2). Περίπου 4% των ασθενών καταλήγουν να μεταμοσχευθούν. Ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για μεταμόσχευση καρδιάς ή θανάτου αποτελούν η εξωσωματική υποστήριξη της κυκλοφορίας και η χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων [189]. Οι περισσότεροι από τους επιβιώσαντες (ιδιαίτερα αυτοί με οξεία λεμφοκυτταρική μυοκαρδίτιδα) αναρρώνουν πλήρως με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία, απουσία σημαντικών αρρυθμιών, διακοπή φαρμακευτικής αγωγής και φυσιολογική δραστηριότητα [190]. Απεικονιστικά στοιχεία από την μαγνητική τομογραφία καρδιάς που έχουν συσχετιστεί αρνητικά με την πρόγνωση είναι η διατοιχωματική συμμετοχή του μυοκαρδίου, η καθολική υποκινησία του μυοκαρδίου, η διάταση της αριστερής κοιλίας, κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <30%, κλάσμα βράχυνσης <15% και μέτρια – σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς [34]. Η ανίχνευση ιϊκού γονιδιώματος στη βιοψία μυοκαρδίου παιδιατρικών ασθενών με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (μεικτός πληθυσμός ασθενών με μυοκαρδίτιδα και πρόσφατης έναρξης DCM διαχωριζόμενα με βάση την ιστολογική εικόνα) αποτελεί θετικό προγνωστικό παράγοντα σε ό,τι αφορά στην ανάκαμψη της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και την επιβίωση [191].

5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

5.1 Μυοκαρδιοπάθειες

Η κλινική εικόνα στις μυοκαρδιοπάθειες είναι μη ειδική και παρουσιάζει φάσμα εξαιρετικά μεγάλου εύρους. Παρουσιάζονται, ενδεικτικά, οι περιπτώσεις των κυριότερων μορφών μυοκαρδιοπάθειας. Αναφέρονται οι εκδηλώσεις εκ της προσβολής του μυοκαρδίου και όχι πιθανών συστηματικών νοσημάτων που εκδηλώνονται με τους αντίστοιχους φαινοτύπους μυοκαρδιοπάθειας (ενότητα 3).

5.1.1 Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

Η DCM τυπικά οδηγεί σε ελαττωμένη αμφικολιακή συσταλτικότητα και εκδηλώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (δύσπνοια, πνευμονική συμφόρηση – πνευμονικό οίδημα, εύκολη κόπωση, οίδημα, ασκίτη, ηπατομεγαλία). Σε ασθενείς με χαμηλή πρόσληψη άλατος ή υπό διουρητική θεραπεία, ακόμα και σημαντικού βαθμού συστολική δυσλειτουργία μπορεί να μην συνοδεύεται από συστηματική ή πνευμονική συμφόρηση και να εκδηλώνεται μόνο με εύκολη κόπωση και μειωμένη αντοχή [38]. Οι εκδηλώσεις της νόσου, επίσης, περιλαμβάνουν διαταραχές του συστήματος αγωγιμότητας (κυρίως υπερκοιλιακές αλλά και κοιλιακές αρρυθμίες), θρομβοεμβολικά φαινόμενα και αιφνίδιο θάνατο [15,18].

Η πλειονότητα των ασθενών με ιδιοπαθή DCM διαγιγνώσκεται μεταξύ 20 και 50 ετών. Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί την συχνότερη πρωταρχική εκδήλωση (περίπου στο 75-85% των ασθενών). Το 90% των ασθενών έχουν ανεπάρκεια κατά NYHA τάξης III-IV στη φάση της διάγνωσης. Κυριαρχούν τα συμπτώματα εκ της προσβολής της αριστερής κοιλίας. Η δύσπνοια προσπαθείας (86%), το αίσθημα παλμών (30%) και το οίδημα (29%) αναφέρονται ως τα συχνότερα συμπτώματα που παρουσιάζονται αρχικά στην πορεία της νόσου. Πάνω από το >95% των ασθενών παρουσιάζουν κλινική συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας στην πορεία της νόσου. Θωρακικό άλγος παρατηρείται στο 8%-20% των ασθενών ως αρχικό σύμπτωμα και στο 35% των ασθενών κατά την πορεία της νόσου. Θρομβοεμβολικά επεισόδια (συστηματικής ή πνευμονικής κυκλοφορίας) παρατηρούνται ως αρχική εκδήλωση σε 1,5-4% των ασθενών και ιδιαίτερα σε εκείνους με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιομεγαλία. Κολπική μαρμαρυγή παρατηρείται σε <25% των ασθενών με θρομβοεμβολική νόσο. Η παρουσία κοιλιακών αρρυθμιών είναι συχνή, όμως η συγκοπή και ο αιφνίδιος θάνατος αποτελούν σπάνιες αρχικές εκδηλώσεις της νόσου [40,41].

5.1.2 Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Οι πλειονότητα των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί ή έχουν ήπια συμπτωματολογία. Τα κύρια ενοχλήματα είναι η δύσπνοια, το θωρακικό άλγος, το αίσθημα παλμών και, λιγότερο συχνά, τα συγκοπτικά επεισόδια. Συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας είναι συχνή και οφείλεται, κυρίως, σε διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Συχνά, η πρώτη εκδήλωση της νόσου είναι ο αιφνίδιος θάνατος ιδιαίτερα σε νέους ενήλικες. Η HCM αποτελεί την πρώτη αιτία αιφνιδίου θανάτου σε αθλητές ανταγωνιστικών αθλημάτων [20,36].

Η παρουσία συμπτωμάτων αποδίδεται σε 4 κυρίως παθοφυσιολογικές καταστάσεις: μυοκαρδιακή διαστολική δυσλειτουργία, LVOTO, παρουσία αρρυθμιών και διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου [20,29,36]:

- η διαστολική δυσλειτουργία οδηγεί σε αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης στην αριστερή κοιλία (LVEDP). Ως αποτέλεσμα αυξάνονται οι πιέσεις στον αριστερό κόλπο, τις πνευμονικές φλέβες και τα πνευμονικά τριχοειδή. Η LVEDP αυξάνεται ιδιαίτερα κατά την άσκηση, οδηγώντας στην εμφάνιση δύσπνοιας, εύκολης κόπωσης, ορθόπνοιας, περιφερικού οιδήματος, δηλαδή καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσματος εξώθησης
- οι ασθενείς με LVOTO, συνήθως, έχουν αυξημένη LVEDP και δύσπνοια κατά την άσκηση, ενώ κάποιοι εμφανίζουν και έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια. Συγκοπή κατά ή αμέσως μετά την άσκηση μπορεί να οφείλεται σε σοβαρή απόφραξη ανεξάρτητα από την παρουσία κοιλιακής ταχυκαρδίας
- η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της προσφοράς και της κατανάλωσης οξυγόνου στο μυοκάρδιο οδηγεί στην εμφάνιση θωρακικού άλγους, το οποίο μπορεί να έχει χαρακτήρα στηθάγχης. Η ανισορροπία αυτή προκαλείται λόγω της υποάρδευσης του πεπαχυσμένου μυοκαρδίου (υπάρχει χαμηλή ροή αίματος στους ενδοτοιχωματικούς στεφανιαίους κλάδους λόγω συμπίεσής τους από το υπερτροφικό μυοκάρδιο) παρά τις αυξημένες ανάγκες αυτού σε οξυγόνο
- η παρουσία αρρυθμιών και ιδιαίτερα κολπικής μαρμαρυγής και μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας είναι σχετικά συχνή. Περίπου 5% των ασθενών εμφανίζει σύνδρομο WPW. Οι εκδηλώσεις που σχετίζονται με την παρουσία αρρυθμιών περιλαμβάνουν αίσθημα παλμών, προσυγκοπτικά και συγκοπτικά επεισόδια, καθώς και αιφνίδιο θάνατο. Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία παρατηρείται στο 20-30%

των ασθενών και αποτελεί μείζων παράγοντα κινδύνου για αιφνίδιο θάνατο (μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιακή μαρμαρυγή). Η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής δεν είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς με HCM, καθώς η απώλεια του κολπικού λακτίσματος στην πλήρωση της αριστερής κοιλίας (η οποία έχει χαμηλή ενδοτικότητα λόγω υπερτροφίας), σε συνδυασμό με την ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση, οδηγούν σε περαιτέρω άνοδο της LVEDP και σε εμφάνιση (ή επιδείνωση) καρδιακής ανεπάρκειας. Η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής αποτελεί μείζων παράγοντα κινδύνου για θρομβοεμβολικά φαινόμενα (ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Η παρουσία διάτασης του αριστερού κόλπου και η LVOTO αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής.

Η εκτιμώμενη ετήσια θνητότητα της νόσου κυμαίνεται από 0.7% έως και 6%. Παράγοντες που δυνητικά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου είναι το θετικό οικογενειακό ιστορικό για αιφνίδιο θάνατο ή θάνατο σε νεαρή ηλικία, η παρουσία συγκοπτικών επεισοδίων, η παρουσία ανακοπής, η έκταση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας με απόφραξη του χώρου εξόδου, η έκταση της μυοκαρδιακής αταξίας και της διάμεσης ίνωσης, η έναρξη της νόσου σε νεαρή ηλικία, η παρουσία μυοκαρδιακής ισχαιμίας στην τομογραφία αιμάτωσης, η πρόκληση υπότασης κατά τη δοκιμασία κόπωσης, η παρουσία μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, η παρουσία συγκεκριμένων μεταλλάξεων και οι παρουσία τροποποιητικών της νόσου γονιδίων [20,29,36].

5.1.3 Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια

Η νόσος οδηγεί σε διαταραχή της διαστολικής πλήρωσης των κοιλιών με φυσιολογικό ή ελαττωμένο διαστολικό όγκο σε μία ή και τις 2 κοιλίες. Η συστολική λειτουργία, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της νόσου, διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα. Η ελαττωμένη ενδοτικότητα του μυοκαρδίου οδηγεί σε δυσανάλογη αύξηση των ενδοκοιλοτικών πιέσεων σε σχέση με τις μεταβολές του ενδοκοιλοτικού όγκου [21].

Συχνά, στην κλινική εικόνα επικρατούν τα συμπτώματα από την προσβολή της δεξιάς κοιλίας, όπως διόγκωση σφαγιτίδων (λόγω αύξησης της κεντρικής φλεβικής πίεσης), περιφερικό οίδημα, ηπατομεγαλία και ασκίτης. Η προσβολή της αριστεράς κοιλίας οδηγεί

στην εκδήλωση δύσπνοιας και πνευμονικού οιδήματος με καρδιοθωρακικό δείκτη εντός φυσιολογικών ορίων. Παράλληλα, υπάρχουν και γενικά μη ειδικά συμπτώματα, όπως εύκολη κόπωση και αδυναμία. Θα πρέπει να τίθεται υπόνοια της νόσου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς όμως καρδιομεγαλία ή επηρεασμό της συστολικής λειτουργίας. Η εκδήλωση θωρακικού άλγους στηθαγχικού τύπου είναι ασυνήθης, εκτός από την περίπτωση της αμυλοείδωσης όπου μπορεί να είναι και το κυρίαρχο σύμπτωμα. Η σειρά εμφάνισης των συμπτωμάτων κατά συχνότητα είναι δύσπνοια (71%), οίδημα (46%), αίσθημα παλμών (33%), κόπωση (32%), ορθόπνοια (22%) [21,37,43]. Αντίστοιχα η σειρά εμφάνισης των κλινικών σημείων κατά συχνότητα είναι διάταση σφαγιτιδίων (52%), συστολικό φύσημα (49%), τρίτος καρδιακός τόνος (27%), υγροί ρόγχοι (18%), ασκίτης (15%) και οίδημα (15%). Η λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA είναι: τάξη I (19%), τάξη II (53%) και τάξη III-IV (28%) [37].

Περίπου το 1/3 των ασθενών με ιδιοπαθή RCM εκδηλώνουν θρομβοεμβολικά επεισόδια. Ιδιαίτερα συχνές είναι οι διαταραχές του συστήματος αγωγιμότητας του μυοκαρδίου στην αμυλοείδωση και τη σαρκοείδωση. Η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής είναι επίσης συχνή στην ιδιοπαθή μορφή της νόσου και στην αμυλοείδωση [21,37].

5.1.4 Αρρυθμογόνος δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας (αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια)

Η νόσος τυπικά εκδηλώνεται σε νεαρούς άρρενες ενήλικες και γίνεται κλινικά εμφανής, συνήθως, μεταξύ της 2^{ης} και 4^{ης} δεκαετίας της ζωής. Τουλάχιστον το 80% των περιπτώσεων διαγιγνώσκονται πριν την ηλικία των 40 ετών. Υποψία ARVC θα πρέπει να τίθεται σε νέους ασθενείς που παρουσιάζουν συγκοπτικά επεισόδια, κοιλιακή ταχυκαρδία, καρδιακή ανακοπή ή σε ενήλικους με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Οι πλέον συχνές κλινικές εκδηλώσεις είναι το αίσθημα προκάρδιων παλμών και η εκδήλωση, σχετιζομένων με άσκηση, συγκοπτικών επεισοδίων σε εφήβους ή νεαρούς ενήλικες, τα οποία συνοδεύονται από αναστροφή των T επαρμάτων στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές ή κοιλιακή αρρυθμία με μορφολογία αριστερού σκελικού αποκλεισμού ή διαταραχή της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας σε απεικονιστικές μεθόδους. Περιστασιακά η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί ομοιάζοντας με οξεία μυοκαρδίτιδα (θωρακικό άλγος, ηλεκτροκαρδιογραφικές διαταραχές του διαστήματος ST και του επάρματος T, αύξηση των μυοκαρδιακών ενζύμων) [25,27,42].

Η μορφολογία της κοιλιακής ταχυκαρδίας σε ασθενείς με ARVC, συνήθως, είναι τύπου αποκλεισμού του αριστερού σκέλους (αντανακλώντας την προέλευσή της εκ της δεξιάς κοιλίας). Η παρουσία ινολιπόδους ιστού οδηγεί στη δημιουργία κυκλωμάτων επανεισόδου, τα οποία αποτελούν και το υπόστρωμα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου. Οι αρρυθμίες τυπικά εκλύονται μετά από διέγερση του αδρενεργικού συστήματος ή την άσκηση. Η κοιλιακή ταχυκαρδία στην ARVC, τυπικά, είναι μονόμορφη. Η ARVC αποτελεί σημαντική αιτία αιφνιδίου θανάτου σε νεαρούς ενήλικες που αθλούνται. Ο μηχανισμός του αιφνιδίου θανάτου είναι, στις περισσότερες περιπτώσεις, επιταχυνόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία και μετάπτωση σε κοιλιακή μαρμαρυγή. Μείζων παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση αιφνιδίου θανάτου αποτελεί η δομική και λειτουργική επιδείνωση της δεξιάς κοιλίας [25,27,42].

Καρδιακή ανεπάρκεια (δεξιάς κοιλίας ή αμφικοιλιακή) τυπικά εμφανίζεται κατά την 4^η ή 5^η δεκαετία της ζωής. Η ARVC μπορεί να προκαλέσει δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως εμφανίζεται 4-8 έτη μετά την εμφάνιση πλήρους δεξιού αποκλεισμού στο ΗΚΓ [25,27].

Η κλινική πορεία της κλασσικής ARVC (προσβολή της δεξιάς κοιλίας) μπορεί να διακριθεί στα ακόλουθα στάδια: 1. συγκεκαλυμμένη νόσος (απουσία ή παρουσία ελάχιστων δομικών αλλοιώσεων της δεξιάς κοιλίας, απουσία ή παρουσία ελασσόνων κοιλιακών αρρυθμιών). Αιφνίδιος θάνατος μπορεί να παρουσιαστεί σε αυτό το αρχικό στάδιο ως πρώτη εκδήλωση της νόσου. 2. παρουσία κοιλιακών αρρυθμιών προερχόμενων από τη δεξιά κοιλία με συνοδές δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις. 3. διαταραχή της λειτουργικότητας - συσταλτικότητας της δεξιάς κοιλίας με εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας. 4. τελικού σταδίου αμφικοιλιακή καρδιακή ανεπάρκεια [42].

5.1.5 Μη συμπαγές μυοκάρδιο (Left Ventricular non compaction – LVNC)

Η συμπτωματική νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με θωρακικό άλγος, δύσπνοια, αίσθημα παλμών, συγκοπτικά επεισόδια, οιδήματα, κόπωση κατά την άσκηση, θρομβοεμβολικά επεισόδια, ισχαιμία μυοκαρδίου και έμφρακτο, αιφνίδιο θάνατο. Πιθανόν να συνυπάρχουν και συμπτώματα εκ του μυοσκελετικού συστήματος όταν η νόσος συνδυάζεται με νευρομυϊκά νοσήματα. Τα κυριότερα κλινικά σύνδρομα με τα οποία εκδηλώνεται το μη

συμπαγές μυοκάρδιο είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, οι αρρυθμίες, τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και ο αιφνίδιος θάνατος [192]:

- η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να αφορά είτε συστολική είτε διαστολική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου (ή συνδυασμό και των 2). Η συστολική δυσλειτουργία φαίνεται να είναι αποτέλεσμα της υποάρδευσης της υποενδοκαρδιακής στοιβάδας, ενώ η διαστολική δυσλειτουργία της διαταραγμένης χάλασης του μυοκαρδίου, λόγω της παρουσίας των εκτεταμένων δοκιδώσεων, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη περιοριστικής φυσιολογίας. Συστολική δυσλειτουργία παρατηρείται στο 58-76% των ενηλίκων και το 60-83% των παιδιών, ενώ διαστολική δυσλειτουργία στο 50% περίπου των ασθενών. Συμπτωματολογία καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζει το 53-73% των ενηλίκων και το 30-63% των παιδιατρικών ασθενών [192-194,202]. Αναφέρεται πως περίπου το 70% των ενηλίκων ασθενών κατατάσσονται στις κατηγορίες I/II κατά NYHA [198]
- οι αρρυθμίες μπορεί να είναι υπερκοιλιακές ή κοιλιακές. Αναφέρεται συχνότητα κοιλιακών αρρυθμιών της τάξης του 18-47% στους ενήλικες και 0-38% στα παιδιά, ενώ η συχνότητα του αιφνιδίου θανάτου είναι 18% και 0-13%, αντίστοιχα [193,199,203]. Κολπική μαρμαρυγή αναφέρεται σε ποσοστό 5-29% (σπάνια στα παιδιά), σύνδρομο WPW σε 0-15% (πιο συχνό στα παιδιά), σκελικός αποκλεισμός σε 15-56% (κυρίως σε ενήλικες) [194,199,203]
- τα θρομβοεμβολικά επεισόδια πιθανόν να σχετίζονται με τη δημιουργία θρόμβων εντός της κοιλότητας της LV (σε περίπτωση σημαντικής μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας ή διάτασης των κοιλιών), εντός των βαθιών εντομών που διαχωρίζουν τις μυοκαρδιακές δοκιδώσεις, εντός των κόλπων σε περίπτωση διαστολικής δυσλειτουργίας των κοιλιών και ανάπτυξης περιοριστικής φυσιολογίας ή παρουσίας κολπικής μαρμαρυγής, εντός του δεξιού συστήματος της καρδιάς σε περίπτωση παρουσίας ενδοκαρδιακής επικοινωνίας (μεσοκολπική ή μεσοκοιλιακή επικοινωνία) [192]. Αναφέρεται συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ποσοστό 13-24% των ενηλίκων με LVNC και σε 0-38% των παιδιών αντίστοιχα [193,194,204]. Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια μπορεί να εκδηλωθούν ως ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, παροδικά ισχαιμικά, έμφρακτο μεσεντερίου αρτηρίας, έμφραγμα μυοκαρδίου και περιφερική εμβολή.

5.2 Μυοκαρδίτιδες

Η κλινική εικόνα των ασθενών με μυοκαρδίτιδα παρουσιάζει σημαντικότερο εύρος που εκτείνεται από την παρουσία υποκλινικής (ασυμπτωματικής) νόσου έως και την εκδήλωση κεραυνοβόλου καρδιακής ανεπάρκειας συνοδευόμενης από κακοήθεις αρρυθμίες. Κάποιες φορές, η εμφάνιση αιφνιδίου θανάτου αποτελεί την πρώτη (και μοναδική) εκδήλωση της νόσου σε άτομα τα οποία μέχρι εκείνη τη στιγμή ήταν απολύτως υγιή. Μη ειδικά συμπτώματα (όπως πυρετός, μυαλγίες, γαστρεντερικά ενοχλήματα) και εικόνα ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού παρουσιάζονται συχνά. Συσχετισμοί κλινικής εικόνας και παθολογοανατομικών ευρημάτων παρουσιάζονται στην παράγραφο 2.2 [13,33].

Η εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων καρδιακής ανεπάρκειας είναι συνήθης σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα. Η εικόνα μπορεί να αφορά σε κλινική συνδρομή με σταδιακή εμφάνιση και ήπια συμπτωματολογία έως και την ραγδαία εγκατάσταση καρδιογενούς καταπληξίας, με την εφαρμογή μηχανικής υποστήριξης ή την κατεπείγουσα μεταμόσχευση να αποτελούν τις μοναδικές θεραπευτικές επιλογές προκειμένου να διατηρηθεί εν ζωή ο ασθενής. Τυπικά, οι ασθενείς εμφανίζουν εύκολη κόπωση, μειωμένη αντοχή στην άσκηση, ηπατομεγαλία – ασκήτη – περιφερικά οιδήματα – διόγκωση σφαγιτίδων (προσβολή κυρίως της δεξιάς κοιλίας), δύσπνοια – ορθόπνοια – υγρούς ρόγχους – οξύ κυψελιδικό πνευμονικό οίδημα (προσβολή κυρίως της αριστεράς κοιλίας) [13,33]. Τυπικά, οι ασθενείς παρουσιάζουν φαινότυπο διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας. Περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθεί φαινότυπος υπερτροφικής ή περιοριστικής νόσου (η υπερτροφία είναι το αποτέλεσμα της ενεργού φλεγμονής και, συνήθως, υφίσταται εντός λίγων εβδομάδων) [6].

Η παρουσία θωρακικού άλγους είναι, επίσης, συχνή. Το θωρακικό άλγος, συχνά, ομοιάζει με στηθάγχη και πιθανόν να οφείλεται σε προσβολή (επινέμηση της φλεγμονής) του περικαρδίου (παρουσία περιμυοκαρδίτιδας) ή, περιστασιακά, σε σπασμό των στεφανιαίων αγγείων. Οι ασθενείς αυτοί, ιδιαίτερα εάν συνυπάρχει άνοδος των μυοκαρδιακών ενζύμων, συχνά καταλήγουν στο αιμοδυναμικό εργαστήριο για αποκλεισμό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου [6,13,33].

Επιπλέον των ανωτέρω, οι ασθενείς με μυοκαρδίτιδα συχνά παραπονιούνται για συμπτώματα που σχετίζονται με την παρουσία αρρυθμιών (π.χ. ζάλη, συγκοπτικά επεισόδια). Οι αρρυθμίες μπορεί να είναι τόσο υπερκοιλιακές όσο και κοιλιακές. Συχνό είναι το αίσθημα παλμών λόγω παρουσίας έκτακτων κολπικών ή (πιο συχνά) κοιλιακών συστολών. Η παρουσία κοιλιακών αρρυθμιών ή διαταραχών αγωγιμότητας (π.χ. πλήρης κολποκοιλιακός

αποκλεισμός) εγείρει την υπόνοια γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας, καρδιακής σαρκοείδωσης ή νόσου του Lyme. Η παρουσία μυοκαρδίτιδας σχετιζόμενης με κοιλιακή ταχυκαρδία χρειάζεται διαφορική διάγνωση από την αρρυθμογόνο δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας. Η εμφάνιση αιφνιδίου θανάτου δεν είναι σπάνια (πιθανότατα στα πλαίσια παρουσίας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής), με την παρουσία μυοκαρδίτιδας να πιστοποιείται ιστολογικά σε περίπου 20% των νεκροτομικών δειγμάτων νεαρών ενηλίκων <40 ετών με αιφνίδιο θάνατο [6,13,33].

Ειδικά για τον παιδιατρικό πληθυσμό, τόσο το είδος των κλινικών εκδηλώσεων όσο και η βαρύτητα αυτών εξαρτώνται από την ηλικία του ασθενούς. Τα νεογνά και τα μικρά βρέφη είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν βαρύτερη κλινική εικόνα με κυκλοφορική καταπληξία και εικόνα οξείας διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας. Συνήθως, κατά την έναρξη της νόσου παρουσιάζουν μη ειδικά συμπτώματα, όπως πυρετό, ανησυχία, πτωχή σίτιση, αλλά και άπνοια, κυάνωση ή εφίδρωση. Η μυοκαρδίτιδα, επίσης, αποτελεί αιτία αιφνιδίου βρεφικού θανάτου, όπως έχει καταδειχθεί από ιστολογικά δείγματα μυοκαρδίου σε νεκροτομικές μελέτες. Στα μεγαλύτερα παιδιά και τους εφήβους, επίσης, παρατηρείται μεγάλο εύρος μη ειδικών συμπτωμάτων κατά την εκδήλωση της νόσου, με τα πλέον συχνά να είναι η δύσπνοια (69%), ο εμετός (48%) και η πτωχή σίτιση (40%). Η άτυπη αυτή εικόνα στην εκδήλωση της μυοκαρδίτιδας οδηγεί σε αποτυχία διάγνωσης της νόσου στο 83% των περιπτώσεων κατά την πρώτη επαφή με ιατρικό προσωπικό [34,35].

6 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

6.1 Βασική διαγνωστική προσέγγιση για ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια

Η διάγνωση των καρδιομυοπαθειών γίνεται με τον συνδυασμό κλινικών, απεικονιστικών, εργαστηριακών κριτηρίων και με τη βοήθεια του γενετικού ελέγχου (σε ορισμένες περιπτώσεις). Για ορισμένες από τις μυοκαρδιοπάθειες έχουν θεσπιστεί διαγνωστικά κριτήρια, όπως για παράδειγμα για την αρρυθμογόνο δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας [46] και την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια [47,48]. Διαγνωστικά κριτήρια, επίσης, έχουν θεσπιστεί για τις διαταραχές διαύλων ιόντων [255].

6.1.1 Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)

Το ΗΚΓ είναι παθολογικό στην πλειονότητα των περιπτώσεων, χωρίς όμως να παρουσιάζει παθογνωμονικές διαταραχές. Κάποια παραδείγματα παθολογικών ευρημάτων στις διάφορες κατηγορίες μυοκαρδιοπάθειας αποτελούν τα κατωτέρω:

- a) διατατική μυοκαρδιοπάθεια: υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, παθολογικά κύματα Q, παράταση του διαστήματος PR, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, αποκλεισμός αριστερού σκέλους (πλήρης ή πρόσθιος ημισκελικός), διαταραχές επαναπόλωσης, παθολογικά κύματα R στις προκάρδιες απαγωγές [44]
- b) υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: εικόνα υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (υψηλά δυναμικά), διαταραχές του διαστήματος ST, διαταραχές επαναπόλωσης του κύματος T, βαθέα κύματα Q (λόγω επαναπόλωσης του υπερτροφικού μεσοκοιλιακού διαφράγματος), εικόνα υπερτροφίας του αριστερού κόλπου (διαταραχές του κύματος P), εικόνα προδιέγερσης (κύματα δ – σύνδρομο WPWx) (οι ασθενείς με HCM παρουσιάζουν παθολογικό ΗΚΓ σε ποσοστό >90-95% κατά τη διάγνωση) [29]
- c) περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια: διαταραχές του διαστήματος ST και του κύματος T, κολπική μαρμαρυγή, έκτατες κολπικές και κοιλιακές συστολές, κολποκοιλιακό αποκλεισμό, επιβράδυνση αγωγιμότητας [45]
- d) αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια: διαταραχές επαναπόλωσης με αρνητικοποίηση των T στις προκάρδιες απαγωγές (από V₁ έως και V₆ ανάλογα με την έκταση της ιστολογικής βλάβης), παράταση του ανιόντος σκέλους του κύματος S ($\geq 55\text{msec}$), αποκλεισμός του δεξιού σκέλους (συνήθως ατελής), παρουσία κύματος ε, παράταση του QRS, κοιλιακή ταχυκαρδία (παθολογικό ΗΚΓ παρατηρείται σε ποσοστό 40-50% των ασθενών με ARVC κατά την αρχική φάση της νόσου) [42,46]

- e) μη συμπαγές μυοκάρδιο: αποκλεισμός αριστερού σκέλους, διαταραχές αγωγιμότητας συμπεριλαμβανομένου κολποκοιλιακού αποκλεισμού, διαταραχές διαστήματος ST, διαταραχές επαναπόλωσης, παθολογικά κύματα Q, παρουσία αρρυθμιών, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή αμφικοιλιακή [193,195,197]
- f) διαταραχές διαύλων ιόντων: το ΗΚΓ αποτελεί βασικό διαγνωστικό εργαλείο για τις παθήσεις αυτής της κατηγορίας. Λεπτομερή ηλεκτροκαρδιογραφικά διαγνωστικά κριτήρια αναλύονται στη βιβλιογραφική αναφορά [255]

6.1.2 Υπερηχοκαρδιογράφημα

Το υπερηχογράφημα καρδιάς αποτελεί τη βασική απεικονιστική μέθοδο διάγνωσης των μυοκαρδιοπαθειών, αφού μπορεί να δώσει πληροφορίες σχετικά με την καρδιακή δομή και λειτουργικότητα, το μέγεθος των καρδιακών κοιλοτήτων, την συστολική και διαστολική λειτουργία, την επάρκεια των κολποκοιλιακών και μηνοειδών βαλβίδων, τις ενδοκοιλοτικές πιέσεις, τις πιέσεις της πνευμονικής αρτηρίας, τον όγκο παλμού και την καρδιακή παροχή, κ.ά. Οι ηχοκαρδιογραφικές τεχνικές περιλαμβάνουν πλήθος μεθόδων, όπως την δισδιάστατη απεικόνιση, το tissue Doppler imaging (εκτίμηση των ταχυτήτων κίνησης του καρδιακού μυός κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου), το strain echo (ποσοτική εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας), την τρισδιάστατη απεικόνιση της καρδιάς, κ.ά., ο συνδυασμός των οποίων μπορεί να δώσει τις περισσότερες και πιο ακριβείς πληροφορίες [49]. Η ακριβής ανάλυση και περιγραφή των ανωτέρω τεχνικών είναι εκτός του σκοπού του παρόντος. Τα κύρια ευρήματα ανά διαγνωστική κατηγορία συνοψίζονται στα εξής:

- a) διατατική μυοκαρδιοπάθεια: διάταση της αριστερής κοιλίας (τελοδιαστολική διάμετρος >117% της προβλεπόμενης τιμής για την ηλικία και την επιφάνεια σώματος του ασθενούς ή εσωτερική διάμετρος αριστερής κοιλίας >2.7 εκατοστά / m² επιφανείας σώματος), φυσιολογικό ή ελαττωμένο πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του ελευθέρου τοιχώματος, ελαττωμένη συσταλτικότητα (κλάσμα εξώθησης <45% ή κλάσμα βράχυνσης <25%), υποκινησία τμηματική ή καθολική, κολπική διάταση με ανεπάρκεια των κολποκοιλιακών βαλβίδων, παρουσία ενδοκοιλοτικών θρόμβων [40,41,44,49]
- b) υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: υπερτροφική μη διατεταμένη αριστερή κοιλία, υπερτροφία μεσοκοιλιακού διαφράγματος (≥15 χιλιοστά) (εν τη απουσία παραγόντων όπως αρτηριακή υπέρταση, στένωση αορτικής βαλβίδας, φυσιολογικής υπερτροφίας λόγω αθλητικής δραστηριότητας, φαινοαντιγράφων), απόφραξη του χώρου εξόδου της

αριστερής κοιλίας, μετατόπιση της μιτροειδούς βαλβίδας προς τα πρόσω κατά τη φάση της συστολής; διάταση αριστερού κόλπου, φυσιολογική ή υπερδυναμική συστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας [29,47,48,49]

- c) περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια: κοιλίες φυσιολογικού μεγέθους με διαταραχή διαστολικής πλήρωσης (αυξημένη ταχύτητα πρώιμης διαμιτροειδικής ροής, ελάττωση ταχύτητας όψιμης διαμιτροειδικής ροής, ελάττωση των ταχυτήτων του μιτροειδικού δακτυλίου κατά τη διαστολή), φυσιολογική συστολική λειτουργία (τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της νόσου), χαμηλοί ή φυσιολογικοί διαστολικοί όγκοι, διάταση κόλπων. Υπερτροφία τυπικά παρατηρείται σε διηθητικά νοσήματα, ενώ απουσιάζει στην ιδιοπαθή μορφή [21,43,49]
- d) αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια: διάταση της δεξιάς κοιλίας, ιδίως του χώρου εξόδου αυτής, ελαττωμένη συσταλτικότητα της δεξιάς κοιλίας, τμηματικές διαταραχές συσταλτικότητας / κινητικότητας του μυοκαρδίου (δυσκινησία, ακινησία, ανεύρυσμα), μορφολογικές ανωμαλίες της δεξιάς κοιλίας, όπως διαταραχές δοκιδώσεως [42,46,49]
- e) μεμονωμένο μη συμπαγές μυοκάρδιο: έχουν θεσπιστεί τα ακόλουθα κριτήρια κατά Jenni. Η εκπλήρωση όλων των κριτηρίων παρουσιάζει μεγάλη ειδικότητα (>95%) για την μεμονωμένη μορφή του LVNC [206,207]:
- απουσία συνοδού καρδιακής νόσου
 - παρουσία 2 στοιβάδων, μίας λεπτής συμπαγούς επικαρδιακής και μίας σαφώς παχύτερης μη συμπαγούς ενδοκαρδιακής, με παρουσία δοκιδώδους δικτύου και βαθέων ενδομυοκαρδιακών χώρων (εντομών)
 - τελοσυστολικός λόγος μη συμπαγούς / συμπαγές μυοκάρδιο >2:1
 - εντόπιση κατ' εξοχήν στην κορυφαία, την μέση πλάγια και μέση κατώτερη περιοχή του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας
 - απεικόνιση με έγχρωμο Doppler της αιμάτωσης των βαθέων εντομών μεταξύ των δοκιδώσεων

Σημειώνεται πως έχουν περιγραφεί και άλλα υπερηχογραφικά κριτήρια, όπως κατά Chin [199] και κατά Stöllberger [208]. Τα κριτήρια κατά Jenni είναι αυτά που, κυρίως, χρησιμοποιούνται.

6.1.3 Μαγνητική τομογραφία καρδιάς (Cardiac Magnetic Resonance Imaging – CMR)

Η CMR αποτελεί εξαιρετικά χρήσιμη απεικονιστική εξέταση για την εκτίμηση των καρδιομυοπαθειών παρέχοντας πολλαπλές πληροφορίες, όπως σχετικά με τον όγκο, τις διαστάσεις και τη λειτουργικότητα των κοιλιών, την υποκείμενη αιτία, πιθανές τροποποιήσιμες μεταβλητές της παθογενετικής διεργασίας της νόσου, κ.ά. Σε γενικές γραμμές, η χρήση της CMR επικεντρώνεται στην εκτίμηση της λειτουργικότητας και της δομής των κοιλιών, στην περιγραφή και τον χαρακτηρισμό του μυοκαρδιακού ιστού (όπως για παράδειγμα την εκτίμηση παρουσίας διηθητικής διεργασίας ή ίνωσης) και στην εκτίμηση της παρουσίας ενδοκαρδιακού θρόμβου [49]. Η ανάδειξη καθυστερημένης ενίσχυσης γαδολινίου (ενδεικτική παρουσίας ίνωσης, ουλής, νέκρωσης ή διήθησης) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνητότητα, νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με μη ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια [53]. Η πλήρης ανάλυση και περιγραφή των τεχνικών CMR είναι εκτός του σκοπού του παρόντος. Τα κύρια ευρήματα ανά διαγνωστική κατηγορία συνοψίζονται στα εξής:

- a) διατακτική μυοκαρδιοπάθεια: διάταση κοιλιών, λέπτυνση του μυοκαρδιακού τοιχώματος, συστολική δυσλειτουργία, καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου (σε ίνωση ή νέκρωση), οίδημα και υπεραϊμία (σε φλεγμονή – μυοκαρδίτιδα); παρουσία περικαρδιακού υγρού [44]
- b) υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια: ανώτερης ποιότητας ανάδειξη των περιοχών υπερτροφίας (π.χ. μεσοκοιλιακού τοιχώματος, ελεύθερου τοιχώματος, κορυφής, κ.ά.), λεπτομερής (ανώτερης ποιότητας από το υπερηχοκαρδιογράφημα) απεικόνιση των ανατομικών συσχετίσεων μεταξύ του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, της μιτροειδούς βαλβίδας και της υποαορτικής περιοχής σε απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, εκτίμηση της συνολικής αλλά και τμηματικής λειτουργικότητας των κοιλιών (συστολικής και διαστολικής), εντόπιση και έκταση περιοχών ίνωσης, εκτίμηση αιμάτωσης του μυοκαρδιακού ιστού, εκτίμηση παρουσίας ανευρυσμάτων κορυφής της καρδιάς [50-52]
- c) περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια: καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου (ενδεικτική παρουσίας ίνωσης, νέκρωσης, ουλής ή διήθησης), χαρακτηριστική απεικόνιση για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ αμυλοείδωσης, σαρκοείδωσης, αιμοχρωμάτωσης κ.ά. [43]
- d) αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια: τμηματική διαταραχή κινητικότητας του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας (ακινησία, δυσκινησία, ασύγχρονη συστολή), αυξημένος τελοδιαστολικός όγκος της δεξιάς κοιλίας ($\geq 110 \text{ ml/m}^2$ για τους άντρες, $\geq 100 \text{ ml/m}^2$ για

τις γυναίκες), ελάττωση του κλάσματος εξώθησης της δεξιάς κοιλίας $\leq 40\%$, αντικατάσταση του φυσιολογικού μυοκαρδιακού ιστού από ινολιπώδη, τμηματική λέπτυνση του μυοκαρδιακού τοιχώματος [42,46]

- e) μεμονωμένο μη συμπαγές μυοκάρδιο: τα κριτήρια κατά Petersen που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν την απεικόνιση 2 διακριτών στοιβάδων μυοκαρδίου (συμπαγής επικαρδιακή και μη συμπαγής ενδοκαρδιακή), την παρουσία δοκιδώσεων και βαθέων εντομών εντός της μη συμπαγούς ενδοκαρδιακής στοιβάδας, τελοδιαστολικό λόγο μη συμπαγούς / συμπαγές μυοκάρδιο $>2.3:1$ [209]. Παράλληλα, έχει προταθεί και ο υπολογισμός της μάζας της LV που παρουσιάζει τις δοκιδώσεις συγκριτικά με την ολική μάζα της LV. Έχει βρεθεί πως λόγος $>20\%$ παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση 94% [210]. Τα υπερηχογραφικά κριτήρια κατά Stöllberger, επίσης, έχουν προταθεί να εφαρμοστούν ως διαγνωστικά κριτήρια CMR, παρουσιάζουν, όμως, χαμηλή ευαισθησία 47% [211]

6.1.4 Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις

Υπάρχει πληθώρα διαγνωστικών εξετάσεων που συνεπικουρούν στη διαγνωστική προσέγγιση των καρδιομυοπαθειών, στην παρακολούθηση των ασθενών και στην διαστρωμάτωση κινδύνου. Παρακάτω αναφέρονται κάποια παραδείγματα, χωρίς οι ενδείξεις διενέργειάς των αναφερόμενων εξετάσεων να περιορίζεται στα αναγραφόμενα. Ο ρόλος της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας αναλύεται ξεχωριστά στην παράγραφο 6.3.

6.1.4.1 Καρδιακός καθετηριασμός – στεφανιογραφία

Ο καρδιακός καθετηριασμός και η στεφανιογραφία μπορούν να χρησιμεύσουν στον αποκλεισμό καταστάσεων όπως η στεφανιαία νόσος και να προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες σε διάφορες κατηγορίες παθήσεων του μυοκαρδίου, όπως για παράδειγμα:

- HCM: εκτίμηση κλίσης πίεσης χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας, εκτίμηση της ανατομίας των στεφανιαίων αγγείων και της πιθανής παρουσίας συνοδού στεφανιαίας νόσου ή απόφραξης στεφανιαίων αγγείων, βιοψία μυοκαρδίου για διάγνωση μη σαρκομεριδιακής νόσου [29]
- ARVC: ακινησία, δυσκινησία ή παρουσία ανευρύσματος της δεξιάς κοιλίας κατά τη διενέργεια δεξιάς κοιλιογραφίας [46]

6.1.4.2 Δοκιμασία κόπωσης – εργοσπιρομετρία

Η δοκιμασία κόπωσης προσφέρει πληροφορίες κυρίως σχετιζόμενες με την διαστρωμάτωση κινδύνου για ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια. Παραδείγματα αποτελούν οι ακόλουθες κατηγορίες:

- HCM – σημαντικά ευρήματα κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε παρεμβάσεις σε ότι αφορά την αντιμετώπιση του ασθενούς περιλαμβάνουν: παρουσία συμπτωμάτων (στηθάγχη, δύσπνοια, αίσθημα προκάρδιων παλμών, προσυγκοπτικό επεισόδιο), αύξηση (ή εμφάνιση) της κλίσης πίεσης στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, αποτυχία αύξησης της αρτηριακής πίεσης ή εμφάνιση υπότασης; εμφάνιση σημαντικών αρρυθμιών (π.χ. κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακή ταχυκαρδία) κατά τη μέγιστη άσκηση ή αμέσως μετά τη διακοπή της άσκησης, κατάσπαση του ST διαστήματος, επιδείνωση προϋπάρχουσας ή εμφάνισης νέας μιτροειδικής ανεπάρκειας [57-60].
- Η εργοσπιρομετρία μπορεί να προσφέρει επιπλέον πληροφορίες για την εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης του ασθενούς με διάφορες μορφές μυοκαρδιοπάθειας [41,47]

6.1.4.3 B – νατριουρητικό πεπτίδιο BNP (ή τερματικό κλάσμα αυτού NTpro-BNP)

Οι βιοδείκτες αυτοί μπορούν να χρησιμεύσουν τόσο για την διάγνωση των ασθενών με δυσλειτουργία του μυοκαρδίου (κυρίως για τη διαφορική διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας από άλλες αιτίες δύσπνοιας), όσο και για την παρακολούθηση της πορείας τους αλλά και την πρόγνωση αυτών. Η χρήση τους για τη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας περιγράφεται σε πρόσφατες διεθνείς οδηγίες [64,65]. Τα επίπεδα τους σχετίζονται με το βαθμό της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ έχει αναφερθεί συσχετισμός των επιπέδων BNP (>300 pg/ml) με τον κίνδυνο θανάτου, μεταμόσχευσης ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε παιδιά με DCM [61]. Τα επίπεδα του NTpro-BNP έχουν συσχετιστεί με την παρουσία συμπτωμάτων και δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια, τη στιγμή που τιμές NTpro-BNP >1000 pg/ml έχουν συσχετιστεί με την παρουσία συμπτωμάτων κατηγορίας κατά NYHA III-IV [62]. Παράλληλα, προτείνεται επαναλαμβανόμενη μέτρηση του δείκτη αυτού για την εκτίμηση της πορείας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια [62].

Η χρήση του BNP μπορεί να αποβεί χρήσιμη και στη διαφορική διάγνωση μεταξύ περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας και συμπιεστικής περικαρδίτιδας [63].

6.1.4.4 Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος (ΗΦΕ)

Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος και η ηλεκτροανατομική χαρτογράφηση μπορεί να αποτελέσουν μέρος του διαγνωστικού ελέγχου ασθενών με ARVC [42]. Πιο ειδικά, σε ασθενείς με εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή παρουσία έκτακτων κοιλιακών συστολών, ο ΗΦΕ έλεγχος θα αναδείξει πολλαπλές εστίες – μορφολογίες αρρυθμιών, ενώ η χαρτογράφηση αναδεικνύει την παρουσία, την εντόπιση και την έκταση της προσβολής του μυοκαρδίου (δεξιάς και αριστερής κοιλίας) με μεγαλύτερη ευαισθησία από της τεχνικές μαγνητικού συντονισμού [68]. Ο ΗΦΕ έτσι βοηθά στη διαφορική διάγνωση ARVC από άλλες οντότητες, όπως η κοιλιακή ταχυκαρδία προερχόμενη από τον χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας [66]. Η παρουσία περιοχών χαμηλών δυναμικών έχει προγνωστική αξία καθώς συσχετίζεται με την εμφάνιση μελλοντικών κοιλιακών αρρυθμιών [67].

6.1.4.5 Τεχνικές πυρηνικής ιατρικής

Οι τεχνικές τομογραφίας εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT – ανιχνεύει διαταραχές στην αιμάτωση) και εκπομπής ποζιτρονίου (PET – ανιχνεύει διαταραχές στον ιστικό μεταβολισμό) μπορούν επικουρικά να χρησιμεύσουν και να δώσουν πληροφορίες σχετικά με τη διάγνωση κυρίως της καρδιακής αμυλοείδωσης και σαρκοείδωσης [49].

6.1.4.6 Αξονική τομογραφία καρδιάς

Η αξονική τομογραφία καρδιάς μπορεί να συνεισφέρει στη διάγνωση του μη συμπαγούς μυοκαρδίου όταν ο υπερηχογραφικός έλεγχος και η CMR είναι μη διαγνωστικά (ή μη διαθέσιμα). Έχει βρεθεί πως λόγος μη συμπαγούς / συμπαγές μυοκάρδιο >2.3:1 παρουσιάζει ευαισθησία 88% και ειδικότητα 97% για τη διάγνωση της νόσου [212].

6.2 Διαγνωστική προσέγγιση για ασθενείς με μυοκαρδίτιδα (βλ. και 1.2; 2.2)

Οι συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC) για τη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με κλινική εικόνα συμβατή με μυοκαρδίτιδα (βλ. και 5.2) έχουν ως ακολούθως [5]:

- ΗΚΓ 12 απαγωγών πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με κλινική εικόνα συμβατή με μυοκαρδίτιδα. Συνηθισμένα ευρήματα αποτελούν μη ειδικές αλλοιώσεις των διαστημάτων PQ και ST (ανάσπαση ή κατάσπαση), διαταραχές επαναπόλωσης, παρουσία QRS συμπλεγμάτων χαμηλού δυναμικού, παρουσία παθολογικών κυμάτων Q, επιμήκυνση του QRS, κολποκοιλιακός ή σκελικός αποκλεισμός, παρουσία μη ειδικών ταχυαρρυθμιών ή βραδυαρρυθμιών [6,13,33,71]. Παθολογικό ΗΚΓ αναφέρεται σε ποσοστό 93-100% σε παιδιατρικές σειρές [79,80].
- Υπερηχοκαρδιογράφημα (echo) πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας και να επαναλαμβάνεται εάν υπάρξει επιδείνωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων του ασθενούς. Το echo βοηθάει στον αποκλεισμό άλλων αιτιών καρδιακής δυσλειτουργίας, όπως βαλβιδοπάθειες. Σε ιστολογικά επιβεβαιωμένα περιστατικά μυοκαρδίτιδας έχουν περιγραφεί υπερηχογραφικά φαινότυποι διατατικής, υπερτροφικής, περιοριστικής ή ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας. Άλλα ευρήματα αποτελούν η τμηματική ή καθολική διαταραχή της συσταλτικότητας και η παρουσία περικαρδιακού υγρού [6,13,33]. Η κεραυνοβόλος μυοκαρδίτιδα παρουσιάζει αυξημένο πάχος των τοιχωμάτων και μικρότερη διάταση των κοιλοτήτων σε σχέση με την οξεία [70].
- Σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς μπορεί να διενεργηθεί CMR πριν τη διενέργεια ενδομυοκαρδιακής βιοψίας. Η CMR δεν αντικαθιστά τη βιοψία και δεν πρέπει να καθυστερεί τη διενέργειά της σε περιπτώσεις απειλητικές για τη ζωή. Διαγνωστικά χρησιμοποιούνται τα κριτήρια Lake-Louise (**Πίνακας 13**) [72].

Η CMR δίνει πολύ ακριβείς πληροφορίες σχετικά με τη δομή και τη λειτουργία της καρδιάς. Παράλληλα με τη χρήση της μπορεί να ποσοτικοποιηθεί τόσο η συνολική, όσο και η τμηματική λειτουργία των κοιλιών (δεξιάς και αριστερής), αλλά και να αναδειχθούν τα ιστοικά χαρακτηριστικά του μυοκαρδίου. Το αποτέλεσμα είναι με την CMR να απεικονιστούν τα χαρακτηριστικά της οξείας φλεγμονής, όπως η δυσλειτουργία (π.χ. μειωμένη συσταλτικότητα), το οίδημα και η νέκρωση [74]. Η χρήση σκιαγραφικού μέσου (γαδολινίου)

είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανάδειξη παθολογικών περιοχών στο μυοκάρδιο. Για παράδειγμα η απεικονιστική ανάδειξη πρώιμης ενίσχυσης γαδολινίου (Early Gadolinium Enhancement – EGE) αντανακλά την παρουσία υπεραιμίας, φλεγμονής και μυοκαρδιακού οιδήματος, ενώ η καθυστερημένη ενίσχυση γαδολινίου (Late Gadolinium Enhancement – LGE) σχετίζεται με την παρουσία ίνωσης ή μυοκαρδιακής νέκρωσης [74-76].

Πίνακας 13 Κριτήρια Lake-Louise για τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας με CMR [72]

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ CMR ΓΙΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ (Lake Louise)
<p>Σε περιπτώσεις με κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας, τα ευρήματα της CMR θεωρούνται συμβατά με την παρουσία φλεγμονής του μυοκαρδίου εφ' όσον πληρούνται τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα κριτήρια:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Τμηματική ή καθολική αύξηση της έντασης του σήματος στις T2 ακολουθίες (παρουσία οιδήματος) ii. Καθολική αύξηση του λόγου της πρώιμης ενίσχυσης γαδολινίου (early gadolinium enhancement) μεταξύ μυοκαρδίου και σκελετικών μυών στις T1 ακολουθίες (υπεραιμία του μυοκαρδίου) iii. Παρουσία ≥ 1 εστιακής βλάβης (κατανομή μη ισχαιμικού τύπου) σε T1 ακολουθίες που λαμβάνονται με ειδικές τεχνικές (inversion recovery) μετά από χορήγηση γαδολινίου (late gadolinium enhancement) (νέκρωση / ουλή του μυοκαρδίου)
<p>Συστήνεται επανάληψη της CMR 1-2 εβδομάδες μετά τη διενέργεια της αρχικής εξέτασης εάν:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ δεν πληρούται κανένα από τα ανωτέρω κριτήρια, η έναρξη των συμπτωμάτων όμως είναι πολύ πρόσφατη και υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία για την παρουσία μυοκαρδίτιδας ▪ πληρούται μόνο 1 από τα ανωτέρω κριτήρια
<p>Η παρουσία διαταραχής της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή περικαρδιακής συλλογής παρέχει επιπλέον στοιχεία για τη διάγνωση (δεν ανήκουν όμως στα απαραίτητα διαγνωστικά κριτήρια)</p>

- Οι δείκτες φλεγμονής (ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, αντιδρώσα πρωτεΐνη C) και τα επίπεδα καρδιακών τροπονινών πρέπει να ελέγχονται σε όλους τους ασθενείς. Σημειώνεται, ωστόσο, ότι οι δείκτες φλεγμονής παρουσιάζουν χαμηλή ειδικότητα για τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας, ενώ η παρουσία φυσιολογικών επιπέδων καρδιακών ενζύμων δεν αποκλείει τη διάγνωση. Τα ένζυμα BNP και NTpro-BNP χρησιμεύουν σε περιπτώσεις που η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας δεν είναι βέβαιη (π.χ. διαφορική διάγνωση σε ασθενή με δύσπνοια από νοσήματα του αναπνευστικού).
- Δεν προτείνεται ο ιολογικός έλεγχος αντισωμάτων στους ασθενείς με κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας, καθώς τα αποτελέσματα εξ' αυτού δεν παρουσιάζουν κάποια συσχέτιση με τα ευρήματα της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας (PCR για ιούς) [73].

- Εάν είναι εφικτό πρέπει να γίνεται έλεγχος για την παρουσία καρδιακών αυτοαντισωμάτων, καθώς τα αποτελέσματα μπορεί να αποβούν χρήσιμα τόσο στην πρόγνωση όσο και στην αντιμετώπιση των ασθενών (π.χ. απόφαση για χορήγηση ανοσοκατασταλτικής ή ανοσοτροποποιητικής αγωγής).
- Η διενέργεια απεικόνισης με ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές δεν προτείνεται ως έλεγχος ρουτίνας στους ασθενείς με κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας, με εξαίρεση την περίπτωση πιθανότητας καρδιακής σαρκοειδώσεως.
- Σε όλους τους ασθενείς με υποψία μυοκαρδίτιδας πρέπει να διενεργείται στεφανιογραφία (για τον αποκλεισμό στεφανιαίας νόσου) και ενδομυοκαρδιακή βιοψία (βλ. 6.3). Το ιστικό υλικό πρέπει να ελεγχθεί ιστολογικά και με τεχνικές ανοσοϊστοχημείας, ενώ πρέπει να γίνει και έλεγχος με τεχνική αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR) για παρουσία ιικού υλικού (σε ιστοτεμάχιο και στο αίμα). Η βιοψία μπορεί να χρειαστεί να επαναληφθεί για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε στοχευμένη αγωγή ή στην περίπτωση που θεωρείται πιθανό το δειγματοληπτικό σφάλμα (στην πρώτη βιοψία) σε ασθενή με ανεξήγητη καρδιακή ανεπάρκεια.

Η χρήση ποσοτικής PCR για τον προσδιορισμό του ιϊκού φορτίου μπορεί να προσφέρει περαιτέρω διαγνωστική βοήθεια για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ ενεργού μυοκαρδίτιδας από παρβοϊό B19 και λανθάνουσας λοίμωξης [78]. Ακόμα περισσότερο η εκτίμηση του ενεργού πολλαπλασιασμού του B19 (τεχνικές ανίχνευσης mRNA, miRNA προφίλ, γονιδιακής μεταγραφής) πιθανόν να προσφέρει ακόμα περισσότερες πληροφορίες, καθώς η ανεύρεση παρουσίας ιϊκού φορτίου σε ιστική PCR χωρίς όμως ενεργότητα ερμηνεύεται από ερευνητές μάλλον ως ‘innocent bystander’ παρά ως αιτιολογικός παράγοντας της μυοκαρδιακής φλεγμονής [33].

6.3 Ο ρόλος της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας

Η ενδομυοκαρδιακή βιοψία θεωρείται ως η ‘gold standard’ εξέταση για τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας. Προσφέρει σημαντικές και, ενίοτε, μοναδικές πληροφορίες συνεπικουρώντας στη διάγνωση και την αντιμετώπιση των παθήσεων του μυοκαρδίου [6,30,33]. Λεπτομερής περιγραφή της ιστολογικής εικόνας ανά κατηγορία πάθησης δίδεται στην παράγραφο 3. Για τη διενέργεια βιοψίας πρέπει να ληφθούν υπ’ όψη αρκετοί παράγοντες, όπως η εμπειρία του καθετηριαστή, η εμπειρία του εργαστηρίου στο οποίο θα

σταλούν τα δείγματα για επεξεργασία, η πιθανή διάγνωση (ώστε να καθοριστεί η πιθανότητα επιτυχούς δειγματοληψίας με βάση την pretest probability για την συγκεκριμένη διάγνωση), η πιθανότητα λήψης ακατάλληλου δείγματος (σε περίπτωση νόσου με ανομοιογενή προσβολή του μυοκαρδίου), η δυνατότητα αξιοποίησης της πληροφορίας που θα ληφθεί από τη βιοψία (π.χ. η ύπαρξη θεραπείας για την πιθανή διάγνωση), ο κίνδυνος επιπλοκών (όπως τρώση μυοκαρδίου και πρόκληση καρδιακού επιπωματισμού; πρόκληση σκελικών αποκλεισμών ή αρρυθμιών, πρόκληση πνευμοθώρακα, πνευμονικής εμβολής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, βλάβη τριγλώχινας βαλβίδας, δημιουργία αρτηριοφλεβώδους επικοινωνίας) [54].

Τα δείγματα που λαμβάνονται υπόκεινται σε έλεγχο με οπτικό μικροσκόπιο (π.χ. επεξεργασία με παραφίνη, χρώση αιματοξυλίνης – ηωσίνης), τεχνικές ηλεκτρονικής μικροσκόπησης διέλευσης, τεχνικές φασματοσκοπίας μαζών, ανοσοϊστοχημεία και γονιδιακό έλεγχο (για ανεύρεση γονιδιώματος ιών με τεχνική PCR, ποσοτικός προσδιορισμός ιϊκού φορτίου, ανίχνευση ενεργού ιϊκού πολλαπλασιασμού). Η επεξεργασία του υλικού βιοψίας εξαρτάται από την πιθανή διάγνωση (π.χ. μυοκαρδίτιδα – φλεγμονώδης μυοκαρδιοπάθεια, αμυλοείδωση, θησαυριστώσεις, καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνη, κ.ά.) [54].

Η βιοψία επιβεβαιώνει τη διάγνωση της μυοκαρδίτιδας αναγνωρίζοντας την υποκείμενη αιτιολογία, παρέχοντας μοναδικές πληροφορίες σε ότι αφορά την πρόγνωση αλλά και τη στοχευμένη θεραπεία [11]. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με εικόνα κεραυνοβόλου καρδιακής ανεπάρκειας η βιοψία αποτελεί το μοναδικό διαγνωστικό μέσο για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ λεμφοκυτταρικής, γιγαντοκυτταρικής και νεκρωτικής μυοκαρδίτιδας [74]. Επίσης, αποτελεί την βέλτιστη εξέταση για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας και σαρκοείδωσης [31]. Παράλληλα, αποτελεί τη βάση για την ασφαλή χορήγηση ανοσοκαταστολής (μυοκαρδίτιδα μη λοιμώδους αιτιολογίας) και στοχευμένης αντιϊκής αγωγής [77]. Η διαγνωστική, προγνωστική και θεραπευτική (υπό την έννοια της κατευθυνόμενης θεραπευτικής αγωγής) αξία της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας αυξάνει κατά πολύ εάν, εκτός από τα ιστολογικά κριτήρια κατά Dallas, χρησιμοποιηθούν και τεχνικές ανοσοϊστοχημείας, αλλά και τεχνικές ανίχνευσης ιϊκού γενετικού υλικού (PCR, ποσοτικοποίηση ιϊκού φορτίου, ανίχνευση ενεργού ιϊκού πολλαπλασιασμού) [5,74].

Σύμφωνα με παρούσες διεθνείς οδηγίες [54,55] η διενέργεια ενδομυοκαρδιακής βιοψίας ενδείκνυται κυρίως στις 2 ακόλουθες περιπτώσεις (Class I recommendation, Level of evidence B):

- κεραυνοβόλος καρδιακή ανεπάρκεια (ανεξήγητη νεοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια διάρκειας <2 εβδομάδων με φυσιολογικών διαστάσεων ή διατεταμένη αριστερή κοιλία και αιμοδυναμική επιβάρυνση). Η βιοψία θα βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση κυρίως μεταξύ λεμφοκυτταρικής, μυοκαρδίτιδας, νεκρωτικής ηωσινοφιλικής μυοκαρδίτιδας και γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας (οντότητες με διαφορετική πορεία, πρόγνωση και αντιμετώπιση). Σε περίπτωση που η βιοψία είναι μη διαγνωστική μπορεί να επαναληφθεί σε δεύτερο χρόνο (ή να ληφθεί βιοψία από την αριστερή κοιλία σε περίπτωση που αρχικά ελήφθη μόνο από τη δεξιά) για την περίπτωση, κυρίως, της γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας [56].
- νεοεμφανιζόμενη ανεξήγητη καρδιακή ανεπάρκεια διάρκειας 2 εβδομάδων έως 3 μηνών σχετιζόμενη με διάταση της αριστερής κοιλίας και παρουσία νεοεμφανιζόμενων κοιλιακών αρρυθμιών, κολποκοιλιακού αποκλεισμού τύπου Mobitz II ή 3^{ου} βαθμού ή απουσίας ανταπόκρισης στην συντηρητική αγωγή εντός 1-2 εβδομάδων (κυρίως για τη διάγνωση γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας)

Η διενέργεια μυοκαρδιακής βιοψίας πιθανόν να είναι χρήσιμη (Class IIa recommendation, Level of evidence C) στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- ανεξήγητη καρδιακή ανεπάρκεια διάρκειας >3 μηνών σχετιζόμενη με διάταση της αριστερής κοιλίας και παρουσία νεοεμφανιζόμενων κοιλιακών αρρυθμιών, κολποκοιλιακού αποκλεισμού τύπου Mobitz II ή 3ου βαθμού ή απουσίας ανταπόκρισης στην συντηρητική αγωγή εντός 1-2 εβδομάδων (διαφορική διάγνωση μεταξύ σαρκοείδωσης, ιδιοπαθούς κοκκιωματώδους μυοκαρδίτιδας ή γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας)
- εικόνα διατατικής μυοκαρδιοπάθειας (ανεξαρτήτως διάρκειας) σχετιζόμενη μη πιθανή αλλεργική αντίδραση και παρουσία ηωσινοφιλίας (διαφορική διάγνωση μεταξύ μυοκαρδίτιδας εξ' υπερευαισθησίας, γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας και νεκρωτικής ηωσινοφιλικής μυοκαρδίτιδας)
- εικόνα διατατικής μυοκαρδιοπάθειας λόγω καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες
- εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας με παρουσία φαινοτύπου περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας χωρίς εμφανή αιτιολογία (διαφορική διάγνωση μεταξύ ιδιοπαθούς RCM, αμυλοείδωσης, σαρκοείδωσης και αιμοχρωμάτωσης)

- παρουσία ενδοκαρδιακών όγκων, εφ' όσον η διάγνωση δεν μπορεί να τεθεί με άλλες μεθόδους. Στην περίπτωση παρουσίας τυπικού μυξώματος (υπερηχογράφημα, αξονική ή μαγνητική τομογραφία) δεν ενδείκνυται η διενέργεια βιοψίας λόγω του αυξημένου κινδύνου εμβολής.
- παρουσία ανεξήγητης μυοκαρδιοπάθειας σε παιδιά (κυρίως σε κεραυνοβόλο ή οξεία καρδιακή ανεπάρκεια; ιδιοπαθείς μορφές DCM, ανεξήγητες αρρυθμίες, εκτίμηση μετά από μεταμόσχευση για πιθανή απόρριψη, αλλά και σε άλλες μορφές μυοκαρδιοπάθειας όπως HCM, ARVC, RCM). Η βιοψία μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση ιογενούς μυοκαρδίτιδας μέσω ελέγχου παρουσίας ιϊκού γενετικού υλικού.

Η διενέργεια μυοκαρδιακής βιοψίας θα μπορούσε να είναι χρήσιμη σε επιλεγμένα περιστατικά των κατωτέρω κατηγοριών (Class IIb recommendation, Level of evidence C):

- νεοεμφανιζόμενη ανεξήγητη καρδιακή ανεπάρκεια διάρκειας 2 εβδομάδων έως και >3 μηνών σχετιζόμενη με διάταση της αριστερής κοιλίας χωρίς παρουσία νεοεμφανιζόμενων κοιλιακών αρρυθμιών, κολποκοιλιακού αποκλεισμού τύπου Mobitz II ή 3^ο βαθμού, η οποία ανταποκρίνεται στην συντηρητική αγωγή εντός 1-2 εβδομάδων.
- καρδιακή ανεπάρκεια με εικόνα υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας (για την περίπτωση αποκλεισμού διηθητικών νοσημάτων όπως νόσο του Pompe ή νόσο του Fabry)
- πιθανή ARVC
- παρουσία ανεξήγητων κοιλιακών αρρυθμιών (κυρίως για την περίπτωση μυοκαρδίτιδας)

Η ESC έχει θεσπίσει τα ακόλουθα κριτήρια για την προσέγγιση ασθενών με (πιθανή) μυοκαρδίτιδα (**Πίνακας 14**) [5].

Η υποψία μυοκαρδίτιδας τίθεται με την παρουσία:

- ≥ 1 κλινικού κριτηρίου ΚΑΙ ≥ 1 παρακλινικού κριτηρίου (διαφορετικών κατηγοριών)
- σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ≥ 2 παρακλινικών κριτηρίων (διαφορετικών κατηγοριών)

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ERC η διενέργεια ενδομυοκαρδιακής βιοψίας έχει ένδειξη σε όλους τους ασθενείς με υποψία μυοκαρδίτιδας [5]. Παράλληλα προτείνεται η μεταφορά των ασθενών αυτών σε εξειδικευμένα κέντρα που έχουν τη δυνατότητα διενέργειας βιοψίας, ιδιαίτερα εάν υπάρχουν αιμοδυναμική αστάθεια ή αρρυθμίες απειλητικές για τη ζωή.

Πίνακας 14 Διαγνωστικά κριτήρια ESC για κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας [5]

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΓΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΨΙΑ ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ (ESC)	
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	
i.	Οξύ θωρακικό άλγος (περικαρδιακού τύπου ή ψευδο-ισχαιμικού)
ii.	Νεοεμφανιζόμενη (ημέρες έως 3 μήνες) ή επιδείνωση: δύσπνοιας και/ή αντοχής, με ή χωρίς σημεία δεξιάς ή αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας
iii.	Υποξεία/χρόνια (>3 μήνες) ή επιδείνωση: δύσπνοιας και/ή αντοχής, με ή χωρίς σημεία δεξιάς ή αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας
iv.	Αίσθημα προκάρδιων παλμών και/ή ανεξήγητα συμπτώματα αρρυθμίας και/ή συγκοπή και/ή επεισόδιο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου με επιτυχή αναζωογόνηση
v.	Ανεξήγητο καρδιογενές σοκ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ	
i.	ΗΚΓ / Holter / δοκιμασία κόπωσης
ii.	δείκτες λύσης μυοκαρδιακών κυττάρων (τροπονίνες I/T)
iii.	δομικές / λειτουργικές διαταραχές σε απεικονιστικό καρδιολογικό έλεγχο (ECHO / CMR / καθετηριασμός)
iv.	Ιστικές αλλοιώσεις του μυοκαρδίου σε έλεγχο με CMR (οίδημα και/ή καθυστερημένη πρόσληψη γαδολινίου)

6.4 Γενετικός έλεγχος – Οικογενειακή συμβουλευτική

Όπως αναλύεται εκτενώς στην παράγραφο 3, οι μυοκαρδιοπάθειες (ανάλογα με τον φαινότυπο) παρουσιάζουν μεταβλητή πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης με συγκεκριμένες μονογονιδιακές μεταλλάξεις, ενώ είναι δυνατόν να παρατηρηθούν διαφορετικά πρότυπα κληρονομικότητας (κυρίως αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα, αλλά και πιο σπάνια αυτοσωμική υπολειπόμενη ή φυλοσύνδετη). Παράλληλα, υπάρχουν μεταλλάξεις με άγνωστη στην παρούσα φάση κλινική – προγνωστική σημασία, ενώ παρατηρείται και ατελής (ή σωστότερα εξαρτώμενη από την ηλικία) διεισδυτικότητα (ποσοστό των φορέων με μια

μετάλλαξη που παρουσιάζουν κλινικό φαινότυπο ή ανωμαλίες στο ΗΚΓ ή/και το υπερηχογράφημα). Τέλος μπορεί να παρατηρηθεί ποικιλία στην κλινική έκφραση μιας συγκεκριμένης μετάλλαξης μεταξύ προσβεβλημένων ατόμων εντός της ίδιας οικογενείας (πιθανή επίδραση άλλων μη αναγνωρισμένων γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων, παρουσία διπλής ετεροζυγωτίας).

Ο γενετικός έλεγχος σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια και στους συγγενείς αυτών έχει βασικό σκοπό τη διαγνωστική επιβεβαίωση, την διαστρωμάτωση κινδύνου – πρόγνωση, τη λήψη αποφάσεων σχετικά με θεραπευτικές παρεμβάσεις και την ανίχνευση συγγενικών ατόμων που φέρουν την αυτή μετάλλαξη, επομένως βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν νόσο στο μέλλον. Οι ενδείξεις ελέγχου παρουσιάζονται εκτεταμένα σε οδηγίες τόσο της ESC [81], όσο και της Αμερικάνικης Εταιρίας Καρδιακής Ανεπάρκειας (HFSA) [82]. Βασικές αρχές του γενετικού ελέγχου αποτελούν:

- i.** Σε όλους τους ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια συστήνεται λήψη προσεκτικού οικογενειακού ιστορικού για ≥ 3 γενεές (π.χ. αναγνώριση και καταγραφή περιστατικών αιφνιδίου καρδιακού θανάτου, αδιευκρίνιστου θανάτου που μπορεί να σχετίζεται με καρδιακή νόσο, θάνατος εφήβου).
- ii.** Σε όλους στους ασυμπτωματικούς συγγενείς 1^{ου} βαθμού ασθενών με μυοκαρδιοπάθεια συστήνεται κλινικό screening, το οποίο θα πρέπει να περιλαμβάνει ιστορικό (συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμίες, προσυγκοπή, συγκοπή), κλινική εξέταση, ΗΚΓ, υπερηχοκαρδιογράφημα, προσδιορισμό CK-MM, ΗΚΓ συγκερασμού (σε ARVC), Holter (σε HCM και ARVC), δοκιμασία κόπωσης (σε HCM), MRC (σε ARVC). Η συχνότητα παρακολούθησης καθορίζεται από την παρουσία ή μη αναγνωρισμένης μετάλλαξης στο πάσχον άτομο και από την παρουσία ή μη παθολογικού screening.
- iii.** Ο γενετικός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται στο άτομο της οικογενείας το οποίο πάσχει πιο εμφανώς (αυξάνονται οι πιθανότητες ανίχνευσης κάποιου σχετικά σπάνιου γονιδίου).
- iv.** Οι ασθενείς και οι οικογένειες αυτών θα πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένα κέντρα, που διαθέτουν τα απαραίτητα μέσα (π.χ. γενετιστές, διαγνωστικό εξοπλισμό, τεχνογνωσία) για την πιο άρτια αντιμετώπισή τους.

Σημειώνεται πως υπάρχουν ξεχωριστές οδηγίες για συγκεκριμένους φαινοτύπους μυοκαρδιοπάθειας, όπως για παράδειγμα την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια [47,48] και την ARVC [83].

Η περαιτέρω ανάλυση των ειδικών ενδείξεων διενέργειας γενετικού ελέγχου ανάλογα με τον φαινότυπο της μυοκαρδιοπάθειας, των μεθόδων που ακολουθούνται, των γονιδίων που ανιχνεύονται, κ.ά. ξεφεύγει από τον σκοπό του παρόντος, καθώς πρόκειται για εξαιρετικά εξειδικευμένο ζήτημα.

7 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

7.1 Μυοκαρδιοπάθειες

7.1.1 Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

Η αντιμετώπιση των ασθενών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια εστιάζεται στους εξής άξονες: αντιμετώπιση των συμπτωμάτων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, αντιμετώπιση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και παρακολούθηση – αντιμετώπιση των αρρυθμιών [28].

Η συμπτωματική DCM με καρδιακή ανεπάρκεια και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες για την καρδιακή ανεπάρκεια [64,65]. Η βασική φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ, σε συνδυασμό με β-αποκλειστές και ανταγωνιστές αλδοστερόνης. Ανάλογα με το κλινικό προφίλ, την ανταπόκριση και την ανοχή στην βασική αγωγή, πρόσθετες θεραπευτικές επιλογές αποτελούν η χορήγηση διουρητικών, του αναστολέα της νεπριλυσίνης σακουμπιτρίλη (σε συνδυασμό με τον αναστολέα ΜΕΑ βαλσαρτάνη), του αναστολέα των διαύλων I_f ιβαμπραδίνη, αναστολέων υποδοχέων αγγειοτενσίνης, αγγειοδιασταλτικών (υδραλαζίνη και δινιτρικός ισοσορβίτης), διγοξίνης και ω3-λιπαρών οξέων [65].

Η αντιμετώπιση των αρρυθμιών για τους ασθενείς με DCM γίνεται σύμφωνα με τις υπάρχουσες διεθνείς οδηγίες [87-90]. Για ασθενείς που ήδη βρίσκονται στη μέγιστη ανεκτή φαρμακευτική αγωγή και παρουσιάζουν κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας <35% με διεύρυνση του QRS και μορφολογία LBBB, υπάρχει ισχυρή σύσταση (Class I recommendation) για εφαρμογή θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού (αμφικοιλιακή βηματοδότηση) [127]. Η τοποθέτηση εμφυτεύσιμου βηματοδότη – απινιδωτή (Implantable Cardioverter Defibrillator – ICD) επίσης έχει ισχυρή σύσταση (Class I) για όλους τους ασθενείς με DCM, συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA II-III), κλάσμα εξώθησης <35%, που ήδη βρίσκονται σε μέγιστη φαρμακευτική αγωγή και έχουν προσδόκιμο επιβίωσης >1 έτος [87]. Η τοποθέτηση εμφυτεύσιμου απινιδωτή θα πρέπει να αξιολογείται ως θεραπευτική επιλογή για την πρόληψη αιφνιδίου καρδιακού θανάτου στην περίπτωση DCM που σχετίζεται με επιβεβαιωμένη LMNA μετάλλαξη [87].

Για την ελάττωση του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου υπάρχει ισχυρή σύσταση (Class I) για τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με DCM και καρδιακή ανεπάρκεια, που παρουσιάζουν κολπική μαρμαρυγή και εμφανίζουν επιπλέον παράγοντες

κινδύνους εκδήλωσης θρομβοεμβολικής νόσου (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ηλικία >75 ετών) [64].

Ασθενείς με ανθεκτική στην συμβατική θεραπεία καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να χρειαστούν μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας (π.χ. VAD) ή, τελικά, μεταμόσχευση καρδιάς [64,65].

Η εξειδικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση για τις διάφορες μορφές διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας ανάλογα με την αιτιολογία (εκτός δηλαδή από τη συνηθισμένη αγωγή για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας και των αρρυθμιών) περιγράφεται αναλυτικά στην βιβλιογραφική αναφορά [55]. Η αναφορά στις ειδικές αυτές θεραπείες είναι εκτός του σκοπού του παρόντος.

7.1.2 Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Αναλυτικές συστάσεις για την αντιμετώπιση των ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια υπάρχουν σε αντίστοιχες διεθνείς οδηγίες [47,48]. Σημειώνεται η απουσία μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών για την αξιολόγηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Οι βασικοί άξονες αντιμετώπισης των ασθενών αυτών είναι:

- η εμπειρική χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής (βελτίωση της συμπτωματολογίας και της λειτουργικότητας του ασθενούς, πρόληψη περαιτέρω εξέλιξης της νόσου)
- για τους συμπτωματικούς ασθενείς με LVOTO ο στόχος είναι η συμπτωματική ανακούφιση (φαρμακευτική αγωγή, χειρουργική μυεκτομή, κατάλυση μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αλκοόλη, βηματοδότηση)
- για τους συμπτωματικούς ασθενείς χωρίς LVOTO ο στόχος είναι ο έλεγχος των αρρυθμιών, η ελάττωση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και η αντιμετώπιση της στηθάγχης
- οι ασθενείς με προϊούσα συστολική και διαστολική δυσλειτουργία μη ανταποκρινόμενη στην ενδεικνυόμενη αγωγή μπορεί να χρειαστούν μεταμόσχευση καρδιάς

Σημειώνεται πως συμβατικά η LVOTO ορίζεται ως η παρουσία μέγιστης κλίσης πίεσης στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (μέτρηση με Doppler) ≥ 30 mm Hg, με όριο θεραπευτικής παρέμβασης να αποτελούν συνήθως μετρήσεις ≥ 50 mm Hg [48].

7.1.2.1 Ασυμπτωματικοί ασθενείς

Για ασυμπτωματικούς ασθενείς με HCM υπάρχει ισχυρή σύσταση (Class I) για την τροποποίηση των παραγόντων εκείνων που οδηγούν – επιδεινώνουν την καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία) σύμφωνα με τις υπάρχουσες οδηγίες [128,129]. Αερόβια άσκηση χαμηλής έντασης είναι αποδεκτή για τον πληθυσμό αυτό. Η χορήγηση φαρμακοθεραπείας (β-αναστολείς; αναστολείς ασβεστίου) είτε υπάρχει LVOTO είτε όχι έχει σύσταση Class IIb. Η διενέργεια επεμβατικών τεχνικών για την ελάττωση της απόφραξης που προκαλεί το μεσοκοιλιακό διάφραγμα δεν έχει ένδειξη σε ασθενείς με φυσιολογική δοκιμασία κόπωσης άσχετα με τον βαθμό απόφραξης [47,91].

Σημειώνεται πως σε ασθενείς με LVOTO (ηρεμίας ή με την κόπωση) πρέπει να αποφεύγονται οι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες (αρτηριακού και φλεβικού δικτύου), οι υψηλές δόσεις διουρητικών και η διγοξίνη, καθώς μπορεί να επιδεινώσουν την δυναμική απόφραξη (ελάττωση προφόρτιου, ελάττωση μεταφόρτιου, αύξηση συσταλτικότητας) [47,48].

7.1.2.2 Συμπτωματικοί ασθενείς – φαρμακευτική αγωγή

Για την φαρμακολογική θεραπεία συμπτωματικών ασθενών με HCM και LVOTO υπάρχουν οι ακόλουθες ισχυρές συστάσεις (Class I) κατά ESC (υπάρχουν μικρές διαφοροποιήσεις με τις οδηγίες κατά AHA):

- φάρμακα πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων (στηθάγχη, δύσπνοια) σε ασθενείς με HCM με LVOTO είναι οι β-αποκλειστές (χωρίς αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, π.χ. α-αδρενεργική δράση). Προσοχή στη χορήγηση απαιτείται σε ασθενείς με φλεβοκομβική βραδυκαρδία ή διαταραχές αγωγιμότητας [47,48,130]
- για ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στους β-αποκλειστές ή εμφανίζουν παρενέργειες από τη χορήγησή τους ή έχουν αντενδείξεις στη χορήγησή τους συστήνεται η χορήγηση βεραπαμίλης (μη διϋδροπυριδίνη). Προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με υψηλή κλίση πίεσης, προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβοκομβική βραδυκαρδία. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί διλτιαζέμη σε

ασθενείς που δεν ανέχονται την βεραπαμίλη. Σημειώνεται η αντένδειξη για χορήγηση διϋδροπυριδινών, όπως η νιφεδιπίνη (αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες) [47,48,130]

- η χορήγηση δισοπυραμίδης (προσθετικά στους β-αναστολείς ή την βεραπαμίλη) ενδείκνυται για την συμπτωματική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, εφόσον δεν ανταποκρίνονται στην αγωγή πρώτης γραμμής (Class II κατά AHA) [47,48,130]

Η χορήγηση διουρητικών σε ασθενείς με LVOTO πρέπει να γίνεται με προσοχή και μόνο για την περίπτωση όπου τα συμπτώματα δεν ανακουφίζονται με την χορήγηση β-αποκλειστών ή/και βεραπαμίδης. Ειδική μνεία γίνεται για την περίπτωση που ασθενείς με HCM και LVOTO εμφανίσουν υπόταση, δύσπνοια και οξύ πνευμονικό οίδημα (κλινική εικόνα οξέος στεφανιαίου επεισοδίου). Στην περίπτωση αυτή, η χορήγηση διουρητικών, β-αγωνιστών με θετική ινότροπο δράση (π.χ. ντοπαμίνη, ντομπουταμίνη) και αγγειοδιασταλτικών μπορεί να επιφέρει καταστροφικά αποτελέσματα. Η αντιμετώπιση στην οξεία φάση περιλαμβάνει χορήγηση υγρών, β-αποκλειστών και αγγειοσυσπαστικών (π.χ. φαινυλεφρίνη) [47,48].

Οι μηχανισμοί, μέσω των οποίων οι ανωτέρω φαρμακευτικές επιλογές συμβάλλουν στην ελάττωση του βαθμού απόφραξης του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας συνοπτικά, είναι οι εξής (130-134):

- αρνητική ινότροπος δράση
- οι β-αποκλειστές και οι αναστολείς ασβεστίου (μη διϋδροπυριδίνες) ελαττώνουν την καρδιακή συχνότητα και παρατείνουν τον χρόνο διαστολής, με αποτέλεσμα να αυξάνει η πλήρωση των κοιλιών
- οι β-αποκλειστές μειώνουν την μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου
- η βεραπαμίλη πιθανόν να έχει θετική επίδραση στην υπενδοκαρδιακή μυοκαρδιακή αιμάτωση

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που διατηρούν κλάσμα εξώθησης $\geq 50\%$ και δεν παρουσιάζουν LVOTO (σε ηρεμία ή μετά από πρόκληση, π.χ. με χειρισμό Valsava) αντιμετωπίζονται με β-αποκλειστές, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη και με προσεκτική χορήγηση χαμηλής δόσης διουρητικών (Class IIa) [47,48]. Σε αντίστοιχους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης $< 50\%$ μπορεί να προστεθούν αναστολείς MEA (ή αναστολείς υποδοχέων

αγγειοτενσίνης), ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης (Class IIa κατά ESC; Class I κατά AHA) ή χαμηλή δόση διγοξίνης σε παρουσία κολπικής μαρμαρυγής (Class IIb).

7.1.2.3 Επεμβατικές μέθοδοι ελάττωσης της LVOTO

Υπάρχουν 2 επεμβατικές μέθοδοι ελάττωσης της LVOTO: η χειρουργική μυεκτομή και η κατάλυση του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αλκοόλη. Οι μέθοδοι αυτές έχουν ένδειξη για την αντιμετώπιση συμπτωματικών ασθενών με HCM και κλίση πίεσης LVOT ≥ 50 mm Hg, οι οποίοι βρίσκονται σε λειτουργικό επίπεδο κατά NYHA III-IV παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής φαρμακευτικής αγωγής (Class I Recommendation ESC) [48,135]. Όποια και από τις 2 μεθόδους επιλεγεί πρέπει να διενεργείται από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό σε κέντρο με ειδικευση στην αντιμετώπιση ασθενών με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (Class I). Η διενέργεια χειρουργικής μυεκτομής προτείνεται έναντι της κατάλυσης του διαφράγματος με αλκοόλη (Class I) στην περίπτωση ασθενούς, ο οποίος χρειάζεται και άλλου τύπου χειρουργικές παρεμβάσεις (π.χ. αντικατάσταση ή πλαστική μιτροειδούς βαλβίδας). Σύσταση τάξης IIa για διενέργεια επεμβατικής ελάττωσης LVOTO έχουν και ασθενείς με κλίση πίεσης ≥ 50 mm Hg και υποτροπιάζοντα συγκοπτικά επεισόδια κατά την άσκηση παρά την μέγιστη ανεκτή φαρμακευτική αγωγή [48].

Σημειώνεται, εκ νέου, πως η θεραπευτική αυτή επιλογή δεν αφορά ασυμπτωματικούς ασθενείς ή ασθενείς των οποίων τα συμπτώματα ελέγχονται με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής [47].

Επεμβατική μέθοδο για την ανακούφιση των συμπτωμάτων από την LVOTO αποτελεί και η χειρουργική διόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας (ή η αντικατάσταση αυτής). Τέτοιου είδους χειρουργική παρέμβαση έχει ένδειξη μόνο σε συμπτωματικούς ασθενείς με κλίση πίεσης LVOT ≥ 50 mm Hg και μέτρια – σοβαρή μιτροειδική ανεπάρκεια, που δεν οφείλεται αποκλειστικά σε προς τα πρόσω μετατόπιση της μιτροειδούς βαλβίδας κατά τη φάση της συστολής. Η αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας αντενδείκνυται στην περίπτωση που ο ασθενής έχει ένδειξη για επέμβαση ελάττωσης του διαφράγματος [47,48].

7.1.2.4 Κολποκοιλιακή – αμφικοιλιακή βηματοδότηση

Η κολποκοιλιακή βηματοδότηση μπορεί να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή με σκοπό τον καλύτερο συγχρονισμό της συστολής μεταξύ κόλπου και κοιλίας, προκειμένου να ελαττωθεί ο βαθμός LVOTO. Ενδείκνυται (Class IIb) για ασθενείς με LVOTO ≥ 50 mm Hg, φλεβοκομβικό ρυθμό και συμπτώματα που δεν ελέγχονται με την φαρμακευτική αγωγή, στους οποίους είτε υπάρχει αντένδειξη για επεμβατική μέθοδο ελάττωσης της LVOTO ή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πρόκλησης πλήρους κολποκοιλιακού αποκλεισμού κατά τη διενέργεια των ανωτέρω επεμβατικών τεχνικών.

Η αμφικοιλιακή βηματοδότηση (θεραπεία επανασυγχρονισμού) για την βελτίωση των συμπτωμάτων έχει ένδειξη (Class IIb) σε ασθενείς με μέγιστη κλίση πίεσης < 30 mm Hg, συμπτώματα ανθεκτικά στην φαρμακευτική αγωγή, λειτουργική κατάσταση κατά NYHA II-IV, κλάσμα εξώθησης $< 50\%$ και μορφολογία LBBB με εύρος QRS > 120 ms [48,136,137]. Για ασθενείς με κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$, η τοποθέτηση αμφικοιλιακού βηματοδότη πρέπει να ακολουθεί τις αντίστοιχες οδηγίες για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [127].

7.1.2.5 Μεταμόσχευση καρδιάς

Η μεταμόσχευση καρδιάς πρέπει να αξιολογείται ως επιλογή σε ασθενείς με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια και μη αποφρακτικού τύπου HCM, οι οποίοι δεν είναι διαχειρίσιμοι με τις υπόλοιπες υπάρχουσες θεραπευτικές παρεμβάσεις (ή παρουσιάζουν αντένδειξη για κάποιες από αυτές) (Class I κατά AHA) [47]. Επίσης, ως υποψήφιοι προς μεταμόσχευση πρέπει να αξιολογούνται και οι παιδιατρικοί ασθενείς με HCM και περιοριστική φυσιολογία, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στις διαθέσιμες θεραπευτικές μεθόδους (ή δεν έχουν τις απαραίτητες ενδείξεις για την εφαρμογή τους) (Class I κατά AHA) [47].

7.1.2.6 Αντιμετώπιση κοιλιακών αρρυθμιών και πρόληψη αιφνιδίου θανάτου

Οι ενήλικες ασθενείς με HCM παρουσιάζουν ετήσιο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο της τάξης του 0.5%-2%, με κυριότερη αιτία την κοιλιακή μαρμαρυγή [29]. Η χορήγηση αντιαρρυθμικών για την πρόληψη αιφνιδίου θανάτου δεν υποστηρίζεται από την υπάρχουσα βιβλιογραφία [48]. Λεπτομερείς οδηγίες για την αντιμετώπιση των κοιλιακών αρρυθμιών και

την πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου υπάρχουν στις αντίστοιχες διεθνείς οδηγίες [47,48,87,88]. Σε κάθε ασθενή με HCM πρέπει να γίνεται διαστρωμάτωση κινδύνου σχετικά με την πιθανότητα εκδήλωσης αιφνιδίου θανάτου (Sudden Cardiac Death – SCD) (Class I). Όλοι οι ασθενείς με HCM δεν πρέπει να συμμετέχουν σε ανταγωνιστικά ή υψηλής έντασης αθλήματα [91]. Οι παράγοντες εκείνοι που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο SCD είναι οι εξής [138-141]:

- επιτυχής ανάνηψη μετά από ανακοπή λόγω κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής
- εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία που οδηγεί σε εκδήλωση συγκοπής ή αιμοδυναμικής αστάθειας
- οικογενειακό ιστορικό SCD σχετιζόμενο με την παρουσία HCM
- πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας ≥ 30 mm Hg
- ανεξήγητα συγκοπτικά επεισόδια
- μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (NSVT) (≥ 3 συμπλέγματα με συχνότητα >120 /λεπτό διάρκειας <30 δευτερόλεπτα)
- παθολογική απόκριση αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της άσκησης (πτώση της πίεσης >20 mm Hg ή αδυναμία αύξησης της συστολικής πίεσης >20 mm Hg κατά τη διάρκεια της άσκησης)
- παρουσία ανευρύσματος της κορυφής της αριστερής κοιλίας

Παράγοντες που θεωρούνται ότι τροποποιούν περαιτέρω τον κίνδυνο SCD (χωρίς όμως η παρουσία τους να έχει ανεξάρτητα συσχετιστεί με την εμφάνιση SCD) είναι οι εξής:

- ηλικία <30 ετών
- κλίση πίεσης στον χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας ≥ 30 mm Hg
- καθυστερημένη ενίσχυση γαδολίνιου σε μαγνητική τομογραφία καρδιάς
- ισχαιμία μυοκαρδίου
- κολπική μαρμαρυγή
- έντονη (ανταγωνιστική) άθληση
- μεταλλάξεις υψηλού κινδύνου (π.χ. β-μυοσίνης)

Η τοποθέτηση εμφυτεύσιμου βηματοδότη-απινιδωτή (ICD) έχει ισχυρή σύσταση (Class I) για ασθενείς που έχουν επιβιώσει καρδιακής ανακοπής λόγω VT/VF, καθώς επίσης και για εκείνους που έχουν ιστορικό εμμένουσας VT με εκδήλωση συγκοπτικού επεισοδίου ή αιμοδυναμικής αστάθειας. Εκτός από αυτή την ομάδα των ασθενών, η τοποθέτηση ICD προτείνεται (Class II) για ασθενείς με HCM και τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω: μέγιστο πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας ≥ 30 mm Hg, SCD σε ≥ 1 πρώτου βαθμού συγγενή σχετιζόμενο με HCM, ≥ 1 επεισόδιο ανεξήγητου συγκοπτικού επεισοδίου εντός 6 μηνών, NSVT ή παθολογική απόκριση αρτηριακής πίεσης στην κόπωση σε συνδυασμό με κάποιον από τους τροποποιητικούς παράγοντες που αναγράφονται ανωτέρω. Ιδιαίτερη μνεία γίνεται για ασθενείς με ανεύρυσμα αριστερής κοιλίας και κλάσμα εξώθησης $< 50\%$. Η ένδειξη για τοποθέτηση ICD στους ασθενείς αυτούς πρέπει να εξατομικεύεται [88].

7.1.2.7 Αντιπηκτική αγωγή

Οι ασθενείς με HCM που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολική νόσο είναι εκείνοι με κολπική μαρμαρυγή ή κολπικό πτερυγισμό και αυτοί με ανεύρυσμα της αριστερής κοιλίας. Για αυτούς τους ασθενείς προτείνεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής (Class I) (π.χ. βαρφαρίνη) [47,48,138]. Ο έλεγχος της κοιλιακής ανταπόκρισης σε ασθενείς με εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή γίνεται με τη χορήγηση β-αποκλειστών, βεραπαμίλης και διλτιαζέμης (Class I) [47,48].

7.1.3 Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την ιδιοπαθή περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια ούτε και διεθνείς οδηγίες για την αντιμετώπισή της. Η αντιμετώπιση γίνεται με βάση της αρχές αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας [64,65]. Εάν αναγνωριστεί υποκείμενη αιτιολογία (π.χ. αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, αιμοχρωμάτωση κτλ.) εφαρμόζεται η αντίστοιχη θεραπεία. Η ανάλυση της ειδικής θεραπείας ανά διαγνωστική κατηγορία είναι εκτός του σκοπού του παρόντος.

Οι βασικές αρχές της αντιμετώπισης περιλαμβάνουν [43]:

- χορήγηση διουρητικών για την ανακούφιση των συμπτωμάτων πνευμονικής και συστηματικής συμφόρησης. Οι δόσεις πρέπει να τιτλοποιούνται προσεκτικά, καθώς

είναι απαραίτητη η διατήρηση σχετικά υψηλών πιέσεων πλήρωσης των κοιλιών για τη διατήρηση επαρκούς καρδιακής παροχής, λόγω της χαμηλής ευενδοτότητας του μυοκαρδίου

- η χορήγηση β-αναστολέων και αναστολέων διαύλων ασβεστίου (π.χ. βεραπαμίλη) μπορεί να έχουν ευεργετικό ρόλο. Ο μηχανισμός δράσης τους περιλαμβάνει επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας, αύξηση του χρόνου πλήρωσης των κοιλιών και βελτίωση της διαστολικής δυσλειτουργίας
- η χορήγηση αναστολέων MEA και αναστολέων υποδοχέων αγγειοτενσίνης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, καθώς δεν υπάρχει αποδεδειγμένη ωφέλεια σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία και φυσιολογική συσταλτικότητα και μέγεθος αριστερής κοιλίας
- η χορήγηση διγοξίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή καθώς αυξάνει το ενδοκυττάριο ασβέστιο (μπορεί να επιδεινώσει τη διαστολική δυσλειτουργία)
- ασθενείς με υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό χρήζουν μόνιμης κολποκοιλιακής βηματοδότησης, καθώς η διατήρηση του κολπικού λακτίσματος συμβάλλει στην βέλτιστη πλήρωση των κοιλιών
- ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή χρήζουν αντιπηκτικής αγωγής και ελέγχου της κοιλιακής ανταπόκρισης (β-αναστολέας ή αναστολέας ασβεστίου)
- ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου που δεν ανταποκρίνεται στην αγωγή πρέπει να αξιολογούνται για τοποθέτηση μηχανικής υποστήριξης (VAD) ως γέφυρα προς μεταμόσχευση (ή ως τελική θεραπεία) και, τελικά, για μεταμόσχευση καρδιάς

7.1.4 Αρρυθμογόνος δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας (αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια)

Οι βασικοί θεραπευτικοί άξονες της αντιμετώπισης των ασθενών με ARVC είναι η πρόληψη του SCD, η πρόληψη της εμφάνισης συμπτωματικών αρρυθμιών, η συμπτωματική ανακούφιση και η καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου. Αναλυτικές συστάσεις παρέχονται σε αντίστοιχες διεθνείς οδηγίες [142].

7.1.4.1 Διαστρωμάτωση κινδύνου για SCD – Πρόληψη αιφνιδίου θανάτου

Οι ασθενείς με διαγνωσμένη ARVC πρέπει να αποφεύγουν τα ανταγωνιστικά αθλήματα και τα αθλήματα αντοχής (ορίζονται ως αθλήματα με απαιτήσεις κατανάλωσης οξυγόνου >70% του μεγίστου), καθώς η ενασχόληση με αυτά αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών και SCD [91,142,146].

Σε ότι αφορά τη διαστρωμάτωση κινδύνου, οι ακόλουθες παράμετροι έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο SCD σε ασθενείς με ARVC [142,143]:

- προηγηθείσα καρδιακή ανακοπή ή εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία
- ανεξήγητο συγκοπτικό επεισόδιο
- διπλή ετεροζυγωτία (σε γονίδια που κωδικοποιούν δεσμοσωμιακές πρωτεΐνες)
- έκπτωση της λειτουργικότητας με διάταση της δεξιάς ή της αριστερής κοιλίας ή και των δύο
- ηλεκτροφυσιολογικές αλλοιώσεις (αναστροφή T στις προκάρδιες απαγωγές από V₃ και μετά, NSVT, υψηλή συχνότητα έκτακτων κοιλιακών συστολών, θετική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, χαμηλό δυναμικό QRS, κατακερματισμός QRS)
- νεαρή ηλικία κατά τη διάγνωση
- άρρεν φύλο
- μετάλλαξη στο γονίδιο TMEM43 (κωδικοποιεί μη δεσμοσωμιακή πρωτεΐνη)

Η τοποθέτηση ICD είναι η θεραπευτική επιλογή πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ARVC για την πρόληψη του SCD (πρωτογενή ή δευτερογενή). Οι βασικές ενδείξεις τοποθέτησης ICD είναι οι εξής [87,88,142]:

- ασθενείς μετά από επιτυχημένη ανάνηψη λόγω VT/VF, ασθενείς με ιστορικό ≥ 1 επεισοδίου VT με αιμοδυναμική αστάθεια ή VF (κίνδυνος >10% / έτος) (Class I)
- ασθενείς με σημαντική συστολική δυσλειτουργία (κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$) είτε της δεξιάς είτε της αριστερής κοιλίας (ή και των δύο), ανεξάρτητα από την παρουσία αρρυθμιών (Class I)
- ασθενείς με ιστορικό ≥ 1 επεισοδίου εμμένουσας VT με αιμοδυναμική σταθερότητα (Class IIa)
- ασθενείς με μείζονες παράγοντες κινδύνου (ανεξήγητα συγκοπτικά επεισόδια, NSVT, μέτρια συστολική δυσλειτουργία; θετική ηλεκτροφυσιολογική μελέτη) (Class IIa)

- ασθενείς με ελάχιστονες παράγοντες κινδύνου (π.χ. άρρεν φύλο, διπλή ετεροζυγωτία σε γονίδια που κωδικοποιούν δεσμοσωμιακές πρωτεΐνες, έκτακτες κοιλιακές συστολές >1000/24 ώρες, ηλεκτροφυσιολογικές αλλοιώσεις) (Class IIb)
- η τοποθέτηση ICD σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου μεταλλάξεις (π.χ. νόσος της Νάξου, μετάλλαξη TMEM43) πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα [144,145]
- οι ασυμπτωματικοί ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου και οι υγιείς φορείς μεταλλάξεων δεν χρήζουν τοποθέτησης ICD

7.1.4.2 β-αποκλειστές

Οι β-αποκλειστές αποτελούν τη βάση της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με ARVC [42,87,88,142]. Η χρήση τους βασίζεται στην αποδεδειγμένη τους αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των κοιλιακών αρρυθμιών που σχετίζονται με την άσκηση, στην αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας και στην δυναμική (αλλά μη αποδεδειγμένη) τους δράση να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου, ελαττώνοντας την τάση του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας. Προτείνεται η χρήση β-αποκλειστών χωρίς αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες σε όλους τους ασθενείς με διαγνωσμένη ARVC ανεξάρτητα από την παρουσία συμπτωμάτων ή αρρυθμιών (Class IIa), ενώ ειδικά για την υποομάδα των ασθενών με υποτροπιάζουσες VT, NSVT ή συχνές έκτακτες κοιλιακές συστολές (>760/24ωρο), κατάλληλες ICD εκφορτίσεις (λόγω VT/VF) ή ακατάλληλες (λόγω φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας, υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας (SVT) ή κολπικού πτερυγισμού με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση) η σύσταση είναι Class I. Η χορήγηση β-αποκλειστών δεν προτείνεται σε υγιείς φορείς μεταλλάξεων (healthy carriers).

7.1.4.3 Αντιαρρυθμικά φάρμακα

Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα δεν προσφέρουν αποτελεσματική προστασία έναντι του αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με ARVC [42]. Η χορήγηση αντιαρρυθμικών φαρμάκων [142] έχει:

- ισχυρή ένδειξη (Class I) σε ασθενείς με ICD και συχνές κατάλληλες εκφορτίσεις (για την ελάττωση των επεισοδίων)

- ένδειξη τάξης IIa για την συμπτωματική ανακούφιση ασθενών με συχνές έκτοπες κοιλιακές συστολές ή/και NSVT
- ένδειξη IIb ως συμπληρωματική αγωγή του θερμοκαυτηριασμού με ραδιοσυχνότητες σε ασθενείς χωρίς ICD με υποτροπιάζουσες VT με αιμοδυναμική σταθερότητα

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η σοταλόλη και η αμιωδαρόνη (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με β-αποκλειστή). Η αμιωδαρόνη αποτελεί την πιο αποτελεσματική επιλογή για την πρόληψη συμπτωματικών κοιλιακών αρρυθμιών με σχετικά χαμηλό προαρρυθμιόγνο κίνδυνο, ακόμα και σε ασθενείς με κοιλιακή δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει, όμως, αποδεδειγμένο όφελος από την χρήση της σχετικά με την πρόληψη του SCD [142].

7.1.4.4 Θερμοκαυτηριασμός με ραδιοσυχνότητα (Radiofrequency Ablation – RF)

Η ARVC, όπως εκτενώς αναφερθεί στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, σχετίζεται με την αντικατάσταση του φυσιολογικού μυοκαρδιακού ιστού με ινολιπόδη ιστό. Η παρουσία του παθολογικού αυτού ιστού δημιουργεί εστίες επανεισόδου της ηλεκτρικής δραστηριότητας με την πάροδο του χρόνου, οδηγώντας στην εκδήλωση αρρυθμιών. Ο RF είναι χρήσιμος για την κατάλυση των ανωτέρω περιοχών και χρησιμοποιείται, συνήθως, σε ασθενείς με μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (είτε λόγω αυτοματισμού είτε λόγω επανεισόδου) για την ελάττωση των επεισοδίων. Η προσπέλαση μπορεί να είναι είτε ενδοκαρδιακή είτε επικαρδιακή (ανάλογα με το που βρίσκονται οι παθολογικές εστίες) [42].

Ο RF έχει ισχυρή ένδειξη (Class I) για ασθενείς με συνεχείς VT ή συχνές κατάλληλες ICD εκφορτίσεις, παρά τη μέγιστη φαρμακευτική αγωγή (συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης). Εάν δεν έχει χορηγηθεί αμιωδαρόνη η σύσταση γίνεται Class IIa. Επίσης, η επικαρδιακή προσπέλαση έχει ισχυρή ένδειξη (Class I) σε ασθενείς στους οποίους έχουν αποτύχει ≥ 1 προσπάθειες ενδοκαρδιακής προσπέλασης, ενώ σε κέντρα με εμπειρία μπορεί εξαρχής να προτιμηθεί μικτή προσπέλαση (επικαρδιακή – ενδοκαρδιακή) (Class II) [142].

Σημειώνεται πως ο RF δεν επαρκή ως κύρια (ή μόνη) θεραπεία για την αντιμετώπιση κοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς με ARVC και δεν μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή του ICD για την πρόληψη του SCD [142].

7.1.4.5 Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας – μεταμόσχευση καρδιάς

Για τους ασθενείς με ARVC που παρουσιάζουν καρδιακή ανεπάρκεια (είτε δεξιάς είτε αριστερής κοιλίας είτε αμφικοιλιακή) έχει ισχυρή ένδειξη η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής σύμφωνα με τις οδηγίες για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας (αναστολείς ΜΕΑ, αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης, β-αποκλειστές, διουρητικά) (Class I). Εάν δεν υπάρχουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (με δυσλειτουργία RV ή LV), μπορεί να χορηγηθούν εμπειρικά αναστολείς ΜΕΑ βασιζόμενοι σε μελέτες ασθενών με διαφορετικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια (σημειώνεται η απουσία αποδείξεων ότι τα φάρμακα έναντι της καρδιακής ανεπάρκειας μπορούν να τροποποιήσουν την εξέλιξη της νόσου) (Class IIb) [42,142]. Η χορήγηση αντιπηκτικών έχει ισχυρή ένδειξη (Class I) για δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με επιβεβαιωμένο ενδοκοιλοτικό θρόμβο ή φλεβική / συστηματική θρομβοεμβολή [142].

Η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί το τελευταίο θεραπευτικό μέσο και ενδείκνυται είτε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου ανθεκτική στην φαρμακευτική αγωγή είτε σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια VT/VF, που δεν ελέγχονται με ICD, RF και αντιαρρυθμικά [142,147].

7.1.5 Μη συμπαγές μυοκάρδιο της αριστερής κοιλίας (LVNC)

Η διαχείριση των ασθενών με LVNC εστιάζεται στην αντιμετώπιση των βασικών εκδηλώσεων της νόσου, δηλαδή της καρδιακής ανεπάρκειας, των αρρυθμιών και των θρομβοεμβολικών φαινομένων.

Για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας (συστολικής ή/και διαστολικής) εφαρμόζονται οι αντίστοιχες οδηγίες [64,65]. Τη βάση της θεραπείας αποτελούν οι β-αποκλειστές, οι αναστολείς του ΜΕΑ, οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης και τα διουρητικά. Ασθενείς με ανθεκτική στην φαρμακευτική αγωγή καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να χρειαστούν μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας και μεταμόσχευση καρδιάς. Ασθενείς με συγγενείς καρδιοπάθειες μπορεί να ωφεληθούν από διορθωτικές επεμβάσεις, πολλές φορές όμως οι επεμβάσεις αποτυγχάνουν ακριβώς εξαιτίας της παρουσίας LVNC και συνοδού μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας [192].

Οι αρρυθμίες αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες [87-90]. Η τοποθέτηση εμφυτεύσιμου απινιδωτή για την πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου (πρωτοπαθής / δευτεροπαθής πρόληψη) βασίζεται στα ίδια κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (βλ. και 6.1.1). Η χρήση θερμοκαυτηριασμού έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την αντιμετώπιση κοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς με LVNC [192]. Οι οδηγίες για αποφυγή άσκησης είναι παρόμοιες με αυτές που δίνονται σε ασθενείς με HCM [201].

Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής έχει ένδειξη στις περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής, ιστορικού εμβολικού επεισοδίου και ανάδειξης θρόμβου εντός των καρδιακών κοιλοτήτων (κόλποι ή κοιλίες). Η χορήγηση ασπιρίνης στα παιδιά είναι συχνή πρακτική [192].

7.1.6 Διαταραχές διαύλων ιόντων

Εκτενής αναφορά με όλες τις συστάσεις για την θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών διαύλων ιόντων δίδεται στη βιβλιογραφική αναφορά [255]. Οι βασικοί άξονες θεραπείας έχουν ως εξής:

7.1.6.1 LQTS

Η χορήγηση θεραπευτικής αγωγής έχει βασικό στόχο την πρόληψη του SCD λόγω κοιλιακών αρρυθμιών. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις με ισχυρή σύσταση (Class I) περιλαμβάνουν:

- τροποποίηση παραγόντων της καθημερινότητας, όπως αποφυγή φαρμάκων που παρατείνουν το διάστημα QT, αναγνώριση και διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών, αποφυγή έντονης άθλησης και ιδιαίτερα κολύμβησης σε ασθενείς με LQTS1
- χορήγηση β-αποκλειστών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με QTc >470 ms ή σε ασθενείς με εκδήλωση συγκοπτικών επεισοδίων ή σε ασθενείς με καταγεγραμμένα επεισόδια VT/VF
- συμπαθεκτομή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. 4.1.6) στους οποίους αντενδείκνυται η τοποθέτηση ICD ή η χορήγηση β-αποκλειστών είναι αναποτελεσματική (ή αντενδείκνυται)

- τοποθέτηση ICD σε ασθενείς επιβιώσαντες από καρδιακή ανακοπή
- διαστρωμάτωση κινδύνου για όλους τους ασθενείς που επιθυμούν να συμμετάσχουν σε ανταγωνιστικά αθλήματα

7.1.6.2 Σύνδρομο Brugada

Όπως στο LQTS έτσι και στο BrS ο βασικός στόχος είναι η πρόληψη του SCD. Θεραπευτικές παρεμβάσεις με ισχυρή σύσταση (Class I) είναι οι ακόλουθες:

- τροποποίηση παραγόντων της καθημερινότητας, όπως αποφυγή φαρμάκων που προκαλούν ή επιτείνουν την ανόσπωση του ST στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές, αποφυγή υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ, άμεσης αντιμετώπισης του πυρετού με χορήγηση αντιπυρετικών
- εμφύτευση ICD σε ασθενείς που έχουν επιβιώσει από καρδιακή ανακοπή ή έχουν καταγεγραμμένη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (με ή χωρίς εκδήλωση συγκοπτικού επεισοδίου)

7.1.6.3 Κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία

Για τους ασθενείς με CPVT θεραπευτικές παρεμβάσεις με ισχυρή ένδειξη (Class I) είναι οι εξής:

- περιορισμός ή και αποφυγή ανταγωνιστικών αθλημάτων και έντονης άσκησης
- περιορισμός ή και αποφυγή έκθεσης σε περιβάλλον που προκαλεί στρες
- χορήγηση β-αποκλειστών σε όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς
- εμφύτευση ICD σε όλους τους ασθενείς που έχουν επιβιώσει από καρδιακή ανακοπή, παρουσιάζουν συγκοπτικά επεισόδια, παρουσιάζουν αμφίδρομη ή πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία παρά την βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή ή/και την συμπαθεκτομή

7.1.6.4 Σύνδρομο βραχέος QT

Για το SQTS θεραπευτική παρέμβαση με ισχυρή σύσταση (Class I) έχει η τοποθέτηση ICD σε όλους τους ασθενείς που έχουν επιβιώσει καρδιακής ανακοπής ή/και έχουν καταγεγραμμένα επεισόδια VT/VF (με ή χωρίς εκδήλωση συγκοπτικών επεισοδίων).

7.2 Μυοκαρδίτιδα

Διεθνείς οδηγίες για την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με μυοκαρδίτιδα είναι διαθέσιμες από την ESC [5]. Οι βασικοί άξονες της θεραπείας είναι η αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας, των αρρυθμιών και, όπου υπάρχουν δεδομένα, η χορήγηση στοχευμένης αγωγής ανάλογα με το αίτιο.

7.2.1 Συμβατική αντιμετώπιση

7.2.1.1 Αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς

Οι αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις οδηγίες τις ESC για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας [65]. Οι βασικοί άξονες αντιμετώπισης περιλαμβάνουν:

- μεταφορά των ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια σε εξειδικευμένα κέντρα που διαθέτουν κατάλληλες μονάδες εντατικής θεραπείας, αιμοδυναμικό εργαστήριο και δυνατότητα πραγματοποίησης ενδομυοκαρδιακής βιοψίας
- σε περιπτώσεις οξείας / κεραυνοβόλου νόσου (καρδιογενής καταπληξία με σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία), μπορεί να χρειαστεί μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας (VAD, ECMO) ως παροδικό μέσο υποστήριξης, είτε για να δοθεί το απαραίτητο χρονικό διάστημα στον ασθενή να αναρρώσει (σε περίπτωση που αυτό είναι εφικτό) ή με τελικό προορισμό την μεταμόσχευση καρδιάς (στην περίπτωση που ο ασθενής δεν αναρρώσει) [84-86]
- η μεταμόσχευση καρδιάς πρέπει να αναβάλλεται στην οξεία φάση, καθώς η πλήρης ανάρρωση είναι πιθανή. Μπορεί να αξιολογηθεί ως πιθανή επιλογή παρά ταύτα σε ασθενής με αιμοδυναμική αστάθεια (συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα) που δεν σταθεροποιούνται με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή και μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας

7.2.1.2 Αιμοδυναμικά σταθεροί ασθενείς

Για ασυμπτωματικούς ασθενείς (ή ασθενείς με ήπια συμπτώματα) με υποψία μυοκαρδίτιδας συστήνεται νοσηλεία και παρακολούθηση μέχρι να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, καθώς, δυνητικά, υπάρχει κίνδυνος για ραγδαία επιδείνωση με εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή (π.χ. πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός; κοιλιακή αρρυθμία), ακόμα και στην περίπτωση που η συστολική λειτουργία διατηρείται σε ικανοποιητικά επίπεδα. Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς αιμοδυναμική αστάθεια αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες [65]. Συνοπτικά, χορηγείται εξατομικευμένη θεραπεία, που μπορεί να περιλαμβάνει διουρητικά, αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, β-αποκλειστές και ανταγωνιστές της αλδοστερόνης.

Η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών αντενδείκνυται στη μυοκαρδίτιδα, καθώς έχουν συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα σε πειραματικά μοντέλα [93,94].

Η χορήγηση καρδιακών γλυκοσιδών αντενδείκνυται στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω ιογενούς μυοκαρδίτιδας, καθώς οι γλυκοσίδες αυξάνουν την μυοκαρδιακή παραγωγή προ-φλεγμονωδών παραγόντων και επιδεινώνουν τη φλεγμονή του μυοκαρδίου σε πειραματικά μοντέλα [92].

7.2.1.3 Αρρυθμίες

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες για την αντιμετώπιση των αρρυθμιών σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα. Η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες αντιμετώπισης των αρρυθμιών [87-90]. Οι γενικές αρχές περιλαμβάνουν:

- αντιαρρυθμική αγωγή δεν προτείνεται για ασυμπτωματικές έκτακτες κολπικές και κοιλιακές συστολές ή για ασυμπτωματικές μη εμμένουσες αρρυθμίες
- όταν ενδείκνυται αντιαρρυθμική αγωγή, τα φάρμακα εκλογής είναι η αμιωδαρόνη και η δοφετιλίδη (και τα 2 είναι προαρρυθμογόνα). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-III κατά NYHA μπορούν να χορηγηθούν με προσοχή β-αποκλειστές ή αναστολείς υποδοχέων ασβεστίου. Λόγω προαρρυθμογόνου και αρνητικής ινότροπης δράσης αποφεύγεται να χορηγούνται άλλα αρρυθμογόνα φάρμακα τάξης I και III σε ασθενείς με οξεία μυοκαρδίτιδα

- η παρουσία SVT μπορεί να οδηγήσει ή να επιδεινώσει ήδη υπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια. Για εμμένουσα συμπτωματική SVT η αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού αποτελεί την αρχική θεραπευτική προσέγγιση. Η υποτροπιάζουσα εμμένουσα SVT αντιμετωπίζεται τόσο με έλεγχο της συχνότητας (της κοιλιακής ανταπόκρισης – rate control), όσο και με αντιαρρυθμικά φάρμακα (φαρμακευτική καρδιοανάταξη – αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού)
- η συμπτωματική NSVT μπορεί να αντιμετωπιστεί με αντιαρρυθμικά φάρμακα
- η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία πρέπει να αντιμετωπίζεται με επείγουσα καρδιοανάταξη. Η υποτροπιάζουσες αρρυθμίες πρέπει να αντιμετωπίζονται με αντιαρρυθμικά φάρμακα
- η τοποθέτηση ICD πρέπει να αναβάλλεται έως την παρέλευση του οξέως επεισοδίου (καθώς η νόσος μπορεί να ιαθεί). Η χρήση φορητού καρδιομετατροπέα – απινιδωτή θα μπορούσε να αποτελέσει προσωρινή λύση σε ασθενείς με κίνδυνο SCD (π.χ. κοιλιακή ταχυκαρδία ή μαρμαρυγή)
- η τοποθέτηση ICD μπορεί να είναι επωφελής για ασθενείς με κοιλιακές αρρυθμίες που λαμβάνουν την ενδεδειγμένη αγωγή και στους οποίους έχει παρέλθει η οξεία φάση της νόσου
- η συμπτωματική βραδυκαρδία και ο πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός αποτελούν ενδείξεις βηματοδότησης στην οξεία φάση της νόσου με τοποθέτηση προσωρινού βηματοδότη

7.2.1.4 Αποφυγή άσκησης

Σύμφωνα με τις οδηγίες της ESC [91] θα πρέπει να υπάρχει περιορισμός της σωματικής άσκησης κατά την οξεία φάση της νόσου. Έτσι, υπάρχει σύσταση για αποφυγή ανταγωνιστικών αθλημάτων αλλά και άσκησης σε επίπεδα ερασιτεχνισμού, προκειμένου να ελαττωθεί το έργο του μυοκαρδίου (κίνδυνος SCD). Μετά την παρέλευση της οξείας φάσης της νόσου (τουλάχιστον 6 μήνες μετά την αρχική εκδήλωση των συμπτωμάτων) θα πρέπει ο ασθενής (αθλητής ή μη) να επαναξιολογείται (υπερηχογράφημα, Holter ρυθμού, τεστ κόπωσης) πριν αρχίσει εκ νέου την άσκηση.

7.2.2 Χορήγηση ειδικής θεραπείας

7.2.2.1 Αντιϊική θεραπεία

Οι ιογενείς λοιμώξεις αποτελούν την πλέον συχνή αιτία λεμφοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας. Σε γενικές γραμμές, προτείνεται η συνεργασία με λοιμωξιολόγο σχετικά με τη χορήγηση αντιϊικής αγωγής για την αντιμετώπιση της μυοκαρδίτιδας.

Η χορήγηση ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης θα μπορούσε να ωφελήσει ασθενείς με λοίμωξη από εντεροϊούς, ιδίως όταν χορηγείται στο πρώτο στάδιο της νόσου, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των ιών και περιορίζοντας τον βαθμό της μυοκαρδιακής φλεγμονής και βλάβης [95-97]. Παράλληλα η χορήγηση ιντερφερόνης-β έχει βρεθεί πως εξαλείφει το ιϊκό γενετικό υλικό βελτιώνοντας τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και την πρόγνωση σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα από εντεροϊούς ή αδενοϊούς [98,99].

Η θεραπευτικές επιλογές ασθενών με μυοκαρδίτιδα από ερπητοϊούς (π.χ. HSV, HHV-6) περιλαμβάνουν τη χορήγηση ασυκλοβίρης, γανσυκλοβίρης, βαλγανσυκλοβίρης, cidofovir και φוסκαρνέτης [100-103]. Τέλος, ασθενείς με μυοκαρδίτιδα από παρβοϊό B19 θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με τη χορήγηση ιντερφερόνης-β (αναστέλλει την επανενεργοποίηση του ιού και βελτιώνει την λειτουργικότητα του ενδοθηλίου) και τελμιβουδίνης (βελτιώνει τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου, την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και τα κλινικά συμπτώματα κατά NYHA) [104,105].

7.2.2.2 Χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης (IVIg)

Η IVIg έχει αντιϊικές και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Θεωρητικά θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με μυοκαρδίτιδα, στον παθογενετικό της οποίας εμπλέκεται η παρουσία αυτοαντισωμάτων, ιογενή ή αυτοάνοση. Ενώ η χορήγησή της σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έχει συσχετιστεί με βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας [106], δεν φαίνεται να είναι αποτελεσματική σε οξεία (<6 μηνών) DCM (το 16% των ασθενών είχαν εικόνα φλεγμονής στη βιοψία) [107]. Ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς, η χορήγηση IVIg, ενώ έχει συσχετιστεί με βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, δεν συνεισφέρει σε βελτίωση της επιβίωσης [125,126].

Καθώς απουσιάζουν τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες που να εξετάζουν τα αποτελέσματα της χορήγησης IVIg σε οξεία ή χρόνια μυοκαρδίτιδα ή DCM με ιστολογικά

επιβεβαιωμένη ιογενή ή αυτοάνοση αιτιολογία [108], δεν μπορεί να γίνει κάποια σύσταση για τη χρήση της.

7.2.2.3 Ανοσοπροσρόφηση

Υπάρχουν περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας και DCM (βλ. και αιτιοπαθογένεια) στις οποίες ανιχνεύονται κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα. Η απομάκρυνση των αυτοαντισωμάτων με τεχνικές ανοσοπροσρόφησης πιθανόν να έχει θεραπευτική θέση σε αυτές τις καταστάσεις, αφού έχει συσχετιστεί με βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας και ελάττωση της μυοκαρδιακής φλεγμονής [122,123]. Λόγω απουσίας τυχαιοποιημένων μελετών δε μπορεί να γίνει κάποια σύσταση για τη χρήση της ανοσοπροσρόφησης στην αντιμετώπιση της μυοκαρδίτιδας.

7.2.2.4 Χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής

Υπάρχουν θετικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα χορήγησης ανοσοκαταστολής (συνδυασμός πρεδνιζόνης και αζαθειοπρίνης) σε ασθενείς με φλεγμονώδη μυοκαρδιοπάθεια και αρνητικό ιολογικό έλεγχο (βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας; ελάττωση των διαστάσεων και του όγκου της αριστερής κοιλίας) [109], ενώ από τους ασθενείς με ενεργό λεμφοκυτταρική μυοκαρδίτιδα, εκείνοι που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν (αύξηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, εικόνα ιαθείσας μυοκαρδίτιδας σε επαναληπτική βιοψία) είναι αυτοί με κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα και αρνητική PCR για ιούς στο μυοκάρδιο [110].

Σε ασθενείς με ιστολογική εικόνα μυοκαρδίτιδας χωρίς όμως αιτιολογική διάγνωση η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής (πρεδνιζόνη και κυκλοσπορίνη / αζαθειοπρίνη) δεν είχε κάποιο θετικό αποτέλεσμα (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, επιβίωση) [111]. Αντίθετα, ασθενείς με εικόνα χρόνιας DCM (>6 μήνες) και χρόνια φλεγμονή στη βιοψία φαίνεται ότι ωφελούνται από τη χορήγηση ανοσοκαταστολής (στεροειδή και αζαθειοπρίνη) με βελτίωση του κλάσματος εξώθησεως της αριστερής κοιλίας και της κλινικής εικόνας κατά NYHA [112].

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα ιογενούς αιτιολογίας δεν ελαττώνει τη θνητότητα ούτε βελτιώνει την κλινική εικόνα [113].

Σε ό,τι αφορά στην αντιμετώπιση της γιγαντοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας, η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής φαίνεται πως έχει θετικά αποτελέσματα (βελτίωση της ιστολογικής εικόνας με ελάττωση του βαθμού φλεγμονής και νέκρωσης, βελτίωση επιβίωσης, αύξηση του χρονικού διαστήματος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη μεταμόσχευση) [114-117]. Τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν χρησιμοποιηθεί αποτελούνται από διάφορους συνδυασμούς στεροειδών, κυκλοσπορίνης, αζαθειοπρίνης και το μονοκλωνικό αντίσωμα muromonab-CD3 (κατευθύνεται εναντίον T-λεμφοκυττάρων).

Η χορήγηση στεροειδών (πρεδνιζολόνης) έχει θέση και στην αντιμετώπιση της ηωσινοφιλικής μυοκαρδίτιδας, σε συνδυασμό με την αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας (π.χ. χορήγηση αντιελμινθικών σε παρασιτώσεις, απομάκρυνση υπεύθυνου φαρμάκου σε περίπτωση αντίδρασης υπερευαισθησίας, κ.ά.) [118].

Η χορήγηση ανοσοκαταστολής πιθανόν να έχει θέση και στην αντιμετώπιση της καρδιακής σαρκοείδωσης. Τυχαίοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες προοπτικά σχεδιασμένες που να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης στεροειδών απουσιάζουν. Δεδομένα από μικρότερες μελέτες δείχνουν πως τα στεροειδή πιθανόν να είναι ωφέλιμα σε ό,τι αφορά την λειτουργικότητα και την αναδόμηση της αριστερής κοιλίας [119], αλλά και την αύξηση της επιβίωσης (ιδίως όταν τα στεροειδή χορηγούνται σε πρώιμο στάδιο και πριν την εκδήλωση σοβαρής συστολικής δυσλειτουργίας) [120]. Μια συστηματική ανασκόπηση, ωστόσο, σχετικά με τη χρήση στεροειδών στην καρδιακή σαρκοείδωση, ενώ έδειξε πιθανό όφελος στην αποκατάσταση διαταραχών της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, απέτυχε να βγάλει συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση των στεροειδών στην θνητότητα, την δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών [121].

Τέλος, πρόσφατη μεταανάλυση τυχαίοποιημένων μελετών, που αφορούσαν τη χορήγηση ανοσοκαταστολής σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα, ενώ ανέδειξε όφελος σε ό,τι αφορά την λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, απέτυχε να αναδείξει στατιστικά σημαντική διαφορά σε ό,τι αφορά τη θνητότητα και την ανάγκη για μεταμόσχευση [124].

Με βάση τα ανωτέρω οι βασικές συστάσεις για τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής στη μυοκαρδίτιδα είναι [5]:

- η χορήγηση ανοσοκαταστολής πρέπει να γίνεται μόνο στην περίπτωση που έχει αποκλειστεί η ενεργός ιογενής λοίμωξη σε βιοψία μυοκαρδίου με PCR

- η χορήγηση ανοσοκαταστολής μπορεί να αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε περιπτώσεις αποδεδειγμένης ύπαρξης αυτοάνοσης μυοκαρδίτιδας (με αρνητικό έλεγχο λοίμωξης), εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για την χορήγησή της. Στην κατηγορία αυτή υπάγονται και η γιγαντοκυτταρική μυοκαρδίτιδα, η καρδιακή σαρκοείδωση, αλλά και η μυοκαρδίτιδα που σχετίζεται με την παρουσία γνωστού συστηματικού αυτοάνοσου νοσήματος
- η χορήγηση στεροειδών έχει ένδειξη στην καρδιακή σαρκοείδωση με δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και/ή αρρυθμίες. Επίσης, σε κάποιες μορφές μη λοιμώδους ηωσινοφιλικής ή τοξικής μυοκαρδίτιδας με καρδιακή ανεπάρκεια και/ή αρρυθμία
- η απόφαση για χορήγηση ανοσοκαταστολής πρέπει να εξατομικεύεται σε ασθενείς με μη λοιμώδη λεμφοκυτταρική μυοκαρδίτιδα ανθεκτική στη συμβατική αγωγή, που δεν έχουν αντένδειξη για την χορήγησή της
- επαναληπτική βιοψία μπορεί να είναι απαραίτητη για την λήψη αποφάσεων σχετικά με την ένταση και τη διάρκεια της θεραπείας

B. Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΒΟΣΙΜΕΝΔΑΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

1 Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια στα παιδιά αποτελεί μια σχετικά σπάνια οντότητα, η οποία μπορεί να οφείλεται σε πλήθος παραγόντων. Οι βασικότερες αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι οι μυοκαρδιοπάθειες και οι συγγενείς καρδιοπάθειες. Η επίπτωση των συγγενών καρδιοπαθειών είναι περίπου 0.8% για τα ζώντα νεογνά (η επιδημιολογία των καρδιομυοπαθειών αναλύεται διεξοδικά στην παράγραφο 4 του μέρους I του παρόντος). Αναφέρεται πως το μεγαλύτερο ποσοστό (περίπου 87%) των νέων περιπτώσεων παιδιών με καρδιακή ανεπάρκεια διαγιγνώσκονται στο στάδιο της σοβαρής και μη αντιρροπούμενης αποσταθεροποίησης, ενώ η 5ετής επιβίωση των παιδιατρικών ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς μεταμόσχευση καρδιάς είναι <50% [216].

Η αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας, αλλά η ειδική αντιμετώπιση των καρδιομυοπαθειών και της μυοκαρδίτιδας με βάση τις υπάρχουσες διεθνείς οδηγίες αναλύεται στην παράγραφο 7 του μέρους I του παρόντος. Συνοπτικά, η φαρμακολογική αντιμετώπιση των παιδιών με καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει τη χορήγηση διουρητικών, παραγόντων με θετική ινότροπη δράση, αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, αναστολέων του ΜΕΑ, αναστολέων του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης, β-αναστολέων και ανταγωνιστών υποδοχέων αλδοστερόνης. Ασθενείς με νόσο που δεν ανταποκρίνεται στη συντηρητική αγωγή μπορεί να χρειαστούν μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας (ECMO, VAD) ή / και μεταμόσχευση καρδιάς [216].

Οι φαρμακευτικοί παράγοντες που παρουσιάζουν θετική ινότροπη δράση (π.χ. κατεχολαμινεργικοί β-διεγέρτες, διγοξίνη, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης III) παρουσιάζουν μεν διαφορετικό μηχανισμό δράσης, καταλήγουν όμως στο ίδιο βιοχημικό αποτέλεσμα, που είναι η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου. Μέσω αυτής ασκούν τη βασική φαρμακολογική τους δράση, που είναι η αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου (θετική ινότροπος δράση). Οι παράγοντες αυτοί χρησιμεύουν, κυρίως, για την υποστήριξη των ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια, παρουσιάζουν, όμως, και αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σε μεγάλο βαθμό έχουν να κάνουν με τον βασικό μηχανισμό δράσης τους, δηλαδή την αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου. Τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες

αποτελούν η αύξηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου, η πρόκληση ταχυαρρυθμιών, η πρόκληση διαστολικής δυσλειτουργίας και η επιτάχυνση της απόπτωσης των καρδιακών κυττάρων [217]. Παράλληλα, υπάρχουν αναφορές που συσχετίζουν τη χορήγηση φαρμάκων αυτής της κατηγορίας, όπως για παράδειγμα της ντομπουταμίνης και των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης III, με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [218,219].

Η λεβοσιμενδάνη είναι ένα φάρμακο με θετική ινότροπο δράση και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Έχει μελετηθεί και αναπτυχθεί, κυρίως, για την αντιμετώπιση ασθενών με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, όταν οι υπόλοιπες συμβατικές θεραπευτικές επιλογές αποδεικνύονται μη αποτελεσματικές [220]. Παρά ταύτα έχει χρησιμοποιηθεί και σε διαφορετικές κλινικές περιπτώσεις, όπως σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία και σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας [221,229,244]. Ασκεί τη δράση της ανεξάρτητα από τους αδρενεργικούς υποδοχείς και την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP) και, δυνητικά, παρουσιάζει φαρμακολογικά και αιμοδυναμικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τους υπόλοιπους παράγοντες [220,222].

2 Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά και μηχανισμός δράσης λεβοσιμενδάνης

Η λεβοσιμενδάνη παρουσιάζει τους εξής βασικούς μηχανισμούς δράσης [217,222, 225,226]:

- αυξάνει την ευαισθησία της τροπονίνης C στο ασβέστιο (μηχανισμός εξαρτώμενος από την συγκέντρωση ασβεστίου). Το αποτέλεσμα είναι η επίταση της επίδρασης του ασβεστίου στα μυοϊνίδια του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της συστολής, κάτι που οδηγεί σε αύξηση της συσταλτικότητας με μειωμένο ενεργειακό κόστος
- κατά τη διάρκεια της διαστολής, το φαινόμενο αυτό αίρεται εξαιτίας της ελάττωσης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του ασβεστίου. Το αποτέλεσμα είναι η βελτίωση της διαστολικής χάλασης και της συνολικής διαστολικής λειτουργίας του μυοκαρδίου
- ως απόρροια της ελάττωσης του ενδοκυττάριας ασβεστίου κατά τη διαστολή (σε αντίθεση με τους υπόλοιπους παράγοντες με θετική ινότροπη δράση), η λεβοσιμενδάνη δεν αυξάνει την μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου και δεν προκαλεί αρρυθμίες

- ανοίγει τους εξαρτώμενους από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) διαύλους καλίου στα μυϊκά κύτταρα των λείων μυϊκών ινών προκαλώντας αγγειοδιαστολή, με αποτέλεσμα την ελάττωση του προφόρτιου και του μεταφόρτιου, αλλά και την αύξηση της ροής στα στεφανιαία και τα σπλαγχνικά αγγεία. Η δράση της σε αντίστοιχους διαύλους στα καρδιακά μυοκύτταρα θεωρείται ότι έχει καρδιοπροστατευτική δράση, μέσω της αναστολής του μηχανισμού μιτοχονδριακής απόπτωσης
- σε υψηλότερες δόσεις έχει δράση αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης III

Η λεβοσιμενδάνη, παράλληλα, έχει αναφερθεί πως [222,223,226,228]:

- ασκεί αντιφλεγμονώδεις και αντιαποπτωτικές δράσεις μέσω της ελάττωσης της συγκέντρωση κυκλοφορούντων κυτταροκινών (όπως TNF-α, IL-6, IL-1β) και προαποπτωτικών παραγόντων (όπως του συμπλόκου Fas)
- βελτιώνει την λειτουργικότητα του ενδοθηλίου σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, κάτι που μπορεί να εξηγεί και την ευνοϊκή επίδρασή της στην στεφανιαία ροή
- παρουσιάζει πλειοτροπικές δράσεις που ευνοούν την αναδόμηση του μυοκαρδίου μέσω ελάττωσης των μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας
- επιφέρει νευροορμονικές μεταβολές ευνοϊκές για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ελάττωση των ενδογενώς παραγομένων αγγειοσυσπαστικών)
- σχετίζεται με σημαντική ελάττωση του BNP (το οποίο έχει προγνωστική αξία για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια)
- παρουσιάζει anti-stunning ιδιότητες

Η λεβοσιμενδάνη παρουσιάζει τόσο άμεσες όσο και απώτερες φαρμακολογικές δράσεις. Η άμεσες δράσεις οφείλονται στην ίδια τη λεβοσιμενδάνη, ενώ οι απώτερες στους μεταβολίτες OR-1855 και OR-1896. Περίπου το 5% της χορηγούμενης λεβοσιμενδάνης μεταβολίζεται στο έντερο στον μεταβολίτη OR-1855, ο οποίος ακολούθως ακετυλιώνεται στο ήπαρ σε OR-1896. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 1.3 ώρες, ενώ των μεταβολιτών σημαντικά αυξημένος (78-89 ώρες). Η συγκέντρωση του ακετυλιωμένου παραγώγου OR-1896 (αποτελεί τον αιμοδυναμικά ενεργό μεταβολίτη και έχει παρόμοιες φαρμακολογικές

δράσεις με την λεβοσιμενδάνη) φτάνει στο μέγιστο 2-4 ημέρες μετά από 24ωρη έγχυση, με αποτέλεσμα την παράταση των δράσεων για τουλάχιστον 1 εβδομάδα (η αύξηση της καρδιακής παροχής παρατείνεται έως και 12 ημέρες μετά από την έγχυση). Εμφανή αιμοδυναμικά αποτελέσματα παρατηρούνται εντός 1 ώρας μετά από χορήγηση bolus δόσης (συνήθως 6-12 mcg/kg σε 10 λεπτά). Η παρουσία σημαντικής νεφρικής δυσλειτουργίας ή μέτριας ηπατικής δυσπραγίας δεν μεταβάλλουν την φαρμακοκινητική της λεβοσιμενδάνης, αν και μπορεί να παραταθεί ο χρόνος κάθαρσης των μεταβολιτών. Η χορήγηση bolus δόσης μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως είναι η υπόταση και η ταχυκαρδία, και πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που είναι επιθυμητή η άμεση δράση του φαρμάκου εξαιρουμένου τον κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών συγκριτικά με το πιθανό όφελος. Παράλληλα, σημαντικό είναι και το γεγονός πως δεν έχει αναφερθεί η ανάπτυξη ανοχής στο φάρμακο αλλά και φαινομένου αναπήδησης (rebound) μετά τη διακοπή της χορήγησης [223,227,228,229].

3 Δεδομένα για την χρήση της λεβοσιμενδάνης σε ενήλικες με καρδιακή ανεπάρκεια

Η λεβοσιμενδάνη έχει μελετηθεί αρκετά σε ενήλικες ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Συνοπτικά από τις μελέτες σε ενήλικες προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα (οι μελέτες αφορούν σύγκριση μεταξύ ασθενών που έλαβαν λεβοσιμενδάνη και placebo, λεβοσιμενδάνη και ντομπουταμίνη, λεβοσιμενδάνη και λοιπή αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας):

- οι επιδράσεις της χορήγησης του φαρμάκου στις αιμοδυναμικές παραμέτρους περιλαμβάνουν δόσοεξαρτώμενη αύξηση της καρδιακής παροχής, του όγκου παλμού, του καρδιακού δείκτη και της καρδιακής συχνότητας; ελάττωση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, της πίεσης του δεξιού κόλπου, της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας, της μέσης αρτηριακής πίεσης και των περιφερειακών αγγειακών αντιστάσεων. Οι επιδράσεις αυτές δεν μετριάζονται από την συγχορήγηση β αποκλειστών [222,224-226,230,231]
- παρατηρείται βελτίωση των συμπτωμάτων και, ιδιαιτέρως, της δύσπνοιας σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια [231,232]
- η χορήγηση της λεβοσιμενδάνης φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη θνησιμότητα σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, με οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή

ανεπάρκεια; με συγχορήγηση β-αναστολέων [230,233,234]. Η ελάττωση της θνησιμότητας αφορά τόσο καρδιολογικούς όσο και καρδιοχειρουργικούς ασθενείς [235]

- η χορήγηση λεβοσιμενδάνης φαίνεται να σχετίζεται με ελαττωμένη διάρκεια νοσηλείας αλλά και λιγότερων επανεισαγωγών στο νοσοκομείο [221,230,232,235]
- παρατηρείται βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, κάτι που φαίνεται να οφείλεται τόσο στη βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, όσο και σε τοπικές ευνοϊκές δράσης της λεβοσιμενδάνης στη νεφρική κυκλοφορία (προνεφρική αγγειοδιαστολή, βελτιωμένη νεφρική αιματική ροή, βελτιωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης) [221]

Η χρήση της λεβοσιμενδάνης έχει επίσης μελετηθεί σε ενηλίκους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Από τις αντίστοιχες μελέτες προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα για τους ασθενείς που έλαβαν λεβοσιμενδάνη (σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν placebo, άλλα ινóτροπα όπως ντομπουταμίνη ή μιλρινόνη, κλασική αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας) [221,236,237]:

- αυξημένη επιβίωση
- βελτίωση των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας και της αντοχής στην άσκηση
- αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας
- ελάττωση των τελοσυστολικών και τελοδιαστολικών διαστάσεων της αριστερής κοιλίας
- ελάττωση του NT-pro-BNP, της CRP και της IL-6
- αύξηση του καρδιακού δείκτη και ελάττωση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών
- ελάττωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων
- βελτίωση της λειτουργικότητας της δεξιάς κοιλίας σε ασθενείς με δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια (ελάττωση του μεταφόρτιου της RV, βελτιωμένη συσταλτικότητα της RV, βελτιωμένη διαστολική λειτουργία της RV)

Ειδικότερα, μετα-αναλύσεις μελετών που εξετάζουν την επαναλαμβανόμενη χορήγηση λεβοσιμενδάνης σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια (σύγκριση με placebo, ντομπουταμίνη, φουροσεμίδη, προσταγλανδίνη) δείχνουν ότι η στρατηγική αυτή σχετίζεται με σημαντική μείωση της θνησιμότητας, βελτίωση των αιμοδυναμικών παραμέτρων, βελτίωση των συμπτωμάτων, ελάττωση των επανεισαγωγών και βελτίωση των βιοδεικτών [223,238-239].

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση λεβοσιμενδάνης προτείνεται σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια προχωρημένου σταδίου, η οποία χαρακτηρίζεται από την παρουσία, μερικώς έστω, αναστρέψιμης καρδιακής δυσλειτουργίας αλλά και συμπτωμάτων (αντίθετα στην καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου δεν υπάρχει αναστρέψιμο στοιχείο). Τα κριτήρια για τον ορισμό της προχωρημένης καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν κατάταξη κατά NYHA III ή IV, επεισόδια κατακράτησης υγρών ή/και περιφερικής υποάρδευσης, αντικειμενική παρατήρηση σοβαρής καρδιακής δυσλειτουργίας, ≥ 1 εισαγωγή στο νοσοκομείο για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας τους τελευταίους 6 μήνες, παρουσία των ανωτέρω παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής θεραπείας. Από τους ασθενείς αυτούς εκείνοι που θεωρείται ότι θα έχουν το μεγαλύτερο όφελος από της χορήγηση λεβοσιμενδάνης είναι εκείνοι με:

- σημαντική έκπτωση της συστολικής δυσλειτουργίας (LVEF <35%) ή/και
- NYHA IIIb-IV ή/και
- ≥ 2 νοσηλείες ή επισκέψεις στα επείγοντα τον τελευταίο χρόνο

Η προτεινόμενη δοσολογία είναι 0.05-0.2 mcg/kg/min σε έγχυση διάρκειας 6-24 ωρών επαναλαμβανόμενη ανά 2-4 εβδομάδες. Η χορήγηση bolus ενδοφλέβιας δόσης (6-12 mcg/kg σε 10 λεπτά, σε παιδιά 6-24 mcg/kg/min) συνήθως χορηγείται όταν είναι επιθυμητή η άμεση δράση του φαρμάκου και η συστολική αρτηριακή πίεση είναι >100 mm Hg [223].

Η λεβοσιμενδάνη, γενικώς, είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Οι βασικές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετιστεί με τη χορήγηση του φαρμάκου είναι η υπόταση και οι αρρυθμίες (κυρίως κολπική μαρμαρυγή αλλά και κοιλιακή ταχυκαρδία). Άλλες παρενέργειες αποτελούν η κεφαλαλγία, η ζάλη, η ναυτία και η ελάττωση των επιπέδων καλίου του πλάσματος [221-222].

4 Δεδομένα για την χρήση της λεβοσιμενδάνης σε παιδιατρικούς πληθυσμούς με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη μυοκαρδίτιδας – μυοκαρδιοπάθειας

Η επίδραση της χορήγησης λεβοσιμενδάνης σε παιδιά έχει μελετηθεί, κυρίως, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας [245]. Τα δεδομένα για την χρήση της σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη μυοκαρδίτιδας ή μυοκαρδιοπάθειας είναι εξαιρετικά πτωχά και αφορούν περιγραφές περιστατικών ή πολύ μικρές σειρές. Τα έως τώρα ελάχιστα δεδομένα σε αυτόν τον πληθυσμό δείχνουν ότι οι επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις λεβοσιμενδάνης είναι αιμοδυναμικά καλώς ανεκτές χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα φαρμακολογικά της χαρακτηριστικά την καθιστούν ελκυστική για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου πληθυσμού.

Οι Seguela και συν. [240] εξέτασαν αναδρομικά την επίδραση της λεβοσιμενδάνης σε 6 παιδιά με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια λόγω διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας. Συνολικά χορηγήθηκαν 82 δόσεις. Οι ασθενείς βρίσκονταν σε λίστα μεταμόσχευσης ενώ πληρούσαν κριτήρια μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας. Στη μελέτη αυτή δεν χορηγήθηκε δόση φόρτισης σε κανέναν ασθενή, ενώ η δοσολογία της 24ωρης έγχυσης ήταν 0.2 mcg/kg/min. Τα βασικά αποτελέσματα της μικρής αυτής μελέτης ήταν πως η χορήγηση λεβοσιμενδάνης μπορεί να καθυστερήσει τον χρόνο έναρξης μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας, να οδηγήσει σε ελάττωση των επιπέδων BNP και να αυξήσει τον καρδιακό δείκτη (υπερηχοκαρδιογραφικός προσδιορισμός του ολοκληρώματος ταχύτητας / χρόνου της αορτικής βαλβίδας – VTI).

Οι Pedrosa και συν. [241] περιέγραψαν αναδρομικά τις συνθήκες off-label (εκτός ενδείξεων) χορήγησης της λεβοσιμενδάνης σε 32 παιδιατρικούς ασθενείς τριτοβάθμιου νοσοκομείου με καρδιακή ανεπάρκεια, εκ των οποίων μόνο οι 6 είχαν διάγνωση διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας και 1 σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας απότοκη μυοκαρδίτιδας (οι υπόλοιποι ασθενείς είχαν διάγνωση συγγενούς καρδιοπάθειας). Όλοι οι ασθενείς προ της χορήγησης λεβοσιμενδάνης βρίσκονταν ήδη σε θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ 88% εξ' αυτών ελάμβαναν και ινóτροπη υποστήριξη χωρίς ανταπόκριση. Κανένας ασθενής δεν έλαβε δόση φόρτισης και η δόση συντήρησης κυμάνθηκε από 0.05-0.2 mcg/kg/min (διάρκεια χορήγησης 24 ωρών). Συνολικά χορηγήθηκαν 70 δόσεις, με το μέσο μεσοδιάστημα μεταξύ διαδοχικών δόσεων να είναι 8 ημέρες. Για τον συνολικό πληθυσμό των 32 ασθενών

αναφέρεται βελτίωση της συστολικής λειτουργίας με τη χορήγηση λεβοσιμενδάνης. Η χορήγησή της ήταν καλά ανεκτή και διακόπηκε προσωρινά μόνο σε έναν ασθενή λόγω υπότασης. Τέσσερις ασθενείς κατέληξαν (1 από την υποομάδα των ασθενών με DCM), όλοι οι θάνατοι αποδόθηκαν σε πολυοργανική ανεπάρκεια και όχι στη χορήγηση του φαρμάκου. Εννέα ασθενείς μπήκαν σε λίστα μεταμόσχευσης, 8 εκ των οποίων τελικά έλαβαν μόσχευμα (7 μεταμοσχεύσεις ήταν επιτυχείς).

Στη μελέτη του Suominen [220], εξετάστηκαν 293 παιδιατρικοί ασθενείς που έλαβαν λεβοσιμενδάνη σε μονάδα εντατικής θεραπείας σε διάστημα 9 ετών. Από τους ασθενείς αυτούς μόνο οι 41 είχαν διάγνωση μυοκαρδιοπάθειας (36 DCM, 2 RCM, 1 HOCM, 2 απροσδιόριστη αιτία). Οι υπόλοιποι είχαν διαγνωσθεί με συγγενή καρδιοπάθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια άλλης αιτιολογίας (είχε αποκλειστεί η μυοκαρδιοπάθεια). Το πλέον συχνό κριτήριο για την χορήγηση του φαρμάκου ήταν η αποτυχία αιμοδυναμικής σταθεροποίησης με τη χρήση κλασικών ινότροπων. Και οι 41 ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια έλαβαν επαναλαμβανόμενες δόσεις του φαρμάκου (έως 11 δόσεις). Δόση φόρτισης 12-24 mcg/kg σε 10 λεπτά χορηγήθηκε στην πλειονότητα των ασθενών (εκτός από μερικούς με υπόταση). Η δόση συντήρησης κυμάνθηκε μεταξύ 0.1-0.2 mcg/kg/min. Η διάρκεια χορήγησης ήταν 24 ώρες (σε μερικούς ασθενείς παρατάθηκε στις 48 ώρες). Η μελέτη μέσω ερωτηματολογίου εξέταζε την αντίληψη των ιατρών (αναισθησιολόγων, καρδιολόγων, καρδιοχειρουργών) που εμπλέκονταν στην διαχείριση των ασθενών αυτών σχετικά με τις ενδείξεις χορήγησης, την αποτελεσματικότητα αλλά και τις πιθανές παρενέργειες της χορήγησης λεβοσιμενδάνης. Το συμπέρασμα του ερευνητή ήταν πως η λεβοσιμενδάνη θα μπορούσε να ελαττώσει την ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση ή που πάσχουν από μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι Suominen και συν. [242] εξέτασαν αναδρομικά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χορήγησης επαναλαμβανόμενων δόσεων λεβοσιμενδάνης (81 στο σύνολο) σε 20 παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή ή τελικού σταδίου DCM. Η βασική ένδειξη χορήγησης του φαρμάκου ήταν η αποτυχία αιμοδυναμικής σταθεροποίησης των ασθενών παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής συμβατικής αγωγής (συμπεριλαμβανομένων και των ινότροπων φαρμάκων). Η δόση φόρτισης (χορηγήθηκε σε 58% των συνολικών δόσεων) ήταν 12-24 mcg/kg σε 10-20 λεπτά, ενώ η 24ωρη δόση συντήρησης 0.1-0.2 mcg/kg/min. Τα μεσοδιαστήματα των δόσεων ήταν 1-2 εβδομάδες. Αν και καταγράφηκε υπόταση σε 14/81 εγχύσεις, μόνο 1 έγχυση διακόπηκε προσωρινά λόγω χαμηλής αρτηριακής πίεσης. Καμία

άλλη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δεν καταγράφηκε. Στον πληθυσμό αυτό ως σύνολο δεν φάνηκε η χορήγηση του φαρμάκου να έχει θετική επίδραση στην λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας. Παρά ταύτα, 7 ασθενείς ανταποκρίθηκαν με στατιστικά σημαντική αύξηση του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Δύο μάλιστα εξ' αυτών εξήλθαν από την λίστα μεταμόσχευσης. Συμπερασματικά η μελέτη καταλήγει πως η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων λεβοσιμενδάνης είναι ασφαλής, ενώ κάποιοι από τους ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν με σημαντική βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής τους κοιλίας. Το εύρημα αυτό μπορεί να αποδοθεί στην ετερογένεια του πληθυσμού, στον οποίο συμπεριλήφθησαν και ασθενείς με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια (μη αναστρέψιμες δηλαδή μυοκαρδιακές αλλοιώσεις) κατά την έναρξη χορήγησης θεραπείας με λεβοσιμενδάνη.

Στην ανασκόπηση των *Silveti και συν.* [243] σχετικά με την χορήγηση λεβοσιμενδάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς αναλύθηκαν 24 μελέτες (σύνολο 623 ασθενείς). Το 94% του πληθυσμού αφορούσε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η χρήση του φαρμάκου στην υποομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (32 ασθενείς στο σύνολο χωρίς όμως να διευκρινίζεται η ακριβής διάγνωση) αναφέρθηκε πως ήταν καλώς ανεκτή, οδηγώντας σε ελάττωση της ινότροπης υποστήριξης (για ασθενείς με τελικού σταδίου ή οξεία καρδιακή ανεπάρκεια) και σε αντικειμενική βελτίωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας με τη μέτρηση του κλάσματος εξωθήσεως (μόνο για τους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια). Παράλληλα, η χρήση της λεβοσιμενδάνης σε κυκλικό θεραπευτικό σχήμα (εναλλασσόμενη με ντομπουταμίνη και μιλρινόνη) σε 9 ασθενείς με μη αντιρροπούμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (συγγενείς καρδιοπάθειες, DCM, RCM, μυοκαρδιοπάθεια από ανθρακυκλίνη) φάνηκε να είναι ασφαλής, καλώς ανεκτή και αποτελεσματική.

Οι *Braun και συν.* [246] περιέγραψαν την έκβαση 12χρονης ασθενούς με οξεία διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (πιθανόν απότοκη οξείας μυοκαρδίτιδας; δεν έγινε βιοψία για να τεθεί ιστολογική διάγνωση). Στην ασθενή ετέθη αμφικοιλιακή συσκευή υποστήριξης (BiVAD) λόγω καρδιογενούς καταπληξίας, η οποία όμως αφαιρέθηκε πριν την ανάρρωση λόγω λοίμωξης σχετιζόμενης με την συσκευή. Κατά την αφαίρεση της συσκευής, η ασθενής παρουσίαζε κλάσμα βράχυνσης 17%, το οποίο βελτιώθηκε (28%) μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση λεβοσιμενδάνης. Η ασθενής ανάρρωσε πλήρως.

Οι Goyer και συν. [247] περιέγραψαν της επιτυχή μεταμόσχευση καρδιάς 15χρονου ασθενούς με ιδιοπαθή DCM. Ο ασθενής προμεταμοσχευτικά αντιμετωπίστηκε με εβδομαδιαία χορήγηση λεβοσιμενδάνης. Οι ερευνητές θεώρησαν πως η λεβοσιμενδάνη βοήθησε στην αποδέσμευση του ασθενούς από τον μη επεμβατικό αερισμό και τα ενδοφλέβια ινότροπα (κατεχολαμίνες), ενώ επέτρεψε τη χορήγηση β-αναστολέων (αντιμετώπιση αρρυθμιών) και αναστολέων ΜΕΑ (θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας).

Οι Kushwah και συν. [248], επίσης, περιγράφουν την επιτυχή έκβαση 12χρονης ασθενούς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια (LVEF 15%), η οποία αντιμετωπίστηκε με χορήγηση λεβοσιμενδάνης μετά την αποτυχία σταθεροποίησης με συμβατική αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας (συμπεριλαμβανομένων και ινότροπων φαρμάκων). 6 μέρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου το LVEF βελτιώθηκε στο 35%.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ, ΣΚΟΠΟΙ ΚΑΙ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ

Η πλέον συχνή αιτία καρδιακής ανεπάρκειας σε παιδιά με ανατομικά φυσιολογική καρδιά είναι η μυοκαρδιοπάθεια, όπως φαίνεται από επιδημιολογικές μελέτες του εξωτερικού. Οι περιπτώσεις DCM αφορούν περίπου στο 50-60% των περιπτώσεων αυτών. Παράλληλα, οι μυοκαρδιοπάθειες αποτελούν την πιο συχνή αιτία που οδηγεί σε μεταμόσχευση καρδιάς σε παιδιά ηλικίας >1 έτους. Η εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση των μυοκαρδιοπαθειών στον παιδιατρικό πληθυσμό στις ΗΠΑ είναι 1.13 περιπτώσεις / 100.000 παιδιά (<18 ετών), νούμερο που είναι συγκρίσιμο με την αναφερόμενη επίπτωση και σε άλλες χώρες (Φινλανδία, Αυστραλία). Σε βρέφη (<1 έτους) η ετήσια επίπτωση είναι ακόμα μεγαλύτερη (8.3/100.000) [32,39]. Αναφέρεται πως το μεγαλύτερο ποσοστό (περίπου 87%) των νέων περιπτώσεων παιδιών με καρδιακή ανεπάρκεια διαγιγνώσκονται στο στάδιο της σοβαρής και μη αντιρροπούμενης αποσταθεροποίησης, ενώ η 5ετής επιβίωση των παιδιατρικών ασθενών με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς μεταμόσχευση καρδιάς είναι <50% [216].

Η φλεγμονή του μυοκαρδίου (μυοκαρδίτιδα) συνήθως οφείλεται σε ιογενή λοίμωξη και συχνά οδηγεί σε διαταραχή της λειτουργίας των κοιλιών, με αποτέλεσμα την εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας. Η οξεία ιογενής μυοκαρδίτιδα μπορεί να ακολουθηθεί από πλήρη ανάκαμψη της μυοκαρδιακής λειτουργίας ή να καταλήξει σε διατακτική μυοκαρδιοπάθεια με εκδηλώσεις χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Η πραγματική επίπτωση της νόσου δεν είναι γνωστή. Σε παιδιατρικές σειρές αναφέρεται ετήσια επίπτωση $\leq 1/100.000$. Ιστολογική παρουσία λεμφοκυτταρικής μυοκαρδίτιδας αναφέρεται σε ποσοστό περίπου 40% για παιδιατρικούς ασθενείς διαγνωσμένους με DCM [39,69].

Η φαρμακολογική αντιμετώπιση των παιδιών με καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει τη χορήγηση διουρητικών, παραγόντων με θετική ινότροπη δράση, αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, αναστολέων του MEA, αναστολέων του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης, β -αναστολέων και ανταγωνιστών υποδοχέων αλδοστερόνης. Ασθενείς με νόσο που δεν ανταποκρίνεται στη συντηρητική αγωγή μπορεί να χρειαστούν μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας (ECMO, VAD) ή / και μεταμόσχευση καρδιάς [216,258]. Οι φαρμακευτικοί παράγοντες που παρουσιάζουν θετική ινότροπη δράση (π.χ. κατεχολαμινεργικοί β -διεγέρτες, διγοξίνη, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης III) παρουσιάζουν μεν διαφορετικό μηχανισμό δράσης, καταλήγουν όμως στο ίδιο βιοχημικό αποτέλεσμα, που είναι η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου. Μέσω αυτής ασκούν τη βασική φαρμακολογική

τους δράση, που είναι η αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου (θετική ινότροπος δράση). Οι παράγοντες αυτοί χρησιμεύουν, κυρίως, για την υποστήριξη των ασθενών με αιμοδυναμική αστάθεια, παρουσιάζουν, όμως, και αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες σε μεγάλο βαθμό έχουν να κάνουν με τον βασικό μηχανισμό δράσης τους, δηλαδή την αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου. Τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν η αύξηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου, η πρόκληση ταχυαρρυθμιών, η πρόκληση διαστολικής δυσλειτουργίας και η επιτάχυνση της απόπτωσης των καρδιακών κυττάρων [217]. Παράλληλα, υπάρχουν αναφορές που συσχετίζουν τη χορήγηση φαρμάκων αυτής της κατηγορίας, όπως για παράδειγμα της ντομπουταμίνης και των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης III, με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια [218,219].

Η λεβοσιμενδάνη είναι ένα φάρμακο με θετική ινότροπο δράση και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Έχει μελετηθεί και αναπτυχθεί, κυρίως, για την αντιμετώπιση ασθενών με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, όταν οι υπόλοιπες συμβατικές θεραπευτικές επιλογές αποδεικνύονται μη αποτελεσματικές [220]. Παρά ταύτα, έχει χρησιμοποιηθεί και σε διαφορετικές κλινικές περιπτώσεις, όπως σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, σε ασθενείς με σηπτική καταπληξία και σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση και δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας [221,229,244]. Ασκει τη δράση της ανεξάρτητα από τους αδρενεργικούς υποδοχείς και το κυκλικό AMP και, δυνητικά, παρουσιάζει φαρμακολογικά και αιμοδυναμικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τους υπόλοιπους παράγοντες [220,222].

Η επίδραση της χορήγησης λεβοσιμενδάνης σε παιδιά έχει μελετηθεί κυρίως σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας [245]. Τα δεδομένα για την χρήση της σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη μυοκαρδίτιδας ή μυοκαρδιοπάθειας είναι εξαιρετικά πτωχά και αφορούν περιγραφές περιστατικών ή πολύ μικρές σειρές. Τα έως τώρα ελάχιστα δεδομένα σε αυτόν τον πληθυσμό δείχνουν ότι οι επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις λεβοσιμενδάνης είναι αιμοδυναμικά καλώς ανεκτές χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα φαρμακολογικά της χαρακτηριστικά την καθιστούν ελκυστική για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου πληθυσμού.

Οι σκοποί της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών παιδιατρικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη

μυοκαρδιοπάθειας / μυοκαρδίτιδας, η αναγνώριση πιθανών παραγόντων κινδύνου και η εκτίμηση της πιθανής αποτελεσματικότητας χορήγησης λεβοσιμενδάνης στον μελετώμενο πληθυσμό. Η λεβοσιμενδάνη έχει χρησιμοποιηθεί ‘off-label’ σε παιδιατρικές ΜΕΘ ή σε χειρουργικές αίθουσες, καθώς δεν έχει λάβει έγκριση χορήγησης σε ασθενείς <18 ετών τόσο στις ΗΠΑ (FDA), όσο και στην Ευρώπη (EMA).

B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

1 Σχεδιασμός μελέτης

Η παρούσα μελέτη διακρίνεται σε 3 μέρη. Στο πρώτο μέρος, γίνεται επιδημιολογική περιγραφή των περιστατικών παιδιατρικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διάγνωση μυοκαρδίτιδας – μυοκαρδιοπάθειας στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο για το διάστημα 2004–2017 (ως κέντρο αναφοράς στην Ελλάδα). Στην περιγραφή αυτή παρουσιάζονται δεδομένα δημογραφικά, κλινικά, υπερηχογραφικά, εργαστηριακά, σχετικά με την διάγνωση και τα αποτελέσματα της βιοψίας μυοκαρδίου, την αντιμετώπιση και την πορεία και την έκβαση των ασθενών αυτών. Στο δεύτερο μέρος, γίνεται έλεγχος για την αναγνώριση παραγόντων κινδύνου σχετικά με την έκβαση και την πρόγνωση των ασθενών. Στο τρίτο μέρος, περιγράφεται το δείγμα των ασθενών που έλαβαν λεβοσιμενδάνη και ελέγχεται η βασική ερευνητική υπόθεση, ότι δηλαδή παιδιατρικοί ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διάγνωση μυοκαρδίτιδας – μυοκαρδιοπάθειας μπορούν να ωφεληθούν από τη χορήγηση λεβοσιμενδάνης. Ο έλεγχος της επίδρασης της λεβοσιμενδάνης στους ασθενείς αφορά σε παραμέτρους υπερηχογραφικές, εργαστηριακές, κλινικές και πορείας – έκβασης.

Στην παρούσα αναδρομική μελέτη πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση των ιατρικών αρχείων των παιδιατρικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που νοσηλεύτηκαν στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο για το διάστημα 2004 – 2017. Τα κριτήρια εισόδου στην μελέτη ήταν τα ακόλουθα (**βλ. Παράρτημα Διάγραμμα 1**):

- ηλικία <18 ετών
- διάγνωση μυοκαρδιοπάθειας (σύμφωνα με τα κριτήρια και την κατάταξη της ESC) – μυοκαρδίτιδας (υπερηχογραφικά / ιστολογικά / ανοσοϊστοχημικά κριτήρια) [4,5].

Η επιστημονική επιτροπή και η επιτροπή βιοηθικής ενέκρινε την πραγματοποίηση της μελέτης, κρίνοντας μη απαραίτητη τη λήψη της γονικής συγκατάθεσης. Καμία εξέταση ή

θεραπευτική παρέμβαση δεν πραγματοποιήθηκε στους ασθενείς για το σκοπό της παρούσας μελέτης.

Η ταξινόμηση κατά Ross (*Πίνακας 15*) χρησιμοποιήθηκε για την συμπτωματική κατηγοριοποίηση των μικρότερων ηλικιακά ασθενών (βρέφη και μικρά νήπια), ενώ για τα μεγαλύτερα παιδιά και τους εφήβους χρησιμοποιήθηκε η κατάταξη κατά NYHA (*Πίνακας 16*) [64,258].

ΠΙΝΑΚΑΣ 15 Συμπτωματική ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας κατά Ross [258]

ΤΑΞΗ	ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ
I	Χωρίς συμπτώματα
II	Ήπια ταχύπνοια ή εφίδρωση κατά τη διάρκεια της σίτισης για τα βρέφη. Δύσπνοια προσπαθείας για τα μεγαλύτερα παιδιά
III	Αξιοσημείωτη ταχύπνοια ή εφίδρωση κατά τη σίτιση για τα βρέφη. Παράταση του χρόνου σίτισης με ανεπαρκή ανάπτυξη λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Αξιοσημείωτη δύσπνοια προσπαθείας για τα μεγαλύτερα παιδιά
IV	Συμπτώματα όπως ταχύπνοια, εισολκές, γογγυσμός ή εφίδρωση κατά την ανάπαυση

ΠΙΝΑΚΑΣ 16 Συμπτωματική ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA [64]

ΤΑΞΗ	ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ
I	Χωρίς περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν οδηγεί στην εμφάνιση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας
II	Ήπιος περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Ο ασθενής αισθάνεται άνετα κατά την ανάπαυση, η συνήθης όμως φυσική δραστηριότητα οδηγεί στην εμφάνιση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας
III	Σημαντικός περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Ο ασθενής αισθάνεται άνετα κατά την ανάπαυση, λιγότερη όμως από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα οδηγεί στην εμφάνιση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας
IV	Αδυναμία εκτέλεσης οποιουδήποτε βαθμού φυσικής δραστηριότητας χωρίς την εμφάνιση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας ή εμφάνιση συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας κατά την ανάπαυση

Το κλάσμα βράχυνσης της αριστερής κοιλίας (δείκτης της συσταλτικότητας της LV) υπολογίζεται ως ο λόγος (LVEDD-LVESD) / (LVEDD x 100). Υπερηχογράφημα καρδιάς στους παιδιατρικούς ασθενείς του ΩΚΚ γίνεται από καρδιολόγους με μεγάλη εμπειρία στη

διενέργειά του σε όλο το ηλικιακό φάσμα της παιδιατρικής (δηλ. από νεογνά ηλικίας ωρών έως και εφήβους ηλικίας 18 ετών).

Οι δείκτες Inotropic Score (IS – δείκτης ινότροπης υποστήριξης) και Vasoactive – Inotropic Score (VIS – δείκτης υποστήριξης με αγγειοδραστικά φάρμακα) έχουν αξιολογηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία ως προγνωστικά εργαλεία για παιδιατρικούς ασθενείς που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, αλλά και με σηψαιμία. Πρόκειται για δείκτες που αξιολογούν την ανάγκη της φαρμακευτικής υποστήριξης του κυκλοφορικού συστήματος με αγγειοδραστικά και υπολογίζονται ως εξής:

- $IS = [\text{ντοπαμίνη (}\mu\text{g/kg/min)}] + [\text{ντομπουταμίνη (}\mu\text{g/kg/min)}] + [100 \times \text{επινεφρίνη (}\mu\text{g/kg/min)}]$
- $VIS = [IS] + [10 \times \text{μλρινόνη (}\mu\text{g/kg/min)}] + [10,000 \times \text{βαζοπρεσσίνη (U/kg/min)}] + [100 \times \text{νορεπινεφρίνη (}\mu\text{g/kg/min)}]$

Οι δείκτες αυτοί έχουν συσχετιστεί με παρατεταμένη νοσηλεία στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), παρατεταμένο χρόνο μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, παρατεταμένο χρόνο επίτευξης αρνητικού ισοζυγίου υγρών, πτωχή έκβαση (θάνατος, καρδιακή ανακοπή, μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας, θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, νευρολογική βλάβη) [260-262].

2 Η διαχείριση των παιδιατρικών ασθενών με μυοκαρδίτιδα – μυοκαρδιοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια

2.1 Διενέργεια καρδιακού καθετηριασμού και βιοψίας μυοκαρδίου

Στο ΩΚΚ διενεργείται καρδιακός καθετηριασμός και βιοψία μυοκαρδίου σε όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς με υποψία μυοκαρδίτιδας, σύμφωνα με τα κριτήρια και τις συστάσεις της ESC [5], καθώς, επίσης, και σε όλους τους ασθενείς με κεραυνοβόλο καρδιακή ανεπάρκεια, νεοεμφανιζόμενη ανεξήγητη καρδιακή ανεπάρκεια ή ανεξήγητες αρρυθμίες [54-56]. Καθετηριασμός και βιοψία διενεργείται ακόμα και σε νεογνά ή μικρά βρέφη, με ιδιαίτερη προσοχή στην απεικόνιση της ανατομίας των στεφανιαίων αγγείων και τον αποκλεισμό δομικών ανωμαλιών [258].

Ο καρδιακός καθετηριασμός πραγματοποιείται με πρόσβαση από τα μηριαία αγγεία κατά κανόνα, τόσο στο αρτηριακό, όσο και στο φλεβικό σκέλος. Μετά την επίτευξη της

αγγειακής προσπέλασης και την εισαγωγή των κατάλληλων καθετήρων, πραγματοποιείται στεφανιογραφία για τον αποκλεισμό ανατομικών ανωμαλιών των στεφανιαίων αγγείων και προσδιορισμός των πιέσεων του κυκλοφορικού συστήματος (αορτή, αριστερή κοιλία, αριστερός κόλπος, πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών, πνευμονική αρτηρία, δεξιά κοιλία, δεξιός κόλπος). Ιστοτεμάχια μυοκαρδίου για ιστολογική εξέταση και διενέργεια PCR λαμβάνονται από τη δεξιά κοιλία. Η όλη διαδικασία πραγματοποιείται από καρδιολόγους με μεγάλη εμπειρία στη διενέργεια καθετηριασμών σε όλο το ηλικιακό φάσμα της παιδιατρικής.

2.2 Αντιμετώπιση παιδιατρικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη μυοκαρδίτιδας – μυοκαρδιοπάθειας

Η αντιμετώπιση των παιδιατρικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια στο ΩΚΚ γίνεται σύμφωνα με τις υπάρχουσες διεθνείς οδηγίες [64,65,258]. Η συνηθισμένη φαρμακευτική αγωγή για αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου I/II (κατά Ross – NYHA) και ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης περιλαμβάνει τη χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ, ανταγωνιστών αλδοστερόνης, β-αποκλειστών, διουρητικών, διγοξίνης (εξατομικευμένη αγωγή με μονοθεραπεία ή συνδυασμό των ανωτέρω φαρμακευτικών επιλογών ανάλογα με την κλινική συμπτωματολογία και τα υπερηχογραφικά ευρήματα). Ασθενείς με διαταραχές του ρυθμού αντιμετωπίζονται, επίσης, σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες (αντιαρρυθμικά φάρμακα; τοποθέτηση ICD) [87-90,258].

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III/IV αντιμετωπίζονται στην ΜΕΘ. Επιπροσθέτως των ανωτέρω θεραπευτικών επιλογών, στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια και χαμηλή καρδιακή παροχή – στοιχεία ανεπαρκούς περιφερικής οξυγόνωσης (μεταβολική – γαλακτική οξέωση, ολιγουρία, αδυναμία σίτισης – έμετοι – κοιλιακό άλγος, δύσπνοια, ScvO₂ <60-65%) χορηγούνται ενδοφλεβίως παράγοντες με θετική ινότροπη δράση. Για τους αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς προτιμάται ως πρώτη θεραπευτική επιλογή η χορήγηση μιλρινόνης (αναστολέας φωσφοδιεστεράσης τύπου III), με στόχο την βελτίωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, την ελάττωση του μεταφόρτιου της αριστερής κοιλίας, την ελάττωση των πιέσεων πλήρωσης των καρδιακών κοιλοτήτων και την αύξηση της καρδιακής παροχής, με το πλεονέκτημα της αποφυγής αρνητικής επίδρασης στην μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου. Η χορήγηση bolus δόσης πριν την έναρξη της συνεχούς έγχυσης αποφεύγεται στο ΩΚΚ καθώς έχει συσχετιστεί με την πρόκληση υπότασης, χωρίς να φαίνεται να υπερτερεί θεραπευτικά έναντι της συνεχούς έγχυσης χωρίς

προηγούμενη δόση bolus [258,259]. Η συνήθης χορηγούμενη δόση κυμαίνεται μεταξύ 0.3-0.75 mcg/kg/min και τιτλοποιείται αυξανόμενη έως την μέγιστη δυνατή (εμφάνιση υπότασης).

Εκτός της μιλρινόνης, η συμπαθητικομιμητική διέγερση μέσω χορήγησης εξωγενών κατεχολαμινών οδηγεί σε αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και της καρδιακής παροχής. Οι κατεχολαμίνες ντοπαμίνη και ντομπουταμίνη αποτελούν θεραπευτική επιλογή στην παιδιατρική ΜΕΘ του ΩΚΚ για τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια και στοιχεία πτωχής περιφερικής άρδευσης (σε συνδυασμό με τη χορήγηση μιλρινόνης). Προκειμένου να αποφευχθούν οι παρενέργειες των φαρμακευτικών αυτών παραγόντων (ταχυαρρυθμίες, αύξηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου, πρόκληση διαστολικής δυσλειτουργίας) [217], η συνήθης πρακτική είναι ο προοδευτικός απογαλακτισμός από τους κατεχολαμινεργικούς παράγοντες μετά την σταθεροποίηση του ασθενούς, εφόσον το επιτρέπει η κλινική του κατάσταση. Οι κατεχολαμινεργικοί παράγοντες αδρεναλίνη (επινεφρίνη) και νοραδρεναλίνη (νορεπινεφρίνη) χρησιμοποιούνται στην παιδιατρική ΜΕΘ για ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια (υπόταση) όταν τα προηγούμενα μέτρα έχουν αποτύχει να αποκαταστήσουν την αιμοδυναμική σταθερότητα και την επαρκή περιφερική άρδευση.

Εκτός από τις ανωτέρω θεραπευτικές παρεμβάσεις, για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ιδιαίτερα για εκείνους που κρίνεται απαραίτητο να νοσηλευτούν στην παιδιατρική ΜΕΘ) εφαρμόζονται επιπλέον υποστηρικτικά μέτρα με κριτήριο την επαρκή ισορροπία μεταξύ συστηματικής προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου, προκειμένου να διατηρηθεί η αερόβια κυτταρική αναπνοή και να αποφευχθεί η ανάπτυξη γαλακτικής οξέωσης. Τέτοια μέτρα (μεταξύ άλλων) αποτελούν:

- η χορήγηση οξυγόνου (π.χ. για ασθενείς με υποξαιμία, συνοδό αναπνευστική νόσο, δύσπνοια – αναπνευστική δυσχέρεια)
- η διασωλήνωση και η εφαρμογή μηχανικού αερισμού θετικής πίεσης υπό καταστολή (π.χ. σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, αυξημένο έργο αναπνοής και στοιχεία πτωχής περιφερικής αιμάτωσης)
- η χορήγηση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (π.χ. για ασθενείς με υψηλή αρτηριοφλεβική διαφορά κορεσμού αιμοσφαιρίνης ή γαλακτική οξέωση με στόχο την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων αιμοσφαιρίνης και περιεκτικότητας οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα ~20-22 ml οξυγόνου / 100 ml αίμα)

- η προσεκτική χορήγηση κρυσταλλοειδών ή κολλοειδών για την αύξηση της καρδιακής παροχής (χορηγούνται κλασματικά 5 ml/kg ισότονα υγρά με συνεχή καταγραφή της κεντρικής φλεβικής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας, της αρτηριακής πίεσης και της υπερηχογραφικής διακύμανσης της διαμέτρου της κάτω κοίλης φλέβας σε διασωληνωμένους ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό θετικής πίεσης προκειμένου να εκτιμηθεί η ανταπόκρισή τους στη χορήγηση υγρών)

Μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας με ECMO για τους παιδιατρικούς ασθενείς στο ΩΚΚ εφαρμόζεται σε περιπτώσεις οξείας – κεραυνοβόλου νόσου (καρδιογενής καταπληξία με σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία), που οφείλεται σε δυνητικά αναστρέψιμη αιτία και δεν ανταποκρίνεται στα θεραπευτικά μέτρα που αναφέρονται ανωτέρω. Τέτοια παραδείγματα (μεταξύ άλλων) αποτελούν ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια λόγω οξείας μυοκαρδίτιδας ή ανθεκτικών στη φαρμακευτική αγωγή αρρυθμιών [84-86,258]. Μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας με VAD παρέχεται στους ασθενείς με τελικού σταδίου μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια με τελικό προορισμό την μεταμόσχευση καρδιάς. Συσκευές VAD γενικά τοποθετούνται σε παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος σώματος >40 kg και σωματοδομή κατάλληλη ώστε να δεχθούν πιθανό μόσχευμα ενηλίκου. Σε μικρότερα παιδιά δεν πραγματοποιούνται μεταμοσχεύσεις καρδιάς στην Ελλάδα. Ως εκ τούτου, οι μικρότεροι ασθενείς που χρήζουν μεταμόσχευσης μεταφέρονται σε αντίστοιχα κέντρα του εξωτερικού (η μεταφορά γίνεται ακόμα και για ασθενείς με υποστήριξη ECMO).

2.3 Η χορήγηση λεβοσιμενδάνης στους παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη μυοκαρδίτιδας – μυοκαρδιοπάθειας

Το βασικό κριτήριο για την χορήγηση λεβοσιμενδάνης σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια στο ΩΚΚ αποτελεί η αποτυχία σταθεροποίησης του ασθενούς παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής αγωγής καρδιακής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων και των ενδοφλεβίων κλασικών ινότροπων φαρμάκων (κατεχολαμίνες, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης III). Η αποτυχία σταθεροποίησης αφορά παραμέτρους κλινικές (π.χ. σημεία πτώχης περιφερικής αιμάτωσης), υπερηχογραφικές (π.χ. πτώχ ή βελτίωση ή επιδείνωση κλάσματος βράχυνσης ή εξώθησης, διάταση κοιλοτήτων καρδιάς μη ανταποκρινόμενη στην φαρμακευτική αγωγή, σημαντική ανεπάρκεια κολποκοιλιακών βαλβίδων) ή εργαστηριακές (αποτυχία ελάττωσης του pro-BNP παρά τη χορηγούμενη αγωγή).

Για την χορήγηση λεβοσιμενδάνης απαιτείται η λήψη συγκατάθεσης από τον γονέα – κηδεμόνα του ασθενούς. Η χορήγηση της πρώτης δόσης γίνεται πάντα στη ΜΕΘ. Όλοι οι ασθενείς προ της πρώτης 24ωρης δόσης λαμβάνουν δόση φόρτισης 6-24 mcg/kg (σε 10 min), εκτός από τις περιπτώσεις ασθενών με υπόταση, οπότε και η δόση φόρτισης παραλείπεται. Ακολούθως, λαμβάνουν 24ωρη έγχυση λεβοσιμενδάνης με δόση 0.05-0.2 mcg/kg/min, η οποία επαναλαμβάνεται ανά 2-4 εβδομάδες [223]. Η ακριβής δοσολογία και το μεσοδιάστημα των εγχύσεων αποφασίζεται από τους θεράποντες παιδοκαρδιολόγους, λαμβάνοντας υπόψιν κλινικές, υπερηχογραφικές και βιοχημικές (pro-BNP) παραμέτρους.

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν λεβοσιμενδάνη στη ΜΕΘ υπάρχει συνεχής καταγραφή της καρδιακής συχνότητας και του καρδιακού ρυθμού με ΗΚΓ 3 απαγωγών, καθώς και της αρτηριακής πίεσης με ενδοαρτηριακό καθετήρα. Παράλληλα, διενεργείται υπερηχοκαρδιογράφημα και προσδιορίζονται τα επίπεδα του pro-BNP <24 ώρες προ της έγχυσης και εντός 24ώρου μετά την έγχυση.

3 Στατιστική ανάλυση

Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS v.20. Τα ποιοτικά δεδομένα παρουσιάζονται με απόλυτη και σχετική συχνότητα (%), ενώ τα ποσοτικά με μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσο και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range – IQR). Ο έλεγχος της κανονικότητας των ποσοτικών δεδομένων πραγματοποιήθηκε γραφικά με ιστογράμματα.

Ο έλεγχος ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ της έκβασης και των παραγόντων κινδύνου πραγματοποιήθηκε με τους ελέγχους X^2 ανεξαρτησίας (ή Fischer's exact test όπου αυτό κρίθηκε απαραίτητο) και Mann-Whitney. Για τον έλεγχο της μεταβολής των μετρήσεων πριν και μετά την χορήγηση λεβοσιμενδάνης καθώς και μεταξύ της εισόδου και εξόδου των ασθενών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Wilcoxon-sign rank test.

Λογαριθμιστική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για την εκτίμηση της επίδρασης ορισμένων παραγόντων στην πιθανότητα εμφάνισης δυσμενής έκβασης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με Odds Ratio (OR) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $\alpha=5\%$.

C. Αποτελέσματα

1 Χαρακτηριστικά ασθενών – Περιγραφή δείγματος

Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 75 ασθενείς, οι οποίοι και πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου (βλ. παράρτημα διάγραμμα 1). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης παρουσιάζονται ακολούθως στους Πίνακες 17-22.

ΠΙΝΑΚΑΣ 17 Περιγραφή του προφίλ του παιδιατρικού ασθενούς με μυοκαρδιοπάθεια-μυοκαρδίτιδα (N=75) (Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά)

Χαρακτηριστικά ασθενών	N (%)
Φύλο	
Άρρεν	44(58,7%)
Θήλυ	31(41,3%)
Ηλικία (έτη)	
0-1	14(18,7%)
1-5	22(29,3%)
5-12	20(26,7%)
12-18	19(25,3%)
Νοσοκομείο παραπομπής	
Επαρχία	35(50,7%)
Παίδων	20(29,0%)
Αθήνα	10(14,5%)
ΩΚΚ	3(4,3%)
Εξωτερικό	1(1,4%)
Οικογενειακό ιστορικό μυοκαρδιοπάθειας	
Όχι	69(94,5%)
Ναι	4(5,5%)
NYHA (ηλικία ≥ 5 ετών)	
I	12(34,3%)
II	2(5,7%)
III	10(28,6%)
IV	11(31,4%)
ROSS (ηλικία < 5 ετών)	
I	4(11,8%)
II	2(5,9%)
III	14(41,2%)
IV	14(41,2%)
NYHA-ROSS (σύνολο)	
I	16(23,2%)
II	4(5,8%)
III	24(34,8%)
IV	25(36,2%)

Οι ταξινομήσεις κατά NYHA και Ross χρησιμοποιούνται για την συμπτωματική κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με την ηλικία (βλ. πίνακες 15 και 16 παρ. B1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 18 Περιγραφή του προφίλ του παιδιατρικού ασθενούς με μυοκαρδιοπάθεια-μυοκαρδίτιδα (N=75) (Διαγνωστικά χαρακτηριστικά και ευρήματα από τη βιοψία μυοκαρδίου)

Χαρακτηριστικά ασθενών	N(%)
Διάγνωση	
DCM	56(74,7%)
HCM	5(6,7%)
AC	2(2,7%)
RCM	3(4,0%)
Οξεία μυοκαρδίτιδα	9(12,0%)
Χρόνια μυοκαρδίτιδα (ασθενείς με DCM)	
Όχι	25(44,6%)
Ναι	31(55,4%)
Θετική PCR μυοκαρδίου	
Όχι	42(59,2%)
Ναι	29(40,8%)
Θετική PCR μυοκαρδίου (ασθενείς με χρόνια ή οξεία μυοκαρδίτιδα)	
Όχι	11(27,5%)
Ναι	29(72,5%)
Βιοψία	
Χωρίς ιδιαίτερη παθολογία	13(17,8%)
Λεμφοκυτταρική διήθηση	3(4,1%)
Ίνωση	3(4,1%)
Νέκρωση (ενεργός μυοκαρδίτιδα)	3(4,1%)
Υπερτροφία	18(24,7%)
Ίνωση – Υπερτροφία	17(23,3%)
Ίνωση – Υπερτροφία – Διήθηση	3(4,1%)
Αποδρομή μυοκαρδίτιδας	10(13,7%)
Λιποκύτταρα (συμβατή με ARVC)	1(1,4%)
Δεν έγινε	2(2,7%)
Ίνωση	
Όχι	48(67,6%)
Ναι	23(32,4%)

DCM = διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, HCM = υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ARVC/AC = αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια, RCM = περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, PCR = αντίδραση αλυσωτής πολυμεράσης

Δεν πραγματοποιήθηκε βιοψία μυοκαρδίου σε 2 ασθενείς λόγω βαρύτατης κλινικής εικόνας (καρδιογενής καταπληξία). Και οι 2 ασθενείς κατέληξαν.

Η θετική PCR μυοκαρδίου στον πληθυσμό μελέτης περιελάμβανε ερπητοϊούς (HSV1/2; HHV6/7/8; CMV; EBV), εντεροϊούς, γλαμύδια, παρβοϊό B19 και αδενοϊό. 9/29 ασθενείς παρουσίασαν μικτή λοίμωξη (≥ 2 μικροοργανισμούς). Σημειώνεται πως στο κέντρο μας δεν γίνεται εκτίμηση του ενεργού πολλαπλασιασμού των ιών (π.χ. του παρβοϊού B19), γεγονός που δεν μας δίνει τη δυνατότητα να ανιχνεύσουμε περιπτώσεις ‘innocent bystanders’ (περιπτώσεις δηλαδή όπου ο ιός λαθροβεί στο μυοκάρδιο από παλαιά λοίμωξη και ανιχνεύεται στην PCR χωρίς όμως να αποτελεί το αίτιο της νόσου).

ΠΙΝΑΚΑΣ 19 Περιγραφή του προφίλ του παιδιατρικού ασθενούς με μυοκαρδιοπάθεια-μυοκαρδίτιδα (N=75) (Στοιχεία έκβασης των ασθενών)

Χαρακτηριστικά ασθενών	N(%)
Έκβαση	
Ίαση	19(25,3%)
Βελτίωση	17(22,7%)
Στάσιμη	8(10,7%)
Επιδείνωση	4(5,3%)
Μεταμόσχευση	3(4,0%)
Θάνατος	18(24,0%)
Απώλεια follow up	6(8,0%)
Δυσμενής Έκβαση	
Όχι	44(63,8%)
Ναι	25(36,2%)
Θάνατος	
Όχι	51(73,9%)
Ναι	18(26,1%)
Παραπομπή για μεταμόσχευση	
Όχι	58(84,1%)
Ναι	11(15,9%)
Μεταμόσχευση	
Όχι	64(92,8%)
Ναι	5(7,2%)
	Median (IQR)
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (ημέρες) (n=43)	10(5.7-23.5)
Διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (ασθενείς που νοσηλεύθηκαν ΜΕΘ n=43)	31(19-89)
Διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (ημέρες) (σύνολο των ασθενών n=69)	17(7-43)
Διάρκεια παρακολούθησης ασθενών (μήνες)	24.1(8.3-85.9)

Για τον χαρακτηρισμό της έκβασης των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν κριτήρια κλινικά (π.χ. συμπτωματολογία, ανάγκη για χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής; αποτελέσματα δοκιμασίας κόπωσης), υπερηχογραφικά (π.χ. κλάσμα βράχυνσης – εξώθησης; ανεπάρκεια κολποκοιλιακών βαλβίδων) και βιοχημικά (επίπεδα pro-BNP). Επίσης αξιολογήθηκε η ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας (με VAD) και παραπομπής προς μεταμόσχευση καρδιάς. Στην κατηγορία έκβασης ‘επιδείνωση’ συμπεριλαμβάνονται και οι ασθενείς με ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας, καθώς και εκείνοι εντός λίστας μεταμόσχευσης.

Η ‘δυσμενής έκβαση’ περιλαμβάνει αθροιστικά τους ασθενείς με επιδείνωση, εκείνους που μεταμοσχεύθηκαν και εκείνους που απεβίωσαν.

Η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο αναφέρεται στην πρώτη νοσηλεία του κάθε ασθενούς στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο. Δεν συνυπολογίζονται νοσηλείες πριν τη διακομιδή στο κέντρο μας (εάν πρόκειται για παραπομπή από άλλο νοσοκομείο) ή μετά από παραπομπή και μεταφορά από το νοσοκομείο μας προς κάποιο μεταμοσχευτικό κέντρο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 20 Περιγραφή του προφίλ του παιδιατρικού ασθενούς με μυοκαρδιοπάθεια-μυοκαρδίτιδα (N=75) (Στοιχεία έκβασης των ασθενών ανά διαγνωστική κατηγορία)

	DCM N(%)	HCM N(%)	AC N(%)	RCM N(%)	Οξεία Μυοκαρδίτιδα N(%)
Θετική PCR μυοκαρδίου					
Όχι	27(51,9%)	5(100,0%)	2(100,0%)	3(100,0%)	5(55,6%)
Ναι	25(48,1%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	4(44,4%)
Έκβαση					
Ίαση	14(25,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	5(55,6%)
Βελτίωση	13(23,2%)	1(20,0%)	1(50,0%)	0(0,0%)	2(22,2%)
Στάσιμη	6(10,7%)	1(20,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Επιδείνωση	3(5,4%)	1(20,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)
Μεταμόσχευση	2(3,6%)	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(11,1%)
Θάνατος	15(26,8%)	1(20,0%)	0(0,0%)	1(33,3%)	1(11,1%)
Απώλεια follow up	3(5,4%)	1(20,0%)	1(50,0%)	2(66,7%)	0(0,0%)
Θάνατος					
Όχι	38(71,7%)	3(75,0%)	1(100,0%)	0(0,0%)	8(88,9%)
Ναι	15(28,3%)	1(25,0%)	0(0,0%)	1(100,0%)	1(11,1%)
Παραπομπή για μεταμόσχευση					
Όχι	44(83,0%)	4(100,0%)	1(100,0%)	0(0,0%)	8(88,9%)
Ναι	9(17,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(100,0%)	1(11,1%)
Μεταμόσχευση					
Όχι	50(94,3%)	4(100,0%)	1(100,0%)	0(0,0%)	8(88,9%)
Ναι	3(5,7%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(100,0%)	1(11,1%)
Ίνωση					
Όχι	34(64,2%)	4(80,0%)	1(50,0%)	3(100,0%)	6(75,0%)
Ναι	19(35,8%)	1(20,0%)	1(50,0%)	0(0,0%)	2(25,0%)

DCM = διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, HCM = υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, AC = αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια, RCM = περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια

ΠΙΝΑΚΑΣ 21 Περιγραφή του προφίλ του παιδιατρικού ασθενούς με μυοκαρδιοπάθεια-μυοκαρδίτιδα (N=75) (Στοιχεία σχετικά με την αντιμετώπιση – πορεία – έκβαση των ασθενών)

	N(%)
Μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας	8(10,7%)
Περικαρδιακό υγρό	7(9,3%)
Ενδοκαρδιακός Θρόμβος	4(5,3%)
Άλλη θεραπεία	
τελμπιβουδίνη	6(8%)
ασυκλοβίρη	2(2,7%)
αντιβιοτικά	5(6,7%)
αντιβιοτικά και ασυκλοβίρη	1(1,3%)
γανσυκλοβίρη	5(6,7%)
ριμπαβιρίνη	1(1,3%)
Τοποθέτηση Hickman	15(23,4%)
Διασωληνωμένος ασθενής κατά την άφιξη	
Όχι	64(94,1%)
Ναι	4(5,9%)
Νοσηλεία ΜΕΘ	
Όχι	29(40,3%)
Ναι	43(59,7%)
Διασωλήνωση ΜΕΘ κατά την πρώτη νοσηλεία	
Όχι	51(68,9%)
Ναι	23(31,1%)
Ινότροπα κατά την άφιξη	
Όχι	49(72,1%)
Ναι	19(27,9%)
Ινότροπα ΜΕΘ	
Όχι	14(34,1%)
Ναι	27(65,9%)
Συννοσηρότητα	
Όχι	62(84,9%)
Ναι	11(15,1%)

H μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας αναφέρεται στη χρήση ECMO / VAD / ενδοαορτικής αντλίας.

H χορήγηση αντιϊκών και αντιβιοτικών χορηγείται στο ΩΚΚ κατευθυνόμενα και με βάση τα αποτελέσματα της PCR μυοκαρδίου. Στεροειδή χορηγούνται εξατομικευμένα μόνο σε περίπτωση φλεγμονώδους (κυρίως λεμφοκυτταρικής ή σπανιότερα άλλης μορφής) μυοκαρδίτιδας, αφού πρώτα έχει αποκλειστεί η λοιμώδης νόσος. Συνολικά 4 ασθενείς έλαβαν στεροειδή. Ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη γενικά χορηγείται στους παιδιατρικούς ασθενείς με (πιθανή) μυοκαρδίτιδα. Συνολικά 21 ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη. PCR μυοκαρδίου γίνεται από το 2007. 4 ασθενείς με θετική PCR για παρβοϊό B19 δεν έλαβαν τελμπιβουδίνη, ενώ αντίστοιχα 6 ασθενείς με θετική PCR για παρβοϊό έλαβαν.

H νοσηλεία και η διασωλήνωση στη ΜΕΘ αφορούν στην πρώτη νοσηλεία κάθε ασθενούς μόνο (δεν έχουν εξεταστεί πολλαπλές εισαγωγές – νοσηλείες). Δεν συμπεριλαμβάνονται εκλεκτικές διασωληνώσεις για διαγνωστικές ή άλλες πράξεις (π.χ. στα πλαίσια καθετηριασμού και βιοψίας; τοποθέτησης Hickman, κ.ά.).

6 ασθενείς παρουσίασαν μη φλεβοκομβικό ρυθμό κατά την εισαγωγή τους [κολπική μαρμαρυγή (n=1), κομβικός ρυθμός (n=1), πλήρης κολποκοιλιακός αποκλεισμός (n=1), κολπικός πτερυγισμός με ποικίλη κοιλιακή ανταπόκριση (n=1), εναλλαγή βραδυκαρδίας με κοιλιακή ταχυκαρδία (n=1), υπερκοιλιακή ταχυκαρδία (n=1)]. 10 ασθενείς παρουσίασαν αρρυθμία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους [πολυεστιακή

κολπική ταχυκαρδία (n=1), κοιλιακή ταχυκαρδία (n=4), κοιλιακή μαρμαρυγή (n=1), υπερκοιλιακή ταχυκαρδία (n=2), έκτοπες κοιλιακές συστολές (n=2)]. 3 ασθενείς χρειάστηκαν θερμοκαυτηριασμό με ραδιοσυχνότητα για την κατάλυση έκτοπων κέντρων – εστιών επανεισόδου (αυτοί με πολυεστιακή κολπική ταχυκαρδία, SVT), ενώ σε 7 ασθενείς τοποθετήθηκε βηματοδότης – απινιδωτής (σε αυτούς με SVT, VT, VF).

Η συννοσηρότητα των ασθενών του μελετώμενου πληθυσμού αφορούσε σε: ιστορικό μυοκαρδίτιδας κατά το παρελθόν (n=1), σύνδρομο Danon (και WPW) (n=1), ιστορικό νευροβλαστώματος / χημειοθεραπείας (n=1), ιστορικό σαρκώματος / ακτινοβολίας χημειοθεραπείας (n=1), ιστορικό νόσου του Hodgkin / ακτινοβολίας / χημειοθεραπείας (n=1), νόσο του Crohn (n=1), μυοϊνδιακή μυοπάθεια (n=1), ανοιχτό βοτάλειο πόρο (n=1), ινοελάστωση (n=1), ενδομήτρια λοίμωξη (n=1) και αταξία Friedreich (n=1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 22 Περιγραφή ποσοτικών χαρακτηριστικών πληθυσμού

	N	Mean (SD)	Median (IQR)	p-value
Διάρκεια follow up (μήνες)	75	45,8(46,6)	24,1(8,3-85,9)	
LOS (ICU) (μέρες)	43	23,4(36,4)	10(5,7-23,5)	
LOS (ICU.HOSPITAL) (μέρες)	43	51,1(42,2)	31(19-89)	
LOS (HOSPITAL) (μέρες)	69	33,6(39,6)	17(7-43)	
LVEDP (mm Hg)	72	17,4(7,4)	16,5(12-22)	
FS (%)	74	19,1(9,8)	17,5(11-25)	
ηλικία (έτη)	75	6,9(5,4)	5,5(1,6-12,2)	
Τροπονίνη I (εισόδου) (ng/ml)	8	769,6(1412,4)	14,235(0,715-1425,485)	0.028
Τροπονίνη I (εξόδου) (ng/ml)	6	0,3(0,3)	0,055(0,03-0,66)	
proBNP (εισόδου) (pg/ml)	26	12271,0(11537,0)	9248,5(2728-16729)	0.011
proBNP (εξόδου) (pg/ml)	21	5487,6(8750,9)	2616(632-4963)	
CK (mIU/ml)	8	853,9(1360,3)	199,5(87,5-1257,5)	
CKMB (ng/ml)	8	33,3(47,2)	10,9(3,15-57,4)	
Hb (g/dl)	67	11,8(1,7)	11,9(10,9-12,7)	
Ht (%)	67	36,1(5,1)	35,8(33,2-38,9)	
WBC	67	9949,3(3690,4)	10100(7400-12200)	
Ουρία (mg/dl)	67	31,9(12,4)	32(23-38)	
Κρεατινίνη (mg/dl)	67	0,5(0,3)	0,5(0,34-0,7)	
CRP (mg/l)	67	15,6(44,3)	1,6(0,7-7,9)	
Καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/λεπτό)	36	126,7(30,1)	127,5(112,5-142,5)	
0-1 ετών	9	136,7(38,1)	140(120-160)	
1-5 ετών	10	138,0(19,3)	137,5(120-150)	
5-12 ετών	10	128,5(20,6)	132,5(110-140)	
12-18 ετών	7	95,0(24,7)	90(75-115)	
Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	37	97,0(10,2)	100(90-105)	
0-1 ετών	9	92,2(10,6)	95(85-100)	
1-5 ετών	10	95,5(11,7)	95(90-105)	
5-12 ετών	10	97,0(7,9)	97,5(95-100)	
12-18 ετών	8	104,4(7,8)	105(97,5-110)	
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	37	57,0(10,2)	57(50-65)	
0-1	9	54,4(8,1)	55(50-60)	
1-5	10	54,0(12,4)	57,5(45-60)	
5-12	10	58,4(11,0)	57(50-65)	
12-18	8	61,9(7,0)	60(55-70)	
Μέση αρτηριακή πίεση (mm Hg)	37	73,1(10,9)	75(65-80)	
0-1	9	68,6(10,0)	65(60-80)	
1-5	10	71,3(12,2)	74(60-77)	
5-12	10	74,0(11,9)	74(65-75)	
12-18	8	79,4(6,8)	77,5(75-85)	
Γαλακτικό οξύ (mmol/L)	30	1,4(1,1)	1,045(0,8-1,5)	
Διούρηση (ml/kg/hr)	34	3,2(2,2)	2,4(1,5-4,3)	
Inotropic Score (IS)	26	10,2(7,6)	8(5-13,5)	
Vasoactive Inotropic Score (VIS)	26	15,3(8,8)	12,75(10-20)	

LOS (ICU) = διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, LOS (HOSPITAL) = διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, LOS (ICU.HOSPITAL) = διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο για τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ, LVEDP = τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας, FS = κλάσμα βράχυνσης, BNP = νατριουρητικό πεπτιδιο τύπου Β, CK = κρεατινοφωσφοκινάση, CKMB = κρεατινοφωσφοκινάση MB, Hb = αιμοσφαιρίνη, Ht =

αιματοκρίτης, WBC = λευκά αιμοσφαίρια, CRP = C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, IS = δείκτης ινότροπης υποστήριξης, VIS = δείκτης υποστήριξης με αγγειοδραστικά φάρμακα

Οι αναφερόμενες τιμές ουρίας, κρεατινίνης, CK, CKMB, Hb, Ht, WBC, CRP, τροπονίνης I (εισόδου), pro-BNP (εισόδου) αφορούν εργαστηριακά ευρήματα από δειγματοληψία κατά την εισαγωγή των ασθενών στο ΩΚΚ (πρώτη νοσηλεία σε παιδοκαρδιολογική κλινική ή ΜΕΘ). Οι τιμές τροπονίνης I, CK και CKMB αφορούν μόνο ασθενείς με διάγνωση οξείας μυοκαρδίτιδας. Επίπεδα pro-BNP προσδιορίζονται στο ΩΚΚ για τα παιδιά μετά το 2012. Οι αναφερόμενες τιμές γαλακτικού οξέος αφορούν εργαστηριακά ευρήματα από δειγματοληψία κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ (πρώτη νοσηλεία). Οι αναφερόμενες τιμές εξόδου για την τροπονίνη I και το pro-BNP αφορούν ευρήματα από την τελευταία δειγματοληψία των ασθενών στη διάρκεια της παρακολούθησής τους ανεξαρτήτως έκβασης.

Οι αναφερόμενες τιμές των αιμοδυναμικών παραμέτρων (καρδιακή συχνότητα, συστολική – μέση – διαστολική αρτηριακή πίεση) καθώς και της διούρησης αφορούν μετρήσεις κατά την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ (πρώτη νοσηλεία). Οι δείκτες IS και VIS αναφέρονται στην μέγιστη φαρμακολογική υποστήριξη που χρειάστηκε ο ασθενής για τη σταθεροποίησή του κατά τη διάρκεια της πρώτης του νοσηλείας στην ΜΕΘ.

Η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο αναφέρεται στην πρώτη νοσηλεία του κάθε ασθενούς στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο. Δεν συνυπολογίζονται νοσηλείες πριν τη διακομιδή στο κέντρο μας (εάν πρόκειται για παραπομπή από άλλο νοσοκομείο) ή μετά από παραπομπή και μεταφορά από το νοσοκομείο μας προς κάποιο μεταμοσχευτικό κέντρο.

Στατιστικώς σημαντική σχέση παρατηρήθηκε μεταξύ της τροπονίνης I εισόδου – εξόδου ($p=0,028$) καθώς και μεταξύ του pro-BNP εισόδου – εξόδου ($p=0.011$). Κατά την έξοδο των ασθενών παρατηρήθηκαν χαμηλότερες τιμές τροπονίνης και BNP.

2 Αναγνώριση παραγόντων κινδύνου (Πίνακες 23α – 27)

ΠΙΝΑΚΑΣ 23α Παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση (επιδείνωση, παραπομπή προς μεταμόσχευση, θάνατος)

	Δυσμενής Έκβαση		p-value
	Όχι N(%)	Ναι N(%)	
Ηλικία			0,124
<1	9(69,2%)	4(30,8%)	
1-5	12(63,2%)	7(36,8%)	
5-12	9(45,0%)	11(55,0%)	
12-18	14(82,4%)	3(17,6%)	
Φύλο			0,282
Άρρεν	27(69,2%)	12(30,8%)	
Θήλυ	17(56,7%)	13(43,3%)	
Διάγνωση			0,758
DCM	33(62,3%)	20(37,7%)	
HCM	2(50,0%)	2(50,0%)	
AC	1(100,0%)	0(0,0%)	
RCM	1(50,0%)	1(50,0%)	
Οξεία μυοκαρδίτιδα	7(77,8%)	2(22,2%)	
Θετική PCR μυοκαρδίου			0,030
Όχι	21(56,8%)	16(43,2%)	
Ναι	23(82,1%)	5(17,9%)	
Μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας			0,015
Όχι	42(68,9%)	19(31,1%)	
Ναι	2(25,0%)	6(75,0%)	
Ίνωση			0,048
Όχι	32(72,7%)	12(27,3%)	
Ναι	10(47,6%)	11(52,4%)	
Νοσηλεία ΜΕΘ			0,278
Όχι	18(75,0%)	6(25,0%)	
Ναι	26(61,9%)	16(38,1%)	
Διασωλήνωση ΜΕΘ κατά την πρώτη νοσηλεία			0,001
Όχι	36(78,3%)	10(21,7%)	
Ναι	8(34,8%)	15(65,2%)	
Ινότροπα ΜΕΘ			0,130
Όχι	10(76,9%)	3(23,1%)	
Ναι	14(51,9%)	13(48,1%)	
Συννοσηρότητα			0,466
Όχι	37(66,1%)	19(33,9%)	
Ναι	6(54,5%)	5(45,5%)	
Διασωληνωμένος ασθενής κατά την άφιξη			0,481
Όχι	39(67,2%)	19(32,8%)	
Ναι	2(50,0%)	2(50,0%)	
Ινότροπα κατά την άφιξη			0,136
Όχι	31(72,1%)	12(27,9%)	
Ναι	10(52,6%)	9(47,4%)	
Χορήγηση λεβοσιμενδάνης			0,304
Όχι	32(71,1%)	13(28,9%)	
Ναι	11(57,9%)	8(42,1%)	

DCM = διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, HCM = υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ARVC/AC = αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια, RCM = περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, PCR = αντίδραση αλυσωτής πολυμεράσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 23β Παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση (επιδείνωση, παραπομπή προς μεταμόσχευση, θάνατος)

	Δυσμενής Έκβαση		p-value
	Όχι N(%)	Ναι N(%)	
NYHA (ηλικία ≥ 5)			0,127
I-II	10(83,3%)	2(16,7%)	
III	5(50,0%)	5(50,0%)	
IV	5(45,5%)	6(54,5%)	
ROSS (ηλικία < 5)			0,286
I-II	4(100,0%)	0(0,0%)	
III	7(58,3%)	5(41,7%)	
IV	10(71,4%)	4(28,6%)	
NYHA-ROSS (σύνολο)			0,086
I-II	14(87,5%)	2(12,5%)	
III	12(54,5%)	10(45,5%)	
IV	15(60,0%)	10(40,0%)	

Οι παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με δυσμενή έκβαση (πίνακες 23α και 23β) είναι οι ακόλουθοι:

- Η θετική PCR μυοκαρδίου (p=0.030): Οι ασθενείς που δεν είχαν θετική PCR είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό δυσμενή έκβαση (43,2%) σε σχέση με αυτούς που είχαν θετική (17,9%)
- Η χρήση μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας (ECMO / VAD / ενδοαορτική αντλία) (p=0.015): Οι ασθενείς με ECMO / VAD / Αντλία είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό δυσμενή έκβαση (75%) σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν (31,1%)
- Η ίνωση (p=0.048): Οι ασθενείς με ίνωση είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό δυσμενή έκβαση (52,4%) σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν (27,3%)
- Η διασωλήνωση στην ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της πρώτης νοσηλείας (p=0.001): Οι ασθενείς που διασωληνώθηκαν στη ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της πρώτης τους νοσηλείας είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό δυσμενή έκβαση (65,2%) σε σχέση με αυτούς που δεν διασωληνώθηκαν (21,7%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 24 Ποσοτικοί παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση (επιδείνωση, παραπομπή προς μεταμόσχευση, θάνατος)

	Δυσμενής Έκβαση				
	N	Όχι Median (IQR)	N	Ναι Median (IQR)	p-value
LOS (ICU) (μέρες)	26	9(6-19)	15	14(7-100)	0,107
LOS (ICU.HOSPITAL) (μέρες)	26	31(19-76)	15	46(19-121)	0,357
LOS (HOSPITAL) (μέρες)	43	17(6-32)	20	23(11-76)	0,188
LVEDP (mm Hg)	42	16(12-20)	24	20(13,5-25,5)	0,040
FS (%)	43	19(13-27)	25	14(10-19)	0,053
Τροπονίνη I (εισόδου) (ng/ml)	6	13,5(0,27-2823)	2	15,3(2,63-27,97)	-
Τροπονίνη I (εξόδου) (ng/ml)	5	0,04(0,03-0,07)	1	0,66(0,66-0,66)	-
proBNP (εισόδου) (pg/ml)	16	12680(2026-28033,5)	9	9206(5735-11097)	0,760
proBNP (εξόδου) (pg/ml)	13	822(396-2616)	8	7761,5(3893,5-18594,5)	0,001
Διαφορά BNP (εξόδου – εισόδου)	12	-15928[(-32816) – (-1734)]	8	-117[(-1919) – 7417]	0,005
Inotropic Score (IS)	14	9(5-12,4)	12	6,5(5-14,25)	0,560
Vasoactive Inotropic Score (VIS)	14	14(12-17)	12	10(9-20,5)	0,322
Γαλακτικό οξύ (mmol/L)	20	1,045(0,75-1,4)	9	1(0,8-1,7)	0,729
Διούρηση (ml/kg/hr)	22	2,4(1,3-4,3)	11	2,1(1,7-6)	0,807

LOS (ICU) = διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, LOS (HOSPITAL) = διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, LOS (ICU.HOSPITAL) = διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο για τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ, LVEDP = τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας, FS = κλάσμα βράχυνσης, BNP = νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β, IS = δείκτης ινότροπης υποστήριξης, VIS = δείκτης υποστήριξης με αγγειοδραστικά φάρμακα

Οι ποσοτικοί παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με δυσμενή έκβαση (πίνακας 24) είναι οι ακόλουθοι:

- Η LVEDP (p=0,040): Οι ασθενείς με δυσμενή έκβαση είχαν υψηλότερη LVEDP
- Το FS (p=0.053): Οι ασθενείς με δυσμενή έκβαση είχαν (οριακά) χαμηλότερο FS (κλάσμα βράχυνσης)
- Το proBNP (εξόδου) (p=0,001): Οι ασθενείς με δυσμενή έκβαση είχαν υψηλότερο proBNP (εξόδου)
- Η διαφορά BNP εξόδου-εισόδου (p=0,005): Οι ασθενείς με δυσμενή έκβαση είχαν μικρότερη πτώση pro-BNP κατά την έξοδο

ΠΙΝΑΚΑΣ 25 Εκτίμηση της επίδρασης των παραγόντων στην δυσμενή έκβαση

	OR (95% ΔΕ)	p-value
LVEDP	1.08(1.01-1.16)	0.039
proBNP (εξόδου)	1.001(1-1.002)	0.042

LVEDP = τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας, BNP = νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β

Αδρή λογαριθμική παλινδρόμηση πραγματοποιήθηκε για την εκτίμηση της επίδρασης της LVEDP και του proBNP εξόδου στην πιθανότητα εμφάνισης δυσμενούς έκβασης. Από τον πίνακα 25 συμπεραίνουμε ότι αύξηση της LVEDP κατά μια μονάδα συνεπάγεται αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης δυσμενούς έκβασης κατά 8% (95% ΔΕ: 1,01-1,16). Ομοίως αύξηση του proBNP εξόδου κατά 100 μονάδες συνεπάγεται αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης δυσμενούς έκβασης κατά 10% (95% ΔΕ: 1-1,002).

ΠΙΝΑΚΑΣ 26α Παράγοντες κινδύνου για παραπομπή προς μεταμόσχευση και θάνατο

	Παραπομπή προς μεταμόσχευση			Θάνατος		
	Όχι N(%)	Ναι N(%)	p-value	Όχι N(%)	Ναι N(%)	p-value
Ηλικία			0,490			0,051
0-1	12(92,3%)	1(7,7%)		10(76,9%)	3(23,1%)	
1-5	14(73,7%)	5(26,3%)		14(73,7%)	5(26,3%)	
5-12	17(85,0%)	3(15,0%)		11(55,0%)	9(45,0%)	
12-18	15(88,2%)	2(11,8%)		16(94,1%)	1(5,9%)	
Φύλο			0,885			0,079
Άρρεν	33(84,6%)	6(15,4%)		32(82,1%)	7(17,9%)	
Θήλυ	25(83,3%)	5(16,7%)		19(63,3%)	11(36,7%)	
Διάγνωση			0,578			0,712
DCM	44(83,0%)	9(17,0%)		38(71,7%)	15(28,3%)	
HCM	4(100,0%)	0(0,0%)		3(75,0%)	1(25,0%)	
AC	1(100,0%)	0(0,0%)		1(100,0%)	0(0,0%)	
RCM	1(50,0%)	1(50,0%)		1(50,0%)	1(50,0%)	
Οξεία μυοκαρδίτιδα	8(88,9%)	1(11,1%)		8(88,9%)	1(11,1%)	
Θετική PCR μυοκαρδίου			0,109			0,065
Όχι	29(78,4%)	8(21,6%)		26(70,3%)	11(29,7%)	
Ναι	26(92,9%)	2(7,1%)		25(89,3%)	3(10,7%)	
Μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας			0,076			0,434
Όχι	53(86,9%)	8(13,1%)		46(75,4%)	15(24,6%)	
Ναι	5(62,5%)	3(37,5%)		5(62,5%)	3(37,5%)	
Ίνωση			0,084			0,018
Όχι	39(88,6%)	5(11,4%)		37(84,1%)	7(15,9%)	
Ναι	15(71,4%)	6(28,6%)		12(57,1%)	9(42,9%)	
Νοσηλεία ΜΕΘ			0,839			0,092
Όχι	21(87,5%)	3(12,5%)		21(87,5%)	3(12,5%)	
Ναι	36(85,7%)	6(14,3%)		29(69,0%)	13(31,0%)	
Διασωλήνωση ΜΕΘ κατά την πρώτη νοσηλεία			0,733			0,001
Όχι	41(89,1%)	5(10,9%)		40(87,0%)	6(13,0%)	
Ναι	17(73,9%)	6(26,1%)		11(47,8%)	12(52,2%)	
Ινότροπα ΜΕΘ			0,055			0,377
Όχι	13(100,0%)	0(0,0%)		10(76,9%)	3(23,1%)	
Ναι	21(77,8%)	6(22,2%)		17(63,0%)	10(37,0%)	
Συννοσηρότητα			0,209			0,549
Όχι	49(87,5%)	7(12,5%)		41(73,2%)	15(26,8%)	
Ναι	8(72,7%)	3(27,3%)		9(81,8%)	2(18,2%)	
Διασωληνωμένος ασθενής κατά την άφιξη			0,538			0,970
Όχι	50(86,2%)	8(13,8%)		43(74,1%)	15(25,9%)	
Ναι	3(75,0%)	1(25,0%)		3(75,0%)	1(25,0%)	
Ινότροπα κατά την άφιξη			0,850			0,187
Όχι	37(86,0%)	6(14,0%)		34(79,1%)	9(20,9%)	
Ναι	16(84,2%)	3(15,8%)		12(63,2%)	7(36,8%)	
Χορήγηση λεβοσιμενδάνη			0,067			0,318
Όχι	41(91,1%)	4(8,9%)		36(80,0%)	9(20,0%)	
Ναι	14(73,7%)	5(26,3%)		13(68,4%)	6(31,6%)	

DCM = διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, HCM = υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ARVC/AC = αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια, RCM = περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, PCR = αντίδραση αλυσωτής πολυμεράσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 26β Παράγοντες κινδύνου για παραπομπή προς μεταμόσχευση και θάνατο

	Παραπομπή προς μεταμόσχευση			Θάνατος		
	Όχι N(%)	Ναι N(%)	p-value	Όχι N(%)	Ναι N(%)	p-value
NYHA (ηλικία ≥ 5)			0,387			0,028
I-II	11(91,7%)	1(8,3%)		12(100,0%)	0(0,0%)	
III	9(90,0%)	1(10,0%)		6(60,0%)	4(40,0%)	
IV	8(72,7%)	3(27,3%)		6(54,5%)	5(45,5%)	
ROSS (ηλικία < 5)			0,690			0,384
I-II	4(100,0%)	0(0,0%)		4(100,0%)	0(0,0%)	
III	10(83,3%)	2(16,7%)		8(66,7%)	4(33,3%)	
IV	12(85,7%)	2(14,3%)		11(78,6%)	3(21,4%)	
NYHA-ROSS (σύνολο)			0,468			0,024
I-II	15(93,8%)	1(6,3%)		16(100,0%)	0(0,0%)	
III	19(86,4%)	3(13,6%)		14(63,6%)	8(36,4%)	
IV	20(80,0%)	5(20,0%)		17(68,0%)	8(32,0%)	

Ο παράγοντας που βρέθηκε να συσχετίζεται (οριακά) στατιστικώς σημαντικά με την παραπομπή προς μεταμόσχευση (πίνακας 26α) είναι η χορήγηση ινóτροπων στην ΜΕΘ ($p=0,055$). Οι ασθενείς με ινóτροπα στην ΜΕΘ παραπέμφθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό για μεταμόσχευση (22.2%) σε σχέση με αυτούς χωρίς ινóτροπα (0%).

Οι παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με τον θάνατο (πίνακες 26α και 26β) είναι οι ακόλουθοι:

- Η ηλικία ($p=0.051$): Οι ασθενείς ηλικίας 5-12 ετών (οριακά) πέθαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό (45.0%) σε σχέση με τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας (26,3% για ηλικίες 0-1 ετών και 23,1% για ηλικίες 1-5 ετών)
- Η ίνωση ($p=0.018$): Οι ασθενείς με ίνωση στη βιοψία μυοκαρδίου πέθαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό (42,9%) σε σχέση με αυτούς χωρίς ίνωση (15.9%)
- Η διασωλήνωση στην ΜΕΘ ($p=0.001$): Οι ασθενείς με διασωλήνωση στην ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της πρώτης νοσηλείας τους πέθαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό (52.2%) σε σχέση με αυτούς που δεν διασωληνώθηκαν (13%)
- Το στάδιο NYHA ($p=0,028$): Οι ασθενείς με NYHA IV πέθαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό (45,5%) σε σχέση με αυτούς με NYHA III (40%) ή NYHA I-II (0%)
- Το στάδιο NYHA-Ross (συνολικά) ($p=0,024$): Οι ασθενείς με NYHA-Ross III ή IV πέθαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό (32% και 36,4%) σε σχέση με αυτούς με NYHA-Ross I-II (0%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 27 Ποσοτικοί παράγοντες κινδύνου για παραπομπή προς μεταμόσχευση και θάνατο

	Παραπομπή προς μεταμόσχευση				
	N	Όχι Median (IQR)	N	Ναι Median (IQR)	p-value
LOS (ICU) (μέρες)	35	9(5-23)	6	14(10-100)	0,159
LOS (ICU.HOSPITAL) (μέρες)	35	31(19-76)	6	75(15-136)	0,396
LOS (HOSPITAL) (μέρες)	55	19(7-43)	8	31(10-120)	0,391
LVEDP (mm Hg)	55	16(12-21)	11	20(14-26)	0.066
FS (%)	57	18(12-25)	11	14(9-19)	0.111
Τροπονίνη I (εισόδου) (ng/ml)	7	25,84(0,27-2823)	1	2,63(2,63-2,63)	-
Τροπονίνη I (εξόδου) (ng/ml)	5	0,04(0,03-0,07)	1	0,66(0,66-0,66)	-
proBNP (εισόδου) (pg/ml)	20	9248,5(2513-19083,5)	5	9929(5735-11537)	0.940
proBNP (εξόδου) (pg/ml)	16	1295,5(511,5-4201,5)	5	5523(2994-10428)	0.050
Διαφορά BNP (εξόδου – εισόδου)	15	-4328[(-31821) – (-733)]	5	499[(-2741) – 1454]	0.098
Inotropic Score (IS)	20	8(5-12,95)	6	9,25(5-15)	0.656
Vasoactive Inotropic Score (VIS)	20	12,75(10-18,5)	6	12,75(10-20)	0.929
Γαλακτικό οξύ (mmol/L)	24	1,045(0,85-1,5)	5	0,8(0,6-1,1)	0.594
Διούρηση (ml/kg/hr)	27	2,3(1,5-4,3)	6	2,25(1,15-6)	0.910

	Θάνατος				
	N	Όχι Median (IQR)	N	Ναι Median (IQR)	p-value
LVEDP (mm Hg)	49	16(12-20)	17	19(14-25)	0.165
FS (%)	50	18(12-27)	18	14(10-19)	0.077
Τροπονίνη I (εισόδου) (ng/ml)	7	2,63(0,27-2823)	1	27,97(27,97-27,97)	-
Τροπονίνη I (εξόδου) (ng/ml)	6	0,055(0,03-0,66)	0	(-)	-
proBNP (εισόδου) (pg/ml)	19	11537(2298-21438)	6	7522(5526-9929)	0.475
proBNP (εξόδου) (pg/ml)	16	1295,5(511,5-3086,5)	5	10000(5523-10428)	0.003
Διαφορά BNP (εξόδου – εισόδου)	15	-10081[(-31821) – (-1372)]	5	499(-733 – 1454)	0.008
Inotropic Score (IS)	17	10(7,5-15)	9	5(5-10,5)	0.107
Vasoactive Inotropic Score (VIS)	17	15(12-20)	9	10(10-15,5)	0.133
Γαλακτικό οξύ (mmol/L)	23	1(0,7-1,3)	6	1,35(0,9-2,4)	0.254
Διούρηση (ml/kg/hr)	25	2,5(1,5-4,3)	8	1,95(1,475-3,25)	0.550
LOS (ICU) (μέρες)	29	10(6-16)	12	20(6-109)	0,150
LOS (ICU.HOSPITAL) (μέρες)	29	31(19-76)	12	43(20-124)	0,342
LOS (HOSPITAL) (μέρες)	48	16(7-38)	15	25(15-121)	0,131

LOS (ICU) = διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, LOS (HOSPITAL) = διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, LOS (ICU.HOSPITAL) = διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο για τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ, LVEDP = τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας, FS = κλάσμα βράχυνσης, BNP = νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β, IS = δείκτης ινότροπης υποστήριξης, VIS = δείκτης υποστήριξης με αγγειοδραστικά φάρμακα

Οι ασθενείς που παραπέμφθηκαν για μεταμόσχευση είχαν (οριακά) στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερο BNP εξόδου (p=0.050). Οι ποσοτικοί παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με τον θάνατο (πίνακας 27) είναι:

- Το proBNP (εξόδου) (p=0,003): Οι ασθενείς που πέθαναν είχαν υψηλότερο proBNP (εξόδου)
- Η διαφορά BNP εξόδου-εισόδου (p=0,008): Οι ασθενείς που πέθαναν είχαν αύξηση του proBNP κατά την έξοδο.

3 Εκτίμηση της επίδρασης της χορήγησης λεβοσιμενδάνης

Ομοίως όπως και πιο πάνω πρέπει να πείτε ότι τα στοιχεία για την λεβοσιμενδάνη απεικονίζονται στους Πίνακες 28 – 35.

ΠΙΝΑΚΑΣ 28 Περιγραφή ασθενών που έλαβαν λεβοσιμενδάνη (n=19)

	N(%)
Λεβοσιμενδάνη	
Όχι	50(72,5%)
Ναι	19(27,5%)
Λεβοσιμενδάνη φόρτιση	
Όχι	1(5,9%)
Ναι	16(94,1%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 29 Ποσοτικές μετρήσεις ασθενών που έλαβαν λεβοσιμενδάνη (n=19)

	N	Mean (SD)	Median (IQR)	p-value προ-μετά φόρτισης	p-value προ-μετά 1 ^{ης} έγχυσης
Δόσεις (σύνολο)	18	14,9(14,1)	11,5(6-15)		
Δόση φόρτισης (γ/kg)	17	11,0(10,7)	10(6-12)		
Δόση συντήρησης (γ/kg/min)	17	0,1(0,1)	0,17(0,1-0,19)		
HR προ χορήγησης	15	120,7(24,8)	125(95-145)	0.022	0.172
HR μετά την φόρτιση	15	125,8(26,2)	135(100-150)		
HR μετά την 1 ^η έγχυση	15	125,4(19,5)	120(110-140)		
ΣΑΠ προ χορήγησης	15	93,0(13,2)	85(85-100)	0.750	0.329
ΣΑΠ μετά την φόρτιση	15	92,3(12,7)	90(85-100)		
ΣΑΠ μετά την 1 ^η έγχυση	15	96,3(14,3)	95(85-105)		
ΔΑΠ προ χορήγησης	15	55,7(10,2)	55(50-60)	0.437	0.497
ΔΑΠ μετά την φόρτιση	15	57,2(9,2)	60(50-60)		
ΔΑΠ μετά την 1 ^η έγχυση	15	55,0(8,7)	55(50-55)		
ΜΑΠ προ χορήγησης	15	71,4(12,3)	70(60-77)	0.833	0.899
ΜΑΠ μετά την φόρτιση	15	72,0(8,8)	70(65-75)		
ΜΑΠ μετά την 1 ^η έγχυση	15	71,7(8,4)	70(65-75)		
FS προ χορήγησης	16	12,7(4,0)	11,5(9,5-16)		0.001
FS μετά την 1 ^η έγχυση	16	15,8(5,0)	15,5(12,5-19)		
proBNP προ χορήγησης	12	8893,7(6773,7)	7665(2890-14014,5)		0.071
proBNP μετά την 1 ^η έγχυση	14	2833,0(3833,6)	633(73-3843)		

HR = heart rate (καρδιακή συχνότητα); ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση; ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση; ΜΑΠ = μέση αρτηριακή πίεση; FS = shortening fraction (κλάσμα βράχυνσης)

Στατιστικώς σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ της καρδιακής συχνότητας πριν την χορήγηση λεβοσιμενδάνης και μετά την φόρτιση (p=0.022, πίνακας 29). Μετά την φόρτιση η καρδιακή συχνότητα ήταν υψηλότερη. Επιπλέον, στατιστικώς σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ του κλάσματος βράχυνσης πριν την χορήγηση λεβοσιμενδάνης και μετά την ολοκλήρωση της 24^{ης} έγχυσης (p=0.001). Μετά την χορήγηση το κλάσμα βράχυνσης ήταν υψηλότερο. Οι ανωτέρω μετρήσεις αφορούν την πρώτη 24ωρη έγχυση λεβοσιμενδάνης για κάθε ασθενή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 30α Παράγοντες που σχετίζονται με την λήψη λεβοσιμενδάνης (n=19)

	Λεβοσιμενδάνη		p-value
	Όχι N(%)	Ναι N(%)	
Ηλικία			0,039
<1	7(50,0%)	7(50,0%)	
1-5	13(65,0%)	7(35,0%)	
5-12	14(77,8%)	4(22,2%)	
12-18	16(94,1%)	1(5,9%)	
Φύλο			0,028
Άρρεν	33(82,5%)	7(17,5%)	
Θήλυ	17(58,6%)	12(41,4%)	
Διάγνωση			0,461
DCM	36(67,9%)	17(32,1%)	
HCM	5(100,0%)	0(0,0%)	
AC	1(100,0%)	0(0,0%)	
RCM	2(100,0%)	0(0,0%)	
Οξεία μυοκαρδίτιδα	6(75,0%)	2(25,0%)	
Δυσμενής Έκβαση			0,332
Όχι	31(73,8%)	11(26,2%)	
Ναι	13(61,9%)	8(38,1%)	
Θάνατος			0,341
Όχι	35(72,9%)	13(27,1%)	
Ναι	9(60,0%)	6(40,0%)	
Παραπομπή για μεταμόσχευση			0,073
Όχι	40(74,1%)	14(25,9%)	
Ναι	4(44,4%)	5(55,6%)	
Θετική PCR μυοκαρδίου			0,181
Όχι	26(68,4%)	12(31,6%)	
Ναι	24(82,8%)	5(17,2%)	
Μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας			0,695
Όχι	46(71,9%)	18(28,1%)	
Ναι	4(80,0%)	1(20,0%)	
Ίνωση			0,888
Όχι	33(73,3%)	12(26,7%)	
Ναι	15(75,0%)	5(25,0%)	
Νοσηλεία ΜΕΘ			0,014
Όχι	24(88,9%)	3(11,1%)	
Ναι	26(61,9%)	16(38,1%)	
Διασωλήνωση ΜΕΘ κατά την πρώτη νοσηλεία			0,677
Όχι	36(73,5%)	13(26,5%)	
Ναι	13(68,4%)	6(31,6%)	
Ινότροπα ΜΕΘ			0,002
Όχι	13(92,9%)	1(7,1%)	
Ναι	11(42,3%)	15(57,7%)	
Συννοσηρότητα			0,431
Όχι	40(70,2%)	17(29,8%)	
Ναι	9(81,8%)	2(18,2%)	
Διασωληνωμένος ασθενής κατά την άφιξη			0,859
Όχι	45(71,4%)	18(28,6%)	
Ναι	2(66,7%)	1(33,3%)	

DCM = διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, HCM = υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ARVC/AC = αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια, RCM = περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, PCR = αντίδραση αλυσωτής πολυμεράσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 30β Παράγοντες που σχετίζονται με την λήψη λεβοσιμενδάνης (n=19)

	Λεβοσιμενδάνη		p-value
	Όχι N(%)	Ναι N(%)	
Ινότροπα κατά την άφιξη			0,002
Όχι	40(83,3%)	8(16,7%)	
Ναι	7(38,9%)	11(61,1%)	
NYHA (ηλικία ≥ 5)			0,038
I-II	10(90,9%)	1(9,1%)	
III	10(100,0%)	0(0,0%)	
IV	6(60,0%)	4(40,0%)	
ROSS (ηλικία < 5)			0,027
I-II	5(100,0%)	0(0,0%)	
III	9(69,2%)	4(30,8%)	
IV	5(35,7%)	9(64,3%)	
NYHA-ROSS (σύνολο)			0,002
I-II	17(89,5%)	2(10,5%)	
III	19(82,6%)	4(17,4%)	
IV	11(45,8%)	13(54,2%)	

Οι παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με την λήψη λεβοσιμενδάνης (πίνακες 30α και 30β) είναι:

- η ηλικία (p=0,039). Ασθενείς μικρότερης ηλικίας (<1 έτους και 1-5 ετών) πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη (50% και 35% αντίστοιχα) σε σχέση με τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (22,2% και 5,9% για παιδιά ηλικίας 5-12 ετών και 12-18 ετών αντίστοιχα)
- το φύλο (p=0,028). Τα κορίτσια πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη (41,4%) σε σχέση με τα αγόρια (17,5%)
- το εάν νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ (p=0,014). Οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη (38,1%) σε σχέση με αυτούς που δεν νοσηλεύτηκαν (11,1%)
- η χορήγηση ινότροπων κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ αλλά και η χορήγηση ινότροπων κατά την άφιξη του ασθενούς (p=0,002 αντίστοιχα). Οι ασθενείς που έλαβαν ινότροπα τόσο κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ αλλά και εκείνοι που ήδη λάμβαναν ινότροπη υποστήριξη κατά την άφιξή τους στο κέντρο μας πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη (57,7% και 61,1% αντίστοιχα) σε σχέση με αυτούς που δεν πήραν (7,1% και 16,7% αντίστοιχα)
- το στάδιο NYHA (p=0,038). Οι ασθενείς με στάδιο NYHA IV πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη (40,0%) σε σχέση με αυτούς με χαμηλότερο στάδιο NYHA
- το στάδιο ROSS (p=0,027). Οι ασθενείς με στάδιο ROSS IV πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη (64,3%) σε σχέση με αυτούς με χαμηλότερο στάδιο ROSS
- το στάδιο NYHA-ROSS (συνολικά) (p=0,002). Οι ασθενείς με στάδιο NYHA-ROSS IV πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη (54,2%) σε σχέση με αυτούς με χαμηλότερο στάδιο NYHA-ROSS

ΠΙΝΑΚΑΣ 31 Ποσοτικοί παράγοντες που σχετίζονται με την λήψη λεβοσιμενδάνης (n=19)

	Λεβοσιμενδάνη				p-value
	N	Όχι Median (IQR)	N	Ναι Median (IQR)	
LOS (ICU) (μέρες)	26	9(4-14)	16	23(8-73)	0,004
LOS (ICU.HOSPITAL) (μέρες)	26	21(17-31)	16	99(69-118)	0,001
LOS (HOSPITAL) (μέρες)	49	12(6-21)	18	97(54-114)	0,001
LVEDP (mm Hg)	49	14(12-22)	18	20(13-26)	0,176
FS (%)	49	19(14-27)	19	10(9-14)	0,001
Τροπονίνη I (εισόδου) (ng/ml)	5	26(3-2823)	2	1(0-1)	-
Τροπονίνη I (εξόδου) (ng/ml)	4	0(0-1)	2	0(0-0)	-
proBNP (εισόδου) (pg/ml)	12	11317(1667-18369)	14	8246(5526-16075)	0,860
proBNP (εξόδου) (pg/ml)	8	900(167-5728)	13	3179(1188-4963)	0,161
Διαφορά BNP (εξόδου – εισόδου)	8	-5727[(-25418) – (-724)]	12	-2419(-16541 – 174)	0,571
Inotropic Score (IS)	11	10(5-18)	15	8(5-14)	0,259
Vasoactive Inotropic Score (VIS)	11	15(10-23)	15	13(10-20)	0,474
Γαλακτικό οξύ (mmol/L)	16	1(1-1)	14	1(1-2)	0,498
Διούρηση (ml/kg/hr)	18	2(1-5)	16	3(2-4)	0,986

LOS (ICU) = διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, LOS (HOSPITAL) = διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, LOS (ICU.HOSPITAL) = διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο για τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ, LVEDP = τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας, FS = κλάσμα βράχυνσης, BNP = νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β, IS = δείκτης ινότροπης υποστήριξης, VIS = δείκτης υποστήριξης με αγγειοδραστικά φάρμακα

Οι ποσοτικοί παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με την λήψη λεβοσιμενδάνης (πίνακας 31) είναι:

- η διάρκεια νοσηλείας στην ΜΕΘ και στο νοσοκομείο (p=0,004 και p=0,001 αντίστοιχα). Ασθενείς που πήραν λεβοσιμενδάνη είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας σε σχέση με αυτούς που δεν πήραν
- το κλάσμα βράχυνσης FS (p=0,001). Ασθενείς που πήραν λεβοσιμενδάνη είχαν μικρότερο FS σε σχέση με αυτούς που δεν πήραν

Ακολουθεί ανάλυση των ασθενών που έλαβαν λεβοσιμενδάνη, αφού έχουν εξαιρεθεί 3 ασθενείς που έλαβαν μία (n=2) ή δύο (n=1) δόσεις. Οι ασθενείς αυτοί εισήχθησαν στη ΜΕΘ και απεβίωσαν κατά την πρώτη τους νοσηλεία λόγω καρδιογενούς καταπληξίας. Και οι 3 ασθενείς είχαν διάγνωση διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας. Στους 2 εξ' αυτών δεν έγινε βιοψία μυοκαρδίου λόγω βαρύτητας κλινικής εικόνας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 32 Περιγραφή ασθενών που έλαβαν λεβοσιμενδάνη (n=16)

	N(%)
Λεβοσιμενδάνη	
Όχι	50(75,8%)
Ναι	16(24,2%)
Λεβοσιμενδάνη φόρτιση	
Όχι	1(7,1%)
Ναι	13(92,9%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 33 Ποσοτικές μετρήσεις ασθενών που έλαβαν λεβοσιμενδάνη (n=16)

	N	Mean (SD)	Median (IQR)	p-value pre-post fortisi	p-value pre-post simdax
Δόσεις (σύνολο)	15	17,7(13,9)	12(9-24)		
Δόση φόρτισης (γ/kg)	14	11,1(11,8)	8,125(6-12)		
Δόση συντήρησης (γ/kg/min)	14	0,1(0,1)	0,18(0,1-0,19)		
HR προ χορήγησης	12	113,3(22,0)	120(92,5-130)	0.016	0.181
HR μετά την φόρτιση	12	119,8(25,6)	122,5(95-137,5)		
HR μετά την 1^η έγχυση	12	119,3(15,6)	115(109-130)		
ΣΑΠ προ χορήγησης	12	92,1(11,8)	85(85-100)	0.621	0.422
ΣΑΠ μετά την φόρτιση	12	90,8(11,2)	90(82,5-100)		
ΣΑΠ μετά την 1^η έγχυση	12	94,6(9,9)	95(85-102,5)		
ΔΑΠ προ χορήγησης	12	53,8(9,6)	52,5(47,5-60)	0.671	0.714
ΔΑΠ μετά την φόρτιση	12	54,8(7,3)	50(50-60)		
ΔΑΠ μετά την 1^η έγχυση	12	53,8(7,4)	52,5(50-55)		
ΜΑΠ προ χορήγησης	12	69,7(11,5)	67,5(60-76)	0.929	0.717
ΜΑΠ μετά την φόρτιση	12	70,0(6,7)	69(64-75)		
ΜΑΠ μετά την 1^η έγχυση	12	70,4(7,2)	70(65-75)		
FS προ χορήγησης	13	12,3(3,6)	11(10-16)		0.003
FS μετά την 1^η έγχυση	13	15,7(4,5)	15(13-18)		
proBNP προ χορήγησης	11	8865,3(7103,5)	7285(1971-15319)		0.033
proBNP μετά την 1^η έγχυση	13	2130,8(2905,5)	574(73-3756)		

HR = heart rate (καρδιακή συχνότητα); ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση; ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση; ΜΑΠ = μέση αρτηριακή πίεση; FS = shortening fraction (κλάσμα βράχυνσης)

Στατιστικώς σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ της καρδιακής συχνότητας πριν την χορήγηση λεβοσιμενδάνης και μετά την φόρτιση (p=0.016). Μετά την φόρτιση η καρδιακή συχνότητα ήταν υψηλότερη. Επιπλέον, στατιστικώς σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ του κλάσματος βράχυνσης πριν την χορήγηση λεβοσιμενδάνης και μετά την ολοκλήρωση της 24^{ης} έγχυσης (p=0.003), όπως επίσης και του proBNP (p=0.033). Μετά την χορήγηση λεβοσιμενδάνης το κλάσμα βράχυνσης ήταν υψηλότερο και το proBNP χαμηλότερο. Οι ανωτέρω μετρήσεις αφορούν την πρώτη 24ωρη έγχυση λεβοσιμενδάνης για κάθε ασθενή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 34α Παράγοντες που σχετίζονται με την λήψη λεβοσιμενδάνης (n=16)

	Λεβοσιμενδάνη		p-value
	Όχι N(%)	Ναι N(%)	
Ηλικία			0,080
<1	7(58,3%)	5(41,7%)	
1-5	13(65,0%)	7(35,0%)	
5-12	14(82,4%)	3(17,6%)	
12-18	16(94,1%)	1(5,9%)	
Φύλο			0,113
Άρρεν	33(82,5%)	7(17,5%)	
Θήλυ	17(65,4%)	9(34,6%)	
Διάγνωση			0,567
DCM	36(72,0%)	14(28,0%)	
HCM	5(100,0%)	0(0,0%)	
AC	1(100,0%)	0(0,0%)	
RCM	2(100,0%)	0(0,0%)	
Οξεία μυοκαρδίτιδα	6(75,0%)	2(25,0%)	
Δυσμενής Έκβαση			0,859
Όχι	31(73,8%)	11(26,2%)	
Ναι	13(72,2%)	5(27,8%)	
Θάνατος			0,914
Όχι	35(72,9%)	13(27,1%)	
Ναι	9(75,0%)	3(25,0%)	
Παραπομπή για μεταμόσχευση			0,030
Όχι	40(78,4%)	11(21,6%)	
Ναι	4(44,4%)	5(55,6%)	
Θετική PCR μυοκαρδίου			0,240
Όχι	26(70,3%)	11(29,7%)	
Ναι	24(82,8%)	5(17,2%)	
Μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας			0,818
Όχι	46(75,4%)	15(24,6%)	
Ναι	4(80,0%)	1(20,0%)	
Ίνωση			0,999
Όχι	33(75,0%)	11(25,0%)	
Ναι	15(75,0%)	5(25,0%)	
Νοσηλεία ΜΕΘ			0,038
Όχι	24(88,9%)	3(11,1%)	
Ναι	26(66,7%)	13(33,3%)	
Διασωλήνωση ΜΕΘ κατά την πρώτη νοσηλεία			0,530
Όχι	36(73,5%)	13(26,5%)	
Ναι	13(81,3%)	3(18,8%)	
Ινότροπα ΜΕΘ			0,005
Όχι	13(92,9%)	1(7,1%)	
Ναι	11(47,8%)	12(52,2%)	
Συννοσηρότητα			0,587
Όχι	40(74,1%)	14(25,9%)	
Ναι	9(81,8%)	2(18,2%)	
Διασωληνωμένος ασθενής κατά την άφιξη			0,746
Όχι	45(75,0%)	15(25,0%)	
Ναι	2(66,7%)	1(33,3%)	

DCM = διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, HCM = υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, ARVC/AC = αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια, RCM = περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, PCR = αντίδραση αλυσωτής πολυμεράσης

ΠΙΝΑΚΑΣ 34β Παράγοντες που σχετίζονται με την λήψη λεβοσιμενδάνης (n=16)

	Λεβοσιμενδάνη		p-value
	Όχι N(%)	Ναι N(%)	
Ινότροπα κατά την άφιξη			0.001
Όχι	40(85,1%)	7(14,9%)	
Ναι	7(43,8%)	9(56,3%)	
NYHA (ηλικία ≥ 5)			0.090
I-II	10(90,9%)	1(9,1%)	
III	10(100%)	0(0,0%)	
IV	6(66,7%)	3(33,3%)	
ROSS (ηλικία < 5)			0.068
I-II	5(100%)	0(0,0%)	
III	9(69,2%)	4(30,8%)	
IV	5(41,7%)	7(58,3%)	
NYHA-ROSS (σύνολο)			0.014
I-II	17(89,5%)	2(10,5%)	
III	19(82,6%)	4(17,4%)	
IV	11(52,4%)	10(47,6%)	

Οι παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με την λήψη λεβοσιμενδάνης (πίνακες 34α και 34β) είναι:

- το εάν νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ (p=0.038). Οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη (33,3%) σε σχέση με αυτούς που δεν νοσηλεύτηκαν (11,1%)
- η χορήγηση ινότροπων κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ αλλά και η χορήγηση ινότροπων κατά την άφιξη του ασθενούς (p=0.005 και p=0.001 αντίστοιχα). Οι ασθενείς που έλαβαν ινότροπα τόσο κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ αλλά και εκείνοι που ήδη λάμβαναν ινότροπη υποστήριξη κατά την άφιξή τους στο κέντρο μας πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη (52,2% και 56,3% αντίστοιχα) σε σχέση με αυτούς που δεν πήραν (7,1% και 14,9% αντίστοιχα)
- το στάδιο NYHA-ROSS (συνολικά) (p=0,014). Οι ασθενείς με στάδιο NYHA-ROSS IV πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη (47,6%) σε σχέση με αυτούς με χαμηλότερο στάδιο NYHA-ROSS
- η παραπομπή για μεταμόσχευση (p=0,034). Οι ασθενείς που παραπέμφθηκαν για μεταμόσχευση πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη (55,6%) σε σχέση με αυτούς που δεν παραπέμφθηκαν (17,5%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 35 Ποσοτικοί παράγοντες που σχετίζονται με την λήψη λεβοσιμενδάνης (n=16)

	Λεβοσιμενδάνη				p-value
	N	Όχι Median (IQR)	N	Ναι Median (IQR)	
LOS (ICU) (μέρες)	26	9(4-14)	13	10(8-34)	0,034
LOS (ICU.HOSPITAL) (μέρες)	26	21(17-31)	13	97(76-107)	0,001
LOS (HOSPITAL) (μέρες)	49	12(6-21)	15	96(54-107)	0,001
LVEDP (mm Hg)	49	14(12-22)	16	20(15-24)	0,172
FS (%)	49	19(14-27)	16	10(9-14)	0,001
Τροπονίνη I (εισόδου) (ng/ml)	5	26(3-2823)	2	1(0-1)	-
Τροπονίνη I (εξόδου) (ng/ml)	4	0(0-1)	2	0(0-0)	-
proBNP (εισόδου) (pg/ml)	12	11317(1667-18369)	11	9291(4069-21438)	0,695
proBNP (εξόδου) (pg/ml)	8	900(167-5728)	11	2994(822-4963)	0,238
Διαφορά BNP (εξόδου – εισόδου)	8	-5727[(-25418) – (-724)]	10	-3535[(-17828) – (-151)]	0,897
Inotropic Score (IS)	11	10(5-18)	12	8(5-13)	0,413
Vasoactive Inotropic Score (VIS)	11	15(10-23)	12	13(10-19)	0,740
Γαλακτικό οξύ (mmol/L)	16	1(1-1)	11	1(1-2)	0,865
Διούρηση (ml/kg/hr)	18	2(1-5)	13	3(2-4)	0,767

LOS (ICU) = διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, LOS (HOSPITAL) = διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, LOS (ICU.HOSPITAL) = διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο για τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ, LVEDP = τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας, FS = κλάσμα βράχυνσης, BNP = νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου Β, IS = δείκτης ινότροπης υποστήριξης, VIS = δείκτης υποστήριξης με αγγειοδραστικά φάρμακα

Οι ποσοτικοί παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την λήψη λεβοσιμενδάνης (πίνακας 35) είναι:

- η διάρκεια νοσηλείας στην ΜΕΘ και στο νοσοκομείο (p=0,034 και p=0,001 αντίστοιχα). Ασθενείς που πήραν λεβοσιμενδάνη είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας σε σχέση με αυτούς που δεν πήραν
- το κλάσμα βράχυνσης FS (p=0,001). Ασθενείς που πήραν λεβοσιμενδάνη είχαν μικρότερο FS σε σχέση με αυτούς που δεν πήραν.

D. Συζήτηση

Από την παρούσα μελέτη φαίνεται ότι η χορήγηση 24ωρης έγχυσης λεβοσιμενδάνης σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη μυοκαρδίτιδας – μυοκαρδιοπάθειας βελτίωσε τους υπερηχογραφικούς δείκτες της συσταλτικότητας της αριστεράς κοιλίας (βελτίωση κλάσματος βράχυνσης, $p=0.003$), καθώς επίσης και τις τιμές του NT-pro-BNP ($p=0.033$), τα επίπεδα του οποίου έχουν συσχετιστεί με την παρουσία συμπτωμάτων και δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια [62].

1 Χαρακτηριστικά ασθενών – Περιγραφή δείγματος

Περίπου το 71% του πληθυσμού μελέτης (49/69 ασθενείς) παρουσίαζε κλινικά σημαντικό βαθμό καρδιακή ανεπάρκεια κατά τη διάγνωση (ταξινόμηση κατά Ross/NYHA σταδίου III-IV), εύρημα που είναι συγκρίσιμο με τις υπάρχουσες βιβλιογραφικές αναφορές [216]. Το 75% των ασθενών είχε διάγνωση DCM, 55% εκ των οποίων περιπτώσεων ήταν απότοκες μυοκαρδίτιδας. 29/40 (72.5%) ασθενείς με μυοκαρδίτιδα είχαν θετική PCR μυοκαρδίου για ιούς ή/και βακτήρια. 23/71 (32,4%) ασθενείς είχαν ίνωση στην ιστολογική εξέταση δείγματος βιοψίας μυοκαρδίου (**πίνακες 17 και 18**).

Η διάμεση παρακολούθηση των ασθενών διήρκεσε 24.1 μήνες (IQR 8.3-85.9). Για τους ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ (n=43) η διάμεση παραμονή ήταν 10 ημέρες (IQR 5.7-23.5), ενώ η διάμεση παραμονή στο νοσοκομείο (για τους νοσηλευθέντες στη ΜΕΘ) ήταν 31 ημέρες (IQR 19-89). Η διάμεση παραμονή στο νοσοκομείο για το σύνολο των ασθενών (n=69) ήταν 17 ημέρες (IQR 7-43) (**πίνακας 19**). Σημειώνεται πως δεν έχουν προσμετρηθεί νοσηλείες πριν τη διακομιδή στο κέντρο μας (εάν έχει προηγηθεί νοσηλεία σε άλλο νοσοκομείο της ελληνικής περιφέρειας) ή μετά από παραπομπή και μεταφορά ασθενών από το νοσοκομείο μας προς κάποιο μεταμοσχευτικό κέντρο. Από τους 69 ασθενείς με μακροχρόνιο follow up, οι 25 (36,2%) παρουσίασαν δυσμενή έκβαση (η δυσμενής έκβαση περιελάμβανε αθροιστικά τους ασθενείς με επιδείνωση, εκείνους που μεταμοσχεύθηκαν και εκείνους που απεβίωσαν), ενώ τελικά 18 (26,1%) απεβίωσαν. Συνολικά 11 ασθενείς (15,9%) παραπέμφθηκαν προς μεταμόσχευση, 5 εκ των οποίων (7,2%) τελικά μεταμοσχεύθηκαν. 36/69 ασθενείς (52%) είχαν θετική έκβαση, 19 εκ των οποίων (27.5%) παρουσίασαν πλήρη ίαση. Η κατάσταση 8 ασθενών (11,6%) χαρακτηρίστηκε ως στάσιμη (**πίνακας 19**). Τα δεδομένα αυτά είναι συγκρίσιμα με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας, όπου αναφέρεται πως

26-31% και 40% των παιδιατρικών ασθενών με DCM πεθαίνουν ή μεταμοσχεύονται εντός 1 ή 2 ετών αντιστοίχως μετά τη διάγνωση, ενώ 20% και 33% των ασθενών παρουσιάζουν πλήρη ανάκαμψη της υπερηχογραφικής εικόνας της αριστερής κοιλίας μετά από 2 και 15 έτη αντιστοίχως [153,263,264]. Σε νεότερες μελέτες, αναφέρεται 5ετής επιβίωση 64-84%, με την κυριότερη αιτία θανάτου να είναι η προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια [40]. Σημειώνεται η απουσία μεταμοσχευτικού προγράμματος για παιδιά στην Ελλάδα, κάτι που δυνητικά θα μπορούσε να έχει αρνητικές συνέπειες στην έκβαση των ασθενών αυτών με αποτέλεσμα την αύξηση της θνητότητας.

2 Αναγνώριση παραγόντων κινδύνου

Από τον έλεγχο που έγινε για την αναγνώριση παραγόντων κινδύνου σχετικά με την έκβαση των ασθενών, οι παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με δυσμενή έκβαση (**πίνακες 23α, 23β και 24**) ήταν η θετική PCR μυοκαρδίου (**p=0.030**) (οι ασθενείς που δεν είχαν θετική PCR είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό δυσμενή έκβαση); η χρήση μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας (**p=0.015**) (οι ασθενείς με μηχανική υποστήριξη είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό δυσμενή έκβαση); η ίνωση (**p=0.048**) (οι ασθενείς με ίνωση είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό δυσμενή έκβαση); η διασωλήνωση στην ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της πρώτης νοσηλείας (**p=0.001**) (οι ασθενείς που διασωληνώθηκαν στη ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της πρώτης τους νοσηλείας είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό δυσμενή έκβαση); η LVEDP (**p=0,040**) (οι ασθενείς με δυσμενή έκβαση είχαν υψηλότερη LVEDP); το FS (**p=0.053**) (οι ασθενείς με δυσμενή έκβαση είχαν οριακά χαμηλότερο FS); το proBNP εξόδου (**p=0,001**) (οι ασθενείς με δυσμενή έκβαση είχαν υψηλότερο proBNP εξόδου); η διαφορά BNP εξόδου-εισόδου (**p=0,005**) (οι ασθενείς με δυσμενή έκβαση είχαν μικρότερη πτώση pro-BNP κατά την έξοδο). Σε ό,τι αφορά στην εκτίμηση της επίδρασης της LVEDP και του proBNP εξόδου στη δυσμενή έκβαση υπολογίστηκε πως αύξηση της LVEDP κατά μια μονάδα συνεπάγεται αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης δυσμενούς έκβασης κατά 8% (95% ΔΕ: 1,01-1,16), ενώ αύξηση του proBNP εξόδου κατά 100 μονάδες συνεπάγεται αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης δυσμενούς έκβασης κατά 10% (95% ΔΕ: 1-1,002) (**πίνακας 25**).

Ειδικότερα, αναζητήθηκαν παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με παραπομπή προς μεταμόσχευση και θάνατο (**πίνακες 26α; 26β; 27**). Οι παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται (οριακά) στατιστικώς σημαντικά με την παραπομπή προς μεταμόσχευση ήταν η χορήγηση ινότροπων στην ΜΕΘ (**p=0,055**) (οι ασθενείς με ινότροπα στην ΜΕΘ

παραπέμφθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό για μεταμόσχευση) και το proBNP εξόδου ($p=0.050$) (οι ασθενείς που παραπέμφθηκαν για μεταμόσχευση είχαν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερο BNP εξόδου). Οι παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με τον θάνατο ήταν η ηλικία ($p=0.051$) (οι ασθενείς ηλικίας 5-12 ετών οριακά πέθαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας); η ίνωση ($p=0.018$) (οι ασθενείς με ίνωση στη βιοψία μυοκαρδίου πέθαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό); η διασωλήνωση στην ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της πρώτης νοσηλείας ($p=0.001$) (οι ασθενείς με διασωλήνωση στην ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της πρώτης νοσηλείας τους πέθαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό); το στάδιο NYHA ($p=0,028$) (οι ασθενείς με NYHA IV πέθαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό); το στάδιο NYHA-Ross (συνολικά) ($p=0,024$) (οι ασθενείς με NYHA-Ross III ή IV πέθαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό); το proBNP εξόδου ($p=0,003$) (οι ασθενείς που πέθαναν είχαν υψηλότερο proBNP εξόδου); η διαφορά BNP εξόδου-εισόδου ($p=0,008$) (οι ασθενείς που πέθαναν είχαν αύξηση του proBNP κατά την έξοδο).

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας σχετικά με την αναγνώριση παραγόντων κινδύνου (ως προς την έκβαση) είναι συγκρίσιμα με τα δεδομένα που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία. Η ηλικία 5-10 ετών κατά τη διάγνωση έχει συσχετιστεί θετικά με τον κίνδυνο μεταμόσχευσης καρδιάς ή θανάτου για παιδιά με διάγνωση DCM [153,263,264]. Στη δική μας μελέτη υψηλότερο κίνδυνο θανάτου παρουσίασε η ηλικιακή ομάδα 5-12 ετών.

Εκτός της ηλικίας, το χαμηλό κλάσμα βράχυνσης της αριστερής κοιλίας αποτελεί παράγοντα που, επίσης, έχει συσχετιστεί θετικά με τον κίνδυνο μεταμόσχευσης καρδιάς ή θανάτου για παιδιά με διάγνωση DCM [153,263]. Με δυσμενή έκβαση έχουν, επίσης, συσχετιστεί η διάταση των κοιλιών, το μειωμένο κλάσμα εξώθησης, η σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, η υψηλή τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας και τα υψηλά επίπεδα του Β-νατριουρητικού πεπτιδίου [150,153,264]. Στον πληθυσμό μελέτης μας, το κλάσμα βράχυνσης της αριστερής κοιλίας βρέθηκε πως σχετίζεται οριακά με δυσμενή έκβαση, ενώ, παράλληλα, αναγνωρίστηκε η συσχέτιση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας κατά τον καθετηριασμό αλλά και του proBNP (ιδιαίτερα η μεταβολή αυτού κατά την πορεία της νόσου και όχι η τιμή του κατά τη διάγνωση) με την έκβαση, ως επιπλέον παράμετροι αξιολόγησης της καρδιακής λειτουργίας και ειδικότερα της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας. Η συμπτωματική ταξινόμηση του βαθμού καρδιακής ανεπάρκειας κατά NYHA-Ross κατά τη διάγνωση βρέθηκε, επίσης, να παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο θανάτου.

Παράλληλα φάνηκε πως από τους ασθενείς της μελέτης μας χειρότερη πρόγνωση έχουν αυτοί με αρνητική PCR στη βιοψία μυοκαρδίου και παρουσία ίνωσης. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται πως παιδιά με φαινότυπο DCM ως αποτέλεσμα μυοκαρδίτιδας έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με παιδιά που έχουν διάγνωση ιδιοπαθούς DCM, με τα δεδομένα όμως για διενέργεια PCR σε δείγμα μυοκαρδίου να είναι πολύ περιορισμένα [153,265]. Από δεδομένα σε πληθυσμό ενηλίκων με κλινική υποψία μυοκαρδίτιδας πάντως έχει φανεί πως η ανίχνευση ιϊκού γενετικού υλικού σε υλικό βιοψίας μυοκαρδίου δεν σχετίζεται με την πρόγνωση [171]. Σημειώνεται πως στο κέντρο μας δεν γίνεται εκτίμηση του ενεργού πολλαπλασιασμού των ιών (π.χ. του παρβοϊού B19), γεγονός που δεν μας δίνει τη δυνατότητα να ανιχνεύσουμε περιπτώσεις ‘innocent bystanders’ (περιπτώσεις δηλαδή όπου ο ιός λαθροβιεί στο μυοκάρδιο από παλαιά λοίμωξη και ανιχνεύεται στην PCR χωρίς όμως να αποτελεί το αίτιο της νόσου). Με βάση αυτά τα δεδομένα είναι δύσκολο να ερμηνευθεί με ακρίβεια η στατιστική αυτή συσχέτιση που παρατηρήθηκε.

Τέλος, σημειώνεται πως για ασθενείς με DCM, υπερηχογραφική βελτίωση των παραμέτρων λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας έχει αναφερθεί συχνότερα σε παιδιά με ιστολογικά επιβεβαιωμένη λεμφοκυτταρική μυοκαρδίτιδα συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν μη ειδικά ιστολογικά ευρήματα στην βιοψία μυοκαρδίου [263]. Ο μικρός αριθμός ασθενών με λεμφοκυτταρική διήθηση στον πληθυσμό μελέτης μας (n=3) δεν επαρκεί για να ελεγχθεί στατιστικά μια τέτοια πιθανή συσχέτιση.

3. Εκτίμηση της επίδρασης της χορήγησης λεβοσιμενδάνης

Συνολικά 19 ασθενείς από τον πληθυσμό μελέτης έλαβαν λεβοσιμενδάνη (**πίνακες 28-31**). Τα κριτήρια χορήγησης λεβοσιμενδάνης περιγράφονται αναλυτικά στην **παράγραφο B2.3**. Τρεις εκ των ασθενών αυτών έλαβαν μία (n=2) ή δύο (n=1) δόσεις του φαρμάκου. Οι ασθενείς αυτοί εισήχθησαν απευθείας στην ΜΕΘ και απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της πρώτης τους νοσηλείας λόγω καρδιογενούς καταπληξίας. Μάλιστα στους 2 εξ’ αυτών δεν πραγματοποιήθηκε καθετηριασμός και βιοψία μυοκαρδίου (οι μοναδικοί ασθενείς στον πληθυσμό μελέτης που δεν έγινε βιοψία) λόγω της βαρύτητας της κατάστασης, οπότε και θεωρήθηκε ότι ο κίνδυνος από τη διενέργεια της επεμβατικής αυτής πράξης θα ήταν μεγαλύτερος από το προσδοκώμενο (πιθανό) όφελος. Στην συνέχεια της συζήτησης θα αναφερθούμε στα αποτελέσματα που προέκυψαν από την ανάλυση δεδομένων των υπολοίπων 16 ασθενών (**πίνακες 32-35**) προκειμένου να εξαλείψουμε την πιθανότητα

εισαγωγής σφάλματος (πιθανή χορήγηση δηλαδή του φαρμάκου σε ασθενείς με σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια, οπότε δυνητικά υπήρχε αντένδειξη). Παρά ταύτα, έχει γίνει η ίδια ανάλυση δεδομένων και για το σύνολο των ασθενών που έλαβαν λεβοσιμενδάνη (n=19) (πίνακες 28-31); τα δεδομένα αυτά απλώς παρατίθενται χωρίς να αξιολογούνται περαιτέρω ή να προσπαθούν να ερμηνευτούν.

Από τον **πίνακα 32** φαίνεται ότι φόρτιση χορηγήθηκε σε 13 από τους 16 ασθενείς, ενώ 1 ασθενείς δεν έλαβε φόρτιση (δεν υπάρχουν δεδομένα για τους άλλους 2). Σε ότι αφορά την αξιολόγηση της επίδρασης του φαρμάκου, στατιστικώς σημαντική διαφορά βρέθηκε μεταξύ της καρδιακής συχνότητας πριν την χορήγησή του και μετά τη χορήγηση φόρτισης (**p=0.016**) (μετά την φόρτιση η καρδιακή συχνότητα ήταν υψηλότερη); μεταξύ του κλάσματος βράχυνσης πριν την χορήγησή του και μετά την ολοκλήρωση της 24^{ης} έγχυσης (**p=0.003**) (μετά την χορήγηση λεβοσιμενδάνης το κλάσμα βράχυνσης ήταν υψηλότερο) καθώς, επίσης, και μεταξύ των επιπέδων του proBNP πριν την χορήγηση λεβοσιμενδάνης και μετά την ολοκλήρωση της 24^{ης} έγχυσης (**p=0.033**) (μετά την χορήγηση λεβοσιμενδάνης το proBNP ήταν χαμηλότερο). Οι ανωτέρω μετρήσεις αφορούν την πρώτη 24ωρη έγχυση λεβοσιμενδάνης για κάθε ασθενή.

Τα ευρήματα από την ανάλυσή μας είναι συγκρίσιμα με τα δεδομένα που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία. Μελέτες που έχουν γίνει σε παιδιατρικούς ασθενείς έχουν δείξει ότι η χορήγηση λεβοσιμενδάνης βελτιώνει τόσο τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, ενώ, παράλληλα, σχετίζεται με ελάττωση των επιπέδων proBNP. Σημειώνεται πως οι σχετικές με την επίδραση του φαρμάκου μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς αφορούν, κυρίως, καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Τα δεδομένα για την χρήση της σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη μυοκαρδίτιδας ή μυοκαρδιοπάθειας είναι εξαιρετικά πτωχά και αφορούν περιγραφές περιστατικών ή πολύ μικρές σειρές [240-243]. Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας μετά τη χορήγηση λεβοσιμενδάνης έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ενηλίκων με καρδιακή ανεπάρκεια, με την επίδραση αυτή να είναι δόσοεξαρτώμενη και να μην μετριάζεται από τη συγχορήγηση β-αποκλειστών [224,233].

Στατιστικά σημαντικές μεταβολές στην αρτηριακή πίεση των ασθενών πριν και μετά τη χορήγηση του φαρμάκου δεν παρατηρήθηκαν (τόσο μετά τη φόρτιση όσο και μετά την ολοκλήρωση της 24^{ης} έγχυσης). Παρά ταύτα, δεν αναζητήθηκαν δεδομένα που να αφορούν τη χορήγηση των υπολοίπων φαρμάκων τα οποία δυνητικά θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις τιμές αρτηριακής πίεσης (π.χ. β-αποκλειστές ή αναστολείς ΜΕΑ). Για παράδειγμα, θα

μπορούσαν κάποιες δόσεις εκ των φαρμάκων που δυνητικά προκαλούν υπόταση και χορηγούνται εκ του στόματος να έχουν παραληφθεί κατά τη διάρκεια χορήγησης της λεβοσιμενδάνης για την αποφυγή αθροιστικής δράσης και πρόκλησης υπότασης. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να εξαχθούν ακριβή συμπεράσματα. Η έγχυση λεβοσιμενδάνης, ωστόσο, (διάμεση τιμή 12 δόσεις / ασθενής; IQR 9-24; **πίνακας 33**) δεν διακόπηκε σε κανέναν ασθενή, οπότε με ασφάλεια μπορούμε να πούμε ότι κλινικά σημαντική υπόταση δεν παρατηρήθηκε στον πληθυσμό μας, κάτι που συνάδει με τα δεδομένα από παιδιατρικές μελέτες σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης του φαρμάκου [241-243]. Τροποποιήσεις στη δόση χορήγησης κατά τη διάρκεια της 24ωρης έγχυσης ή άλλα υποστηρικτικά μέτρα για την αιμοδυναμική υποστήριξη του ασθενούς (με πιο σύνηθες τη χορήγηση κρυσταλλοειδών) μπορεί, ωστόσο, να ήταν αναγκαία κατά τη διάρκεια της έγχυσης, προκειμένου αυτή να ολοκληρωθεί.

Η λεβοσιμενδάνη, χορηγείται σε ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται σταθεροποίηση με την μέγιστη ανεκτή αγωγή κατά της καρδιακής ανεπάρκειας. Συνεπώς, είναι αναμενόμενο οι ασθενείς αυτοί να είναι πιο επιβαρυνμένοι συγκριτικά με εκείνους στους οποίους τελικά το φάρμακο δεν χορηγείται. Για να ελεγχθεί η υπόθεση αυτή έγινε ανάλυση δεδομένων προκειμένου να αναγνωριστούν πιθανοί παράγοντες που διαφοροποιούν τις 2 αυτές ομάδες ασθενών (**πίνακες 34α, 34β, 35**). Οι παράγοντες που βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με την λήψη λεβοσιμενδάνης ήταν η νοσηλεία στη ΜΕΘ (**p=0.038**) (οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη σε σχέση με αυτούς που δεν νοσηλεύτηκαν); η χορήγηση ινóτροπων κατά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ αλλά και η χορήγηση ινóτροπων κατά την άφιξη του ασθενούς (**p=0.005 και p=0.001 αντίστοιχα**) (οι ασθενείς που έλαβαν ινóτροπα τόσο κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ αλλά και εκείνοι που ήδη λάμβαναν ινóτροπη υποστήριξη κατά την άφιξή τους στο κέντρο μας πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη σε σχέση με αυτούς που δεν πήραν); το στάδιο NYHA-ROSS (συνολικά) (**p=0,014**) (οι ασθενείς με στάδιο NYHA-ROSS IV πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη σε σχέση με αυτούς με χαμηλότερο στάδιο NYHA-ROSS); η παραπομπή για μεταμόσχευση (**p=0,034**) (οι ασθενείς που παραπέμφθηκαν για μεταμόσχευση πήραν σε μεγαλύτερο ποσοστό λεβοσιμενδάνη σε σχέση με αυτούς που δεν παραπέμφθηκαν); η διάρκεια νοσηλείας στην ΜΕΘ και στο νοσοκομείο (**p=0,034 και p=0,001 αντίστοιχα**) (ασθενείς που πήραν λεβοσιμενδάνη είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας σε σχέση με αυτούς που δεν πήραν); το κλάσμα βράχυνσης FS (**p=0,001**) (ασθενείς που πήραν λεβοσιμενδάνη είχαν μικρότερο FS σε σχέση με αυτούς που δεν

πήραν). Από τα δεδομένα αυτά συμπεραίνουμε πως οι ασθενείς που έλαβαν λεβοσιμενδάνη ήταν σε βαρύτερη κατάσταση σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν, κάτι το οποίο όπως εξηγήθηκε είναι λογικό και αναμενόμενο. Σημειώνεται, επιπρόσθετα, πως κάποιιοι από τους ανωτέρω παράγοντες που διαφοροποιούν τις 2 ομάδες, όπως το κλάσμα βράχυνσης και η κλινική ταξινόμηση της καρδιακής ανεπάρκειας, έχουν συσχετιστεί με δυσμενή έκβαση αλλά και αυξημένη θνητότητα στον πληθυσμό μελέτης μας (πίνακες 24 και 26β).

Στη μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης λεβοσιμενδάνης και δυσμενούς έκβασης ή θανάτου των ασθενών. Οι ασθενείς που πήραν λεβοσιμενδάνη ωστόσο παραπέμφθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό για μεταμόσχευση. Με δεδομένο πως υπάρχει διαφορά στα χαρακτηριστικά των 2 ομάδων (δηλ. οι ασθενείς που πήραν λεβοσιμενδάνη ήταν πιο βαριά άρρωστοι και είχαν περισσότερους παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση ή θάνατο από εκείνους που δεν πήραν), θεωρούμε πως το εύρημα αυτό αντικατοπτρίζει αυτή ακριβώς τη διαφορά. Παράλληλα, η απουσία συσχέτισης μεταξύ χορήγησης του φαρμάκου και δυσμενούς έκβασης ή θανάτου μπορεί, επίσης, να οφείλεται στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των ομάδων. Το γεγονός ότι οι ασθενείς με περισσότερους παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση και αυξημένη θνητότητα είχαν τελικά στατιστικά μη σημαντική διαφορά στην έκβασή τους (πέρα ότι παραπέμφθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό για μεταμόσχευση) συγκριτικά με την ομάδα ασθενών χαμηλότερου κινδύνου, μας κάνει να πιστεύουμε ότι η επαναλαμβανόμενη χορήγηση του φαρμάκου δυνητικά θα μπορούσε να έχει ευνοϊκές επιπτώσεις για την τελική έκβαση των ασθενών αυτών. Από τις παιδιατρικές μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται ότι η επαναλαμβανόμενη χορήγηση του φαρμάκου μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη χορήγησης μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας; να οδηγήσει (χρονίως) σε ελάττωση των επιπέδων proBNP [220,240]; να βελτιώσει (χρονίως) τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, ιδίως σε ασθενείς στους οποίους δεν έχουν επέλθει μη αναστρέψιμες μυοκαρδιακές αλλοιώσεις [242] και να οδηγήσει σε ελάττωση της ινότροπης υποστήριξης [243], ευρήματα που συνάδουν με την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας. Σημειώνεται η απουσία μελετών από την βιβλιογραφία που να συσχετίζουν την μακροχρόνια έκβαση παιδιατρικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (απότοκη μυοκαρδίτιδας ή μυοκαρδιοπάθειας) με τη χορήγηση λεβοσιμενδάνης.

E. Περιορισμοί

Η μελέτη μας έχει ορισμένους σημαντικούς περιορισμούς. Πρώτον, πρόκειται για αναδρομική μονοκεντρική μελέτη πληθυσμού, οπότε χρειάζονται περαιτέρω προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για επιβεβαίωση των ευρημάτων μας. Δεύτερον, ο αριθμός των ασθενών γενικά αλλά και ειδικότερα αυτών που έλαβαν λεβοσιμενδάνη είναι μικρός, οπότε χρειάζονται πολυκεντρικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών προκειμένου να βγουν ασφαλέστερα συμπεράσματα. Τρίτον, η μελέτη εξ' αρχής δεν είχε σχεδιαστεί κατά τέτοιον τρόπο ώστε οι 2 ομάδες ασθενών να έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά. Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών δεν ήταν εφικτό να γίνει matching analysis στα πλαίσια της στατιστικής ανάλυσης. Τέταρτον, στο κέντρο μας δεν ελέγχεται η παρουσία ενεργού ιϊκού πολλαπλασιασμού στα ιστολογικά δείγματα μυοκαρδίου, οπότε στα περιστατικά με θετική PCR μυοκαρδίου δεν μπορούμε να ανιχνεύσουμε τους 'innocent bystanders' (λανθάνουσα λοίμωξη). Έτσι δυνητικά εισάγουμε συστηματικό σφάλμα σε ότι αφορά τη διαγνωστική κατηγοριοποίηση. Πέμπτον, στο κέντρο μας δεν πραγματοποιείται έλεγχος με μαγνητική τομογραφία καρδιάς, κάτι που θα μπορούσε να προσφέρει περαιτέρω διαγνωστικές πληροφορίες. Έκτον, δεν έχει γίνει συστηματική καταγραφή των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου εκτός των αιμοδυναμικών παραμέτρων. Ωστόσο, τα υπόλοιπα δεδομένα έχουν συλλεχθεί με συστηματικό τρόπο.

F. Συμπεράσματα

Παρά τους ανωτέρω περιορισμούς από την παρούσα μελέτη προκύπτει πως η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων λεβοσιμενδάνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη μυοκαρδίτιδας ή μυοκαρδιοπάθειας είναι καλώς ανεκτή χωρίς σημαντικές αιμοδυναμικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ προσφέρει σημαντικά οφέλη με βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας (αύξηση του κλάσματος βράχυνσης) και ελάττωση των επιπέδων proBNP. Τα ευρήματα της μελέτης μας είναι συγκρίσιμα με τα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η συχνότερη αιτία καρδιακής ανεπάρκειας σε παιδιά με ανατομικά φυσιολογική καρδιά είναι η μυοκαρδιοπάθεια. Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της λεβοσιμενδάνης στον πληθυσμό αυτό είναι πολύ πτωχά.

Σκοποί και υποθέσεις: Οι σκοποί της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών παιδιατρικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη μυοκαρδιοπάθειας / μυοκαρδίτιδας, η αναγνώριση πιθανών παραγόντων κινδύνου και η εκτίμηση της πιθανής αποτελεσματικότητας χορήγησης λεβοσιμενδάνης στον μελετώμενο πληθυσμό.

Υλικό και μέθοδος: Αναδρομική μελέτη ανασκόπησης των ιατρικών αρχείων παιδιατρικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και διάγνωση μυοκαρδιοπάθειας – μυοκαρδίτιδας, που νοσηλεύτηκαν στο Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο το διάστημα 2004-2017.

Αποτελέσματα: Συνολικά μελετήθηκαν 75 ασθενείς. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν 24.1 μήνες (IQR 8,3-85,9). Αναγνωρίστηκαν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση (αθροιστικά επιδείνωση, παραπομπή προς μεταμόσχευση, θάνατος), αλλά και ξεχωριστά θάνατο. Αναλύθηκαν δεδομένα από 16 ασθενείς που έλαβαν λεβοσιμενδάνη [σύνολο 265 εγχύσεις με διάμεση τιμή 12 εγχύσεις/ασθενή (IQR 9-24)]. Η χορήγηση λεβοσιμενδάνης ήταν καλώς ανεκτή και συσχετίστηκε με βελτίωση του κλάσματος βράχυνσης ($p=0.003$), καθώς επίσης και ελάττωση των τιμών NT-pro-BNP ($p=0.033$).

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη η χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων λεβοσιμενδάνης σε παιδιά με καρδιακή ανεπάρκεια απότοκη μυοκαρδίτιδας ή μυοκαρδιοπάθειας ήταν ασφαλής και σχετίστηκε με βελτίωση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας και ελάττωση των τιμών NT-proBNP.

Abstract

Introduction: The commonest cause of heart failure in children with anatomically intact heart is cardiomyopathy. Data regarding effectiveness of levosimendan in this group of patients is limited.

Purpose: The aims of this study were to present the epidemiologic data of paediatric patients with heart failure secondary to cardiomyopathy, to identify potential risk factors predictive of outcome and to retrospectively evaluate the possible effect of levosimendan administration in this particular group of patients.

Materials and methods: Retrospective cohort study of paediatric patients with heart failure secondary to cardiomyopathy – myocarditis, who were hospitalised in Onassis Cardiac Surgery Centre, Athens, Greece, during 2004-2017.

Results: Seventy five patients were included in the study. Median follow up was 24.1 months (IQR 8,3-85,9). Multiple risk factors were identified for adverse outcome (composite endpoint of deterioration, transplantation listing and death) and death. Sixteen patients who received in total 265 levosimendan infusions [median 12 infusions/patient (IQR 9-24)] were analyzed. Levosimendan infusions were safe and associated with significant improvement of LV shortening fraction (**p=0.003**) and significant reduction of NT-proBNP values (**p=0.033**).

Conclusions: In our study, repeated levosimendan infusions in children with heart failure due to cardiomyopathy – myocarditis were safe and associated with significant improvement of LV function and significant reduction of NT-proBNP values.

1. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980; 44:672.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34:2636.
6. Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet* 2012; 379:738-47.
7. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1:3.
8. Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2046.
9. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2014 Jul 22;64(3):304-18.
10. Elliott PM. Classification of cardiomyopathies: evolution or revolution? *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2073.
11. Maisch B, Portig I, Ristic A, et al. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report. *Herz*. 2000 May;25(3):200-9.
12. Karatolios K, Pankuweit S, Kisselbach C, et al. Inflammatory cardiomyopathy. *Helvetic J Cardiol*. 2006 Mar-Apr; 47(2):54-65.
13. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360:1526-38.
14. Watkins H, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011; 364:1643-1656.

15. Towbin JA. Inherited cardiomyopathies. *Circ J* 2014;78(10):2347-2356.
16. Braunwald E. Cardiomyopathies: An Overview. *Circ Res.* 2017;121:711-721.
17. Herman DS, Lam L, Taylor MRG, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012; 366:619-628.
18. Cahill TJ, Ashrafian H, Watkins H. Genetic cardiomyopathies causing heart failure. *Circ Res.* 2013 Aug 30;113(6):660-75.
19. Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, et al. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagn.* 2013 Mar;15(2):158-70.
20. Marian AJ, Salek L, Lutucuta S. Molecular genetics and pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy. *Minerva medica.* 2001;92(6):435-451.
21. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1997 Jan 23;336(4):267-76.
22. Kaski JP, Syrris P, Burch M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy in children is caused by mutations in cardiac sarcomere protein genes. *Heart* 2008 Nov;94(11):1478-84.
23. Mogensen J, Kubo T, Duque M, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *J Clin Invest.* 2003 Jan;111(2):209-16.
24. Kostareva A, Kiselev A, Gudkova A, et al. Genetic Spectrum of Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Uncovered by Next-Generation Sequencing. Ai T, ed. *PLoS ONE.* 2016;11(9):e0163362.
25. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2017 Jan 5;376(1):61-72.
26. Lombardi R, Marian AJ. Molecular genetics and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a disease of cardiac stem cells. *Pediatr Cardiol.* 2011 Mar;32(3):360-5.
27. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Dec;38(7):1773-81.
28. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res.* 2017 Sep 15;121(7):731-748.
29. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res.* 2017 Sep 15;121(7):749-770.
30. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Feb 28;59(9):779-92.
31. Fung G, Luo H, Qiu Y, et al. Myocarditis. *Circ Res.* 2016 Feb 5;118(3):496-514.

32. Wilkinson JD, Landy DC, Colan SD, et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: key results from the first 15 years. *Heart Fail Clin*. 2010 Oct;6(4):401-13, vii.
33. Krejci J, Mlejnek D, Sochorova D, et al. Inflammatory Cardiomyopathy: A Current View on the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*. 2016;2016:11
34. Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010 Jun;22(3):278-83.
35. Farinha IT, Miranda JO. Myocarditis in Paediatric Patients: Unveiling the Progression to Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2016;3(4):31.
36. Shah M. Hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young*. 2017 Jan;27(S1):S25-S30.
37. Ammash NM, Seward JB, Bailey KR, et al. Clinical profile and outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Circulation*. 2000 May 30;101(21):2490-6.
38. Abelmann WH, Lorell BH. The challenge of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(6):1219.
39. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1647-55.
40. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1994 Dec 8;331(23):1564-75.
41. Luk A, Ahn E, Soor GS, et al. Dilated cardiomyopathy: a review. *J Clin Pathol*. 2009 Mar;62(3):219-25.
42. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):784-802.
43. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):819-837.
44. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017 Jul 22;390(10092):400-414.
45. Selvaganesh M, Arul AS, Balasubramanian S, et al. An unusual ECG pattern in restrictive cardiomyopathy. *Indian Heart J*. 2015 Jul-Aug;67(4):362-7.
46. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(7):806-14.

47. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(24):e783.
48. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733.
49. Jan MF, Tajik AJ. Modern Imaging Techniques in Cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):874-891.
50. Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Feb 1;14:13.
51. Noureldin RA1, Liu S, Nacif MS, et al. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 Feb 20;14:17.
52. To AC, Dhillon A, Desai MY. Cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Oct;4(10):1123-37.
53. Kuruvilla S, Adenaw N, Katwal AB, et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;7(2):250-258.
54. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2007;116(19):2216.
55. Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e579.
56. Kalra A, Kneeland R, Samara MA, et al. The Changing Role for Endomyocardial Biopsy in the Diagnosis of Giant-Cell Myocarditis. *Cardiol Ther*. 2014 Dec;3(1-2):53-9
57. Rowin EJ, Maron BJ, Olivotto I, et al. Role of Exercise Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11):1374.
58. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2008;94(10):1288.

59. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation*. 2006;114(21):2232.
60. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Fernandez X, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Feb;25(2):182-9.
61. Price JF, Thomas AK, Grenier M, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2006 Sep 5;114(10):1063-9.
62. Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, et al. Serial Measurements of Serum NT-proBNP as Markers of Left Ventricular Systolic Function and Remodeling in Children with Heart Failure. *American heart journal*. 2010;160(4):776-783.
63. Leya FS, Arab D, Joyal D, et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1900.
64. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct;62(16):e147-239.
65. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975.
66. Boulos M, Lashevsky I, Reisner S, et al. Electroanatomic mapping of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):2020.
67. Migliore F, Zorzi A, Silvano M, et al. Prognostic value of endocardial voltage mapping in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Feb;6(1):167-76.
68. Marra MP, Leoni L, Bauce B, et al. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):91.
69. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1639.

70. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):227-32.
71. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014 Jan 7;129(1):115-28.
72. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1475-87.
73. Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(7):897-903.
74. Biesbroek PS, Beek AM, Germans T, et al. Diagnosis of myocarditis: Current state and future perspectives. *Int J Cardiol*. 2015 Jul 15;191:211-9.
75. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005 Aug;26(15):1461-74.
76. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, et al. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1802-9.
77. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(11):1326-33.
78. Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis. *N Engl J Med*. 2010 Apr 1;362(13):1248-9.
79. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, et al. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics*. 2007 Dec;120(6):1278-85.
80. Durani Y, Egan M, Baffa J, et al. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med*. 2009 Oct;27(8):942-7.
81. Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010 Nov;31(22):2715-26.
82. 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(2):83.
83. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document

was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011 Aug;8(8):1308-39.

84. Hsu KH, Chi NH, Yu HY, et al. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011 Sep 1;40(3):682-8.
85. Chen YS, Wang MJ, Chou NK, et al. Rescue for acute myocarditis with shock by extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 1999 Dec;68(6):2220-4.
86. Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Crit Care Med*. 2011 May;39(5):1029-35.
87. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793-2867.
88. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Oct 24. pii: S0735-1097(17)41305-2.
89. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014 Dec 2;130(23):2071-104.
90. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Nov;50(5):e1-e88.
91. Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Jul;26(14):1422-45.

92. Matsumori A, Igata H, Ono K, et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. *Jpn Circ J*. 1999 Dec;63(12):934-40.
93. Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O'Connell JB, et al. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Nov;6(5):1078-82.
94. Khatib R, Reyes MP, Smith F, et al. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin. *J Lab Clin Med*. 1990 Jul;116(1):116-20.
95. Kishimoto C, Crumpacker CS, Abelmann WH. Ribavirin treatment of murine coxsackievirus B3 myocarditis with analyses of lymphocyte subsets. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Nov;12(5):1334-41.
96. Matsumori A, Tomioka N, Kawai C. Protective effect of recombinant alpha interferon on coxsackievirus B3 myocarditis in mice. *Am Heart J*. 1988 Jun;115(6):1229-32.
97. Kishimoto C, Crumpacker CS, Abelmann WH. Prevention of murine coxsackie B3 viral myocarditis and associated lymphoid organ atrophy with recombinant human leucocyte interferon alpha A/D. *Cardiovasc Res*. 1988 Oct;22(10):732-8.
98. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2003 Jun 10;107(22):2793-8.
99. Kühl U, Lassner D, von Schlippenbach J, et al. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 2;60(14):1295-6.
100. Kuchynka P, Palecek T, Hrbackova H, et al. Herpes simplex virus-induced cardiomyopathy successfully treated with acyclovir. *Wien Klin Wochenschr*. 2010 Oct;122(19-20):592-5.
101. Kühl U, Lassner D, Wallaschek N, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *Eur J Heart Fail*. 2015 Jan;17(1):9-19.
102. Nguyen AB, Chung BB, Sayer G, et al. Acute Myocarditis Secondary to Reactivated Chromosomally-Integrated Human Herpesvirus 6. *Journal of cardiac failure*. 2017;23(7):576-577.
103. Reddy S, Eliassen E, Krueger GR, Das BB. Human herpesvirus 6-induced inflammatory cardiomyopathy in immunocompetent children. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2017;10(3):259-268.

104. Van Linthout S, Elsanhoury A, Klein O, et al. Telbivudine in chronic lymphocytic myocarditis and human parvovirus B19 transcriptional activity. *ESC Heart Fail.* 2018 Aug 11.
105. Schmidt-Lucke C, Spillmann F, Bock T, et al. Interferon beta modulates endothelial damage in patients with cardiac persistence of human parvovirus b19 infection. *J Infect Dis.* 2010 Mar 15;201(6):936-45.
106. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2001 Jan 16;103(2):220-5.
107. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001 May 8;103(18):2254-9.
108. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, et al. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 20;(5):CD004370.
109. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. et al. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009 Aug;30(16):1995-2002.
110. Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus non-responders. *Circulation.* 2003 Feb 18;107(6):857-63.
111. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1995 Aug 3;333(5):269-75.
112. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation.* 2001 Jul 3;104(1):39-45.
113. Chen HS, Wang W, Wu SN, et al. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 18;(10):CD004471.
114. Cooper LT, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of Immunosuppression for Giant Cell Myocarditis. *The American journal of cardiology.* 2008;102(11):1535-1539.
115. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1997;336(26):1860

116. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail*. 2013 Jan;6(1):15-22.
117. Menghini VV, Savcenko V, Olson LJ, et al. Combined immunosuppression for the treatment of idiopathic giant cell myocarditis. *Mayo Clin Proc*. 1999 Dec;74(12):1221-6.
118. Kawano S, Kato J, Kawano N, et al. Clinical features and outcomes of eosinophilic myocarditis patients treated with prednisolone at a single institution over a 27-year period. *Intern Med*. 2011;50(9):975-81.
119. Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, et al. Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2005 Jan 1;95(1):143-6.
120. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 1;88(9):1006-10.
121. Sadek MM, Yung D, Birnie DH, et al. Corticosteroid therapy for cardiac sarcoidosis: a systematic review. *Can J Cardiol*. 2013 Sep;29(9):1034-41.
122. Felix SB, Staudt A. Non-specific immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy: mechanisms and clinical effects. *Int J Cardiol*. 2006 Sep 10;112(1):30-3.
123. Ohlow MA, Brunelli M, Schreiber M, et al. Therapeutic effect of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in patients with dilated cardiomyopathy: Results from the observational prospective Bad Berka Registry. *J Cardiol*. 2017 Feb;69(2):409-416.
124. Lu C, Qin F, Yan Y, et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med*. 2016 Aug;17(8):631-7
125. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):252-7.
126. Klugman D, Berger JT, Sable CA, et al. Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multi-institutional analysis. *Pediatr Cardiol*. 2010 Feb;31(2):222-8.
127. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2013 Aug;15(8):1070-118.

128. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381.
129. Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovascular Disease*. 2017;6:2048004016687211.
130. Fifer MA, Vlahakes GJ. Management of symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008 Jan 22;117(3):429-39.
131. Sherrid MV, Pearle G, Gunsburg DZ. Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1998 Jan 6-13;97(1):41-7.
132. Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1997 Mar 13;336(11):775-85.
133. Gistri R, Cecchi F, Choudhury L, et al. Effect of verapamil on absolute myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1994 Aug 15;74(4):363-8.
134. Pacileo G, De Cristofaro M, Russo MG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in pediatric patients: effect of verapamil on regional and global left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol*. 2000 Feb;16(2):146-52.
135. Nishimura RA, Seggewiss H, Schaff HV. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Surgical Myectomy and Septal Ablation. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):771-783.
136. Rogers DP, Marazia S, Chow AW, et al. Effect of biventricular pacing on symptoms and cardiac remodelling in patients with end-stage hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2008 May;10(5):507-13.
137. Lenarczyk R, Woźniak A, Kowalski O, et al. Effect of cardiac resynchronization on gradient reduction in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: preliminary study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2011 Nov;34(11):1544-52.
138. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Apical Aneurysm: Implications for Risk Stratification and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):761-773.
139. Spirito P, Autore C, Rapezzi C, et al. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2009 Apr 7;119(13):1703-10.

140. Stroumpoulis KI, Pantazopoulos IN, Xanthos TT. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *World J Cardiol*. 2010 Sep 26;2(9):289-98.
141. O'Mahony C, Elliott P, McKenna W. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Apr;6(2):443-51.
142. Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015 Dec 7;36(46):3227-37.
143. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017 Nov 21;136(21):2068-2082.
144. Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, et al. The Impact of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy on Survival in Autosomal-Dominant Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVD5). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(3):400-408.
145. Gatzoulis K, Protonotarios N, Anastasakis A, et al. Implantable defibrillator therapy in Naxos disease. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Jul;23(7):1176-8.
146. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, et al. Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr 19;45(8):1364-7.
147. Tedford RJ, James C, Judge DP, et al. Cardiac Transplantation in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(3):289-290.
148. Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, et al. Competing Risks for Death and Cardiac Transplantation in Children with Dilated Cardiomyopathy: Results from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation*. 2011;124(7):814-823.
149. Matsumura Y, Takata J, Kitaoka H, et al. Long-term prognosis of dilated cardiomyopathy revisited: an improvement in survival over the past 20 years. *Circ J*. 2006 Apr;70(4):376-83.
150. Fruhwald FM, Dusleag J, Eber B, et al. Long-term outcome and prognostic factors in dilated cardiomyopathy. Preliminary results. *Angiology*. 1994 Sep;45(9):763-70.
151. Pereira Nunes Mdo C, Barbosa MM, Ribeiro AL, et al. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Jul;63(7):788-97.
152. Broch K, Murbræch K, Andreassen AK, et al. Contemporary Outcome in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2015 Sep 15;116(6):952-9.

153. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. *JAMA*. 2006;296(15):1867–1876.
154. McKenna W, Deanfield J, Faruqui A, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1981 Mar;47(3):532-8.
155. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, et al. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA*. 1999 Feb 17;281(7):650-5.
156. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, et al. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med*. 1989 Mar 23;320(12):749-55.
157. Cecchi F, Olivotto I, Monterege A, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in Tuscany: clinical course and outcome in an unselected regional population. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov 15;26(6):1529-36.
158. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 12;65(18):1915-28.
159. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, et al. Risk stratification at the time of diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *Lancet*. 2013;382(9908):1889-1897.
160. Alexander PMA, Nugent AW, Daubeney PEF, et al. Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosed During Childhood: Results From a National Population-Based Study. *Circulation*. 2018 Jul 3;138(1):29-36.
161. Elliott PM, Gimeno JR, Thaman R, et al. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2006 Jun;92(6):785-91.
162. Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003 Jan 23;348(4):295-303.
163. Sorajja P, Ommen SR, Nishimura RA, et al. Adverse prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy who have epicardial coronary artery disease. *Circulation*. 2003 Nov 11;108(19):2342-8.
164. Masri A, Kanj M, Thamilarasan M, et al. Outcomes in hypertrophic cardiomyopathy patients with and without atrial fibrillation: a survival meta-analysis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017;7(1):36-44.

165. Xiaohui N, Min T, Ruohan C, et al. Predictors of prognosis in 107 patients with idiopathic restrictive cardiomyopathy. *Heart* 2011;97:A208-A209.
166. Weller RJ, Weintraub R, Addonizio LJ, et al. Outcome of idiopathic restrictive cardiomyopathy in children. *Am J Cardiol.* 2002 Sep 1;90(5):501-6.
167. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation.* 2004 Oct 5;110(14):1879-84.
168. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015 Jun;8(3):437-46.
169. Bhonsale A, Te Riele ASJM, Sawant AC, et al. Cardiac phenotype and long-term prognosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia patients with late presentation. *Heart Rhythm.* 2017 Jun;14(6):883-891.
170. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J.* 2015 Apr 7;36(14):847-55.
171. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation.* 2008 Aug 5;118(6):639-48.
172. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2011 Apr;13(4):398-405.
173. Mendes LA, Dec GW, Picard MH, et al. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J.* 1994 Aug;128(2):301-7.
174. Sheppard R, Bedi M, Kubota T, et al. Myocardial expression of fas and recovery of left ventricular function in patients with recent-onset cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Sep 20;46(6):1036-42.
175. Fuse K, Kodama M, Okura Y. Predictors of disease course in patients with acute myocarditis. *Circulation.* 2000 Dec 5;102(23):2829-35.
176. Nishii M1, Inomata T, Takehana H, et al. Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Sep 15;44(6):1292-7.
177. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation.* 2006 Feb 14;113(6):876-90.

178. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. Progress in cardiovascular diseases. 2010;52(4):274-288.
179. McCarthy RE, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med*. 2000 Mar 9;342(10):690-5.
180. Okura Y, Dec GW, Hare JM, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 15;41(2):322-9.
181. Boussir H, Ghalem A, Ismaili N, et al. Eosinophilic myocarditis and hypereosinophilic syndrome. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2017;29(3):211-213.
182. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, et al. Eosinophilic Myocarditis: Characteristics, Treatment, and Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov 7;70(19):2363-2375.
183. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):887-93.
184. Krejci J, Poloczko H, Hude P, et al. Impact of inflammatory infiltration and viral genome presence in myocardium on the changes of echocardiographic parameters. *Cor et Vasa*. 2013 Aug 55(4):e333–e340
185. Kuethe F, Lindner J, Matschke K, et al. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 1;49(11):1660-6.
186. Kühl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):1965-70.
187. Escher F, Kühl U, Lassner D, et al. Presence of perforin in endomyocardial biopsies of patients with inflammatory cardiomyopathy predicts poor outcome. *Eur J Heart Fail*. 2014 Oct;16(10):1066-72.
188. Lauer B, Schannwell M, Kühl U, et al. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):11-8.
189. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, et al. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Sep 1;5(5):622-7.

190. Lee KJ, McCrindle BW, Bohn DJ, et al. Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood. *Heart*. 1999 Aug;82(2):226-33.
191. Gagliardi MG, Fierabracci A, Pilati M, et al. The Impact of Specific Viruses on Clinical Outcome in Children Presenting with Acute Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 1;17(4):486.
192. Towbin JA, Jefferies JL. Cardiomyopathies Due to Left Ventricular Noncompaction, Mitochondrial and Storage Diseases, and Inborn Errors of Metabolism. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):838-854.
193. Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation*. 2004 Jun 22;109(24):2965-71.
194. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, et al. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Aug;36(2):493-500.
195. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2005 Jan;26(2):187-92.
196. 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 Oct 28;64(17):1840-50.
197. Aras D, Tufekcioglu O, Ergun K, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. *J Card Fail*. 2006 Dec;12(9):726-33.
198. Kovacevic-Preradovic T, Jenni R, Oechslin EN, et al. Isolated left ventricular noncompaction as a cause for heart failure and heart transplantation: a single center experience. *Cardiology*. 2009;112(2):158-64.
199. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990 Aug;82(2):507-13.
200. Risebro CA, Riley PR. Formation of the ventricles. *Scientific World Journal*. 2006 Apr 25;6:1862-80.
201. Goud A, Padmanabhan S. A rare form of cardiomyopathy: left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2016;6(1):10.3402/jchimp.v6.29888.
202. Pignatelli RH, McMahon CJ, Dreyer WJ, et al. Clinical characterization of left ventricular noncompaction in children: a relatively common form of cardiomyopathy. *Circulation*. 2003 Nov 25;108(21):2672-8.

203. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jul;34(1):233-40.
204. Stöllberger C, Blazek G, Dobias C, et al. Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Am J Cardiol*. 2011 Oct 1;108(7):1021-3.
205. Stähli BE, Gebhard C, Biaggi P, et al. Left ventricular non-compaction: prevalence in congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 10;167(6):2477-81.
206. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart*. 2001;86(6):666-671.
207. Frischknecht BS, Attenhofer Jost CH, Oechslin EN, et al. Validation of noncompaction criteria in dilated cardiomyopathy, and valvular and hypertensive heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Aug;18(8):865-72.
208. Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol*. 2002 Oct 15;90(8):899-902.
209. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):101.
210. Jacquier A, 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 May;31(9):1098-104.
211. Stöllberger C, Kopsa W, Tscherny R, et al. Diagnosing left ventricular noncompaction by echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging and its dependency on neuromuscular disorders. *Clin Cardiol*. 2008;31(8):383.
212. Sidhu MS, Uthamalingam S, Ahmed W, et al. Defining left ventricular noncompaction using cardiac computed tomography. *J Thorac Imaging*. 2014 Jan;29(1):60-6.
213. Brescia ST, Rossano JW, Pignatelli R, et al. Mortality and sudden death in pediatric left ventricular noncompaction in a tertiary referral center. *Circulation*. 2013 Jun 4;127(22):2202-8.
214. Greutmann M, Mah ML, Silversides CK, et al. Predictors of adverse outcome in adolescents and adults with isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol*. 2012 Jan 15;109(2):276-81.

215. Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future cardiology*. 2013;9(6):817-848.
216. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2013 Dec;29(12):1535-52.
217. Pollesello P, Papp Z, Papp JG. Calcium sensitizers: What have we learned over the last 25 years? *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15;203:543-8.
218. Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):359-67.
219. Amsallem E, Kasparian C, Haddour G, et al. Phosphodiesterase III inhibitors for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD002230.
220. Suominen PK. Single-center experience with levosimendan in children undergoing cardiac surgery and in children with decompensated heart failure. *BMC Anesthesiol*. 2011 Oct 5;11:18.
221. Nieminen MS, Fruhwald S, Heunks LM, et al. Levosimendan: current data, clinical use and future development. *Heart Lung Vessel*. 2013;5(4):227-45.
222. Kasikcioglu HA, Cam N. A review of levosimendan in the treatment of heart failure. *Vascular Health and Risk Management*. 2006;2(4):389-400.
223. Nieminen MS, Altenberger J, Ben-Gal T, et al. Repetitive use of levosimendan for treatment of chronic advanced heart failure: clinical evidence, practical considerations, and perspectives: an expert panel consensus. *Int J Cardiol*. 2014 Jun 15;174(2):360-7.
224. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov 15;36(6):1903-12.
225. Pagel P.S, Haikala H, Pentikäinen P.J, et al. Pharmacology of Levosimendan: A New Myofilament Calcium Sensitizer. *Cardiovascular Drug Reviews*. 1996;14(3):286-316.
226. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A, et al. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38: 341-349.
227. Kivikko M, Antila S, Eha J, et al. Pharmacokinetics of levosimendan and its metabolites during and after a 24-hour continuous infusion in patients with severe heart failure. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002 Oct;40(10):465-71.

228. Lilleberg J, Laine M, Palkama T, et al. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007 Jan;9(1):75-82.
229. Hansen MS, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE. Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure. *Pulm Circ.* 2018 Jul-Sep;8(3):2045894018790905.
230. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002 Jul 20;360(9328):196-202.
231. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation.* 2000 Oct 31;102(18):2222-7.
232. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013 Apr;1(2):103-11.
233. Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J.* 2002 Sep;23(18):1422-32.
234. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA.* 2007 May 2;297(17):1883-91.
235. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med.* 2012 Feb;40(2):634-46.
236. Mavrogeni S, Giamouzis G, Papadopoulou E, et al. A 6-month follow-up of intermittent levosimendan administration effect on systolic function, specific activity questionnaire, and arrhythmia in advanced heart failure. *J Card Fail.* 2007 Sep;13(7):556-9.
237. Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, et al. Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohormonal and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart.* 2006;92(12):1768-1772.
238. Pözl G, Altenberger J, Baholli L, et al. Repetitive use of levosimendan in advanced heart failure: need for stronger evidence in a field in dire need of a useful therapy. *Int J Cardiol.* 2017 Sep 15;243:389-395.

239. Silveti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure: An updated meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 1;202:138-43.
240. Séguéla PE, Mauriat P, Mouton JB, et al. Single-centred experience with levosimendan in paediatric decompensated dilated cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015 Jun-Jul;108(6-7):347-55.
241. Vilaboa Pedrosa C, Martínez Roca C, Yáñez Gómez P, et al. Experience with levosimendan in 32 paediatric patients. *Pediatr Cardiol.* 2015 Jun;36(5):1038-41.
242. Suominen P, Mattila N, Nyblom O, et al. The Hemodynamic Effects and Safety of Repetitive Levosimendan Infusions on Children With Dilated Cardiomyopathy. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017 Jan;8(1):25-31.
243. Silveti S, Silvani P, Azzolini ML, et al. A systematic review on levosimendan in paediatric patients. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(1):128-33.
244. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, et al. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J.* 2006 Aug;27(16):1908-20.
245. Angadi U, Westrope C, Chowdhry MF. Is levosimendan effective in paediatric heart failure and post-cardiac surgeries? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Oct;17(4):710-4.
246. Braun JP, Schneider M, Dohmen P, et al. Successful treatment of dilative cardiomyopathy in a 12-year-old girl using the calcium sensitizer levosimendan after weaning from mechanical biventricular assist support. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:772-774.
247. Goyer I, Brossier D, Toledano B. Hemodynamic support of a 15-year-old waiting for a heart transplant: Is there a role for levosimendan in pediatric heart failure? *Arch Pediatr.* 2018 Feb;25(2):132-135.
248. Kushwah S, Kumar A, Sahana KS. Levosimendan. A promising future drug for refractory cardiac failure in children? *Indian Heart Journal.* 2016;68(Suppl 1):S57-S60.
249. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, et al. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation.* 2012 Apr 24;125(16):2027-34.
250. Garcia-Elias A, Benito B. Ion Channel Disorders and Sudden Cardiac Death. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018;19(3):692.
251. Kim JB. Channelopathies. *Korean Journal of Pediatrics.* 2014;57(1):1-18.
252. Mizusawa Y, Wilde AA. Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Jun 1;5(3):606-16.

253. Eckart RE, Shry EA, Burke AP, et al. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 13;58(12):1254-61.
254. Van der Werf C, van Langen IM, Wilde AA. Sudden death in the young: what do we know about it and how to prevent? *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Feb;3(1):96-104.
255. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013 Dec;10(12):1932-63.
256. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the Congenital Long QT Syndrome. *Circulation*. 2009;120(18):1761-1767.
257. Blom MT, Cohen D, Seldenrijk A, et al. Brugada syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Jun;7(3):384-91.
258. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant*. 2004 Dec;23(12):1313-33.
259. Baruch L, Patacsil P, Hameed A, et al. Pharmacodynamic effects of milrinone with and without a bolus loading infusion. *Am Heart J*. 2001 Feb;141(2):266-73.
260. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):529-37.
261. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Mar;11(2):234-8.
262. McIntosh AM, Tong S, Deakyne SJ, et al. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(8):750-757.
263. Alexander PM, Daubeney PE, Nugent AW, et al. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation*. 2013 Oct 29;128(18):2039-46.
264. Lee TM, Hsu DT, Kantor P, et al. Pediatric Cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):855-873.

265. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, et al. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: an outcomes study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circ Heart Fail*. 2010 Nov;3(6):689-97.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Συντομογραφίες

AC	Arrhythmogenic Cardiomyopathy, Αρρυθμογόνος Μυοκαρδιοπάθεια
ALCAPA	Anomalous Left Coronary Artery (from the) Pulmonary Artery, Ανώμαλη Έκφυση της Αριστερής Στεφανιαίας Αρτηρίας από την Πνευμονική Αρτηρία
AMP	Adenosine Monophosphate, Μονοφωσφορική Αδενοσίνη
ARVD/C	Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / Cardiomyopathy, Αρρυθμογόνος Δυσπλασία της Δεξιάς Κοιλίας
AHA	American Heart Association, Αμερικανική Καρδιολογική Ένωση
AMP	Adenosine Monophosphate, Μονοφωσφορική Αδενοσίνη
ATP	Adenosine Triphosphate, Τριφωσφορική Αδενοσίνη
BiVAD	Biventricular Assist Device, Αμφικοιλιακή Συσκευή Υποστήριξης
BNP	B-type Natriuretic Peptide, Νατριουρητικό Πεπτίδιο τύπου Β
BrS	Brugada Syndrome, Σύνδρομο Brugada
CMV	Cytomegalovirus, Κυτταρομεγαλοϊός
CPVT	Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, Κατεχολαμινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία
DCM	Dilated Cardiomyopathy, Διατατική Μυοκαρδιοπάθεια
DCMI	Inflammatory Dilated Cardiomyopathy, Φλεγμονώδης Διατατική Μυοκαρδιοπάθεια
EBV	Ebstein Barr Virus, Ιός Ebstein Barr
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation, Εξωσωματική Μεμβράνη Οξυγόνωσης

EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology, Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιολογίας
FDA	Food And Drug Administration
HCM	Hypertrophic Cardiomyopathy, Υπερτροφική Μυοκαρδιοπάθεια
HHV	Human Herpes Virus, Ανθρώπιος Ερπητοϊός
HOCM	Hypertrophic Obstructed Cardiomyopathy, Υπερτροφική Αποφρακτική Μυοκαρδιοπάθεια
HSV	Herpes Simplex Virus, Ιός Του Απλού Έρπητα
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator, Εμφυτεύσιμος Βηματοδότης Απινιδωτής
IL-1β	Interleukin 1β, Ιντερλευκίνη 1β
IL-6	Interleukin 6, Ιντερλευκίνη 6
ISFC	International Society and Federation of Cardiology, Διεθνής Εταιρία και Ομοσπονδία Καρδιολογίας
LQTS	Long QT Syndrome, Σύνδρομο Μακρού QT
LV	Left Ventricle, Αριστερή Κοιλία
LVEDD	Left Ventricular End Diastolic Diameter, Τελοδιαστολική Διάμετρος Αριστερής Κοιλίας
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction, Κλάσμα Εξώθησης Αριστερής Κοιλίας
LVESD	Left Ventricular End Systolic Diameter, Τελοσυστολική Διάμετρος Αριστεράς Κοιλίας
LVNC	Left Ventricular Non Compaction, Μη Συμπαγές Μυοκάρδιο της Αριστερής Κοιλίας
MRI	Magnetic Resonance Imaging, Μαγνητική Τομογραφία
NYHA	New York Heart Association, Καρδιολογική Ένωση Νέας Υόρκης

PCR	Polymerase Chain Reaction, Αντίδραση Αλυσωτής Πολυμεράσης
QTc	Corrected QT, Διορθωμένο QT
SQTS	Short QT Syndrome, Σύνδρομο Βραχέος QT
RCM	Restrictive Cardiomyopathy, Περιοριστική Μυοκαρδιοπάθεια
RV	Right Ventricle, Δεξιά Κοιλία
SCD	Sudden Cardiac Death, Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος
ScvO₂	Central Venous Oxygen Saturation, Κορεσμός Κεντρικού Φλεβικού Αίματος
SVT	Supraventricular Tachycardia, Υπερκοιλιακή Ταχυκαρδία
TNF-α	Tumor Necrosis Factor α , Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων α
TNM	Tumour, lymph Nodes, Metastasis (σύστημα κατάταξης κακοηθειών)
VAD	Ventricular Assist Device, Συσκευή Υποστήριξης Κοιλίας
VF	Ventricular Fibrillation, Κοιλιακή Μαρμαρυγή
VT	Ventricular Tachycardia, Κοιλιακή Ταχυκαρδία
VTI	Velocity Time Integral, Ολοκλήρωμα Ταχύτητας Χρόνου
WHF	World Heart Federation, Παγκόσμια Καρδιολογική Ομοσπονδία
WHO	World Health Organisation, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
WPH	Wolff – Parkinson – White syndrome, Σύνδρομο Wolff – Parkinson – White
ΗΚΓ	Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΜΕΑ	Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτενσίνης
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
Π.Ο.Υ.	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΩΚΚ	Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Κατηγορίες μυοκαρδιοπαθειών και χαρακτηριστικά αυτών (WHO/ISFC 1980)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
Διατατική μυοκαρδιοπάθεια	<ul style="list-style-type: none"> ▪ διάταση αριστερής ή/και δεξιάς κοιλίας ▪ η διάταση συχνά γίνεται σοβαρή και σταθερά συσχετίζεται με υπερτροφία ▪ συστολική δυσλειτουργία ▪ μπορεί να επέλθει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ▪ οι διαταραχές του κολπικού ή του κοιλιακού ρυθμού είναι συχνές ▪ ο θάνατος μπορεί να επέλθει σε οποιοδήποτε στάδιο
Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	<ul style="list-style-type: none"> ▪ δυσανάλογη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (περιστασιακά και της δεξιάς) η οποία τυπικά περιλαμβάνει το μεσοκοιλιακό διάφραγμα σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ό τι το ελεύθερο τοίχωμα ▪ περιστασιακά παρατηρείται συγκεντρική υπερτροφία ▪ τυπικά ο όγκος της αριστερής κοιλίας είναι φυσιολογικός ή ελαττωμένος ▪ συχνά παρατηρούνται κλίσεις πιέσεων κατά τη συστολική φάση ▪ η κληρονομικότητα συνήθως χαρακτηρίζεται από την παρουσία αυτοσωμικού επικρατούς γονιδίου με ατελή διεισδυτικότητα ▪ οι σημαντικότερες μορφολογικές διαταραχές συνήθως παρατηρούνται στην περιοχή του μεσοκοιλιακού διαφράγματος
Περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια	<ul style="list-style-type: none"> ▪ περιλαμβάνει την ενδομυοκαρδιακή ίνωση και την μυοκαρδιοπάθεια του Löffler ▪ η ενδομυοκαρδιακή ίνωση αφορά τη μία ή και τις 2 κοιλίες και εμποδίζει την πλήρωσή τους ▪ η προσβολή των κολποκοιλιακών βαλβίδων είναι συχνή ▪ ο χώρος εξόδου των κοιλιών δεν προσβάλλεται ▪ η εξάλειψη των κοιλοτήτων είναι χαρακτηριστικό των προχωρημένων περιπτώσεων

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Κατηγορίες μυοκαρδιοπαθειών και χαρακτηριστικά αυτών (WHO/ISFC 1995)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
DCM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ διάταση και διαταραχή συσταλτικότητας ▪ μπορεί να είναι ιδιοπαθής, οικογενής / γενετική, ιογενής, άνοση, αλκοολική, τοξική ή να σχετίζεται με καρδιαγγειακή νόσο στην οποία ο βαθμός της μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας δεν εξηγείται από την έκταση της ισχαιμικής βλάβης ή τις παθολογικές συνθήκες φόρτισης του μυοκαρδίου ▪ η ιστολογική εικόνα είναι μη ειδική ▪ συνήθως εκδηλώνεται με προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια ▪ συνήθης είναι η εμφάνιση αρρυθμιών, θρομβοεμβολικής νόσου και αιφνιδίου θανάτου, τα οποία μπορεί να παρουσιαστούν σε οποιοδήποτε στάδιο κατά την πορεία της νόσου
HCM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ υπερτροφία της αριστερής ή/και της δεξιάς κοιλίας η οποία συνήθως είναι ασύμμετρη και περιλαμβάνει το μεσοκοιλιακό διάφραγμα ▪ τυπικά ο όγκος της αριστερής κοιλίας είναι φυσιολογικός ή μειωμένος ▪ συχνή είναι η παρουσία συστολικών κλίσεων πίεσης ▪ οικογενής νόσος με αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα κυρίως ▪ μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν της συσταλτές πρωτεΐνες των σαρκομεριδίων προκαλούν νόσο ▪ οι τυπικές μορφολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν υπερτροφία μυοκυττάρων και αποδιοργάνωση των περιβαλλόντων περιοχών με αύξηση της παρουσίας χαλαρού συνδετικού ιστού ▪ οι αρρυθμίες και ο πρόωρος αιφνίδιος θάνατος είναι συνήθη
RCM	<ul style="list-style-type: none"> ▪ περιορισμός στην πλήρωση των κοιλιών ▪ ελάττωση του διαστολικού όγκου μίας ή και των 2 κοιλιών με (σχεδόν) φυσιολογική συστολική λειτουργία και τοιχωματικό πάχος ▪ μπορεί να υπάρχει αυξημένη διάμεση ίνωση ▪ ιδιοπαθής ή σχετιζόμενη με άλλη νόσο (π.χ. αμυλοείδωση, ενδομυοκαρδιακή νόσος με ή χωρίς ηωσινοφιλία)
AVRC/D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ αντικατάσταση του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας με ινολιπώδη ιστό αρχικά περιοχικά και προοδευτικά καθολικά με επίσης μικρή προσβολή της αριστερής κοιλίας ▪ η νόσος σχετικά φείδεται του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ▪ συχνή η οικογενής νόσος με αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα και ατελή διεισδυτικότητα ▪ υπολειπόμενη μορφή κληρονομικότητας έχει περιγραφεί επίσης ▪ η εμφάνιση αρρυθμιών και αιφνιδίου θανάτου είναι συνήθης ιδιαίτερα στους νέους

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1 Πληθυσμός μελέτης

