



# Σύγχρονη ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

## CURRENT cardiology

HALF SCIENCE EDITION

ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ  
ΕΚΔΟΣΗ

ISSUE 2 - VOLUME 5  
JULY - DECEMBER 2019  
www.currentcardiology.gr

### ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

#### **Ανθεκτική υπέρταση: νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις**

Δημήτρης Κωνσταντινίδης, Κωνσταντίνος Τσιούφης, Θεόδωρος Καλός, Μαρία Κουρεμέτη, Παναγιώτης Ηλιάκης, Ειρήνη Σιάφη, Ελένη Μαντά Ε, Δημήτρης Τούσουλης

#### **Καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη: Εξελίξεις στη διάγνωση και στη θεραπεία**

Ευάγγελος Οικονόμου, Γεωργία Σκοτσιμάρα, Βασιλική Μυστακίδη, Μάριος Σαγρής, Παναγιώτης Θεοφίλης, Γεωργία Βογιατζή, Ανδρέας Αγγελόπουλος, Παρασκευή Παπανικολάου, Γεώργιος Λάζαρος, Χαράλαμπος Βλάχοπουλος, Δημήτρης Τούσουλης

#### **Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κολχικίνης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου: Αποτελέσματα της μελέτης COLCOT**

Γεώργιος Λάζαρος, Δημήτρης Τούσουλης

### CASE REPORTS

#### **Περίπτωση Φυλοσύνδετης διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας: ο σημαντικός ρόλος του γενετικού ελέγχου και της απεικόνισης στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία**

Σωτήρης Τσαλαμανδρής, Ευάγγελος Οικονόμου, Γεωργία Βογιατζή, Αντιγόνη Μήλιου, Γεώργιος Λάζαρος, Χρήστος, Γεωργακόπουλος, Αθηνά Γκολιποπούλου, Παρασκευή Παπανικολάου, Χαράλαμπος Βλάχοπουλος, Δημήτρης Τούσουλης

#### **Κλινικό περιστατικό μαραθνοδρόμου με MINOCA**

Ανδρέας Αγγελόπουλος, Παρασκευή Παπανικολάου, Ευάγγελος Οικονόμου, Χριστίνα Χρυσόχου, Χαράλαμπος Βλάχοπουλος, Δημήτρης Τούσουλης

#### **Ενδιαφέρουσα περίπτωση οξείας περικαρδίτιδας ανθεκτικής στην κλασική φαρμακευτική αγωγή**

Γεώργιος Λάζαρος, Γεώργιος Τρανταλής, Χριστίνα Χρυσόχου, Δημήτρης Αραβαντίνος, Ασμίνα Πασσαλή, Σπυρίδων Τσοῦτσος, Βερενίκη Ρούλη, Ζαχαρούλα Μαυρομιχάλη, Γεώργιος Σταυρόπουλος, Γεωργία Καφίρη, Στέργιος Σουλαιδόπουλος, Δημήτρης Τούσουλης

### ΘΕΜΑΤΑ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ

#### **Θέματα πολλαπλής επιλογής - Θέματα ανάπτυξης (Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2019)**

### REVIEW ARTICLES

#### **Resistant Hypertension. Novel therapeutic approaches**

Dimitrios Konstantinidis, Costas Tsioufis, Theodoros Kalos, Mairi Kouremeti, Panayotis Iliakis, Irene Siafi, Eleni Manta, Dimitris Tousoulis

#### **Cardiac transthyretin related cardiomyopathy. Current concepts in the diagnosis and treatment**

Evangelos Oikonomou, Georgia Skotsimara, Vasiliki Mistakidi, Marios Sagris, Panagiotis Theophilis, Andreas Angelopoulos, Paraskevi Papanikolaou, George Lazaros, Charalambos Vlachopoulos, Dimitris Tousoulis

#### **Safety and efficacy of colchicine after myocardial infarction: Results of the COLCOT study**

George Lazaros, Dimitris Tousoulis

### CASE REPORTS

#### **A case of familial dilated cardiomyopathy**

Sotiris Tsalamandris MD, Evangelos Oikonomou MD, Georgia Vogiatzi MD, Antigoni Miliou, George Lazaros MD, Christos Georgakopoulos MD, Athina Goliopoulou MD, Evi Papanikolaou, Charalambos Vlachopoulos MD, Dimitris Tousoulis MD

#### **Clinical case of a marathon runner presenting with MINOCA**

Andreas Angelopoulos, Paraskevi Papanikolaou, Evangelos Oikonomou, Cristina Chrysohoou, Charalambos Vlachopoulos, Dimitris Tousoulis

#### **Acute pericarditis refractory to standard of care medical management**

George Lazaros, George Trantalos, Chistina Chrysohoou, Dimitrios Aravantinos, Asimina Passali, Spiridon Tsoutsos, Vereniki Rouli, Zacharoula Mavromichali, George Stavropoulos, Georgia Kafiri, Stergios Soulaïdopoulos, Dimitris Tousoulis

### CARDIOLOGY QUIZ

#### **Multiple Choice Questions - Essay Test Questions (September - October 2019)**





**Abbott**



# THE COAPT TRIAL<sup>1</sup> A LANDMARK STUDY TO ESTABLISH A NEW STANDARD OF CARE.

## EXPAND YOUR TREATMENT OPTIONS FOR SELECT HEART FAILURE PATIENTS WITH CLINICALLY SIGNIFICANT SECONDARY MITRAL REGURGITATION.

**MitraClip**  
Transcatheter Mitral Valve Repair

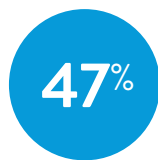
MitraClip® with guideline-directed Medical therapy is the only Mitral intervention proven more effective than guideline-directed medical therapy alone for select heart failure patients with secondary mitral regurgitation.<sup>1</sup>

### SAVES LIVES



Relative risk reduction in mortality.

### REDUCES HOSPITALIZATIONS FOR HF



Relative risk reduction in heart failure hospitalizations.

### IMPROVES QUALITY OF LIFE



Improvement in quality of life, compared to a 6% decline for patients without MitraClip.

**96.6%** Freedom from device-related complications within 12 months.

For more information, visit our website



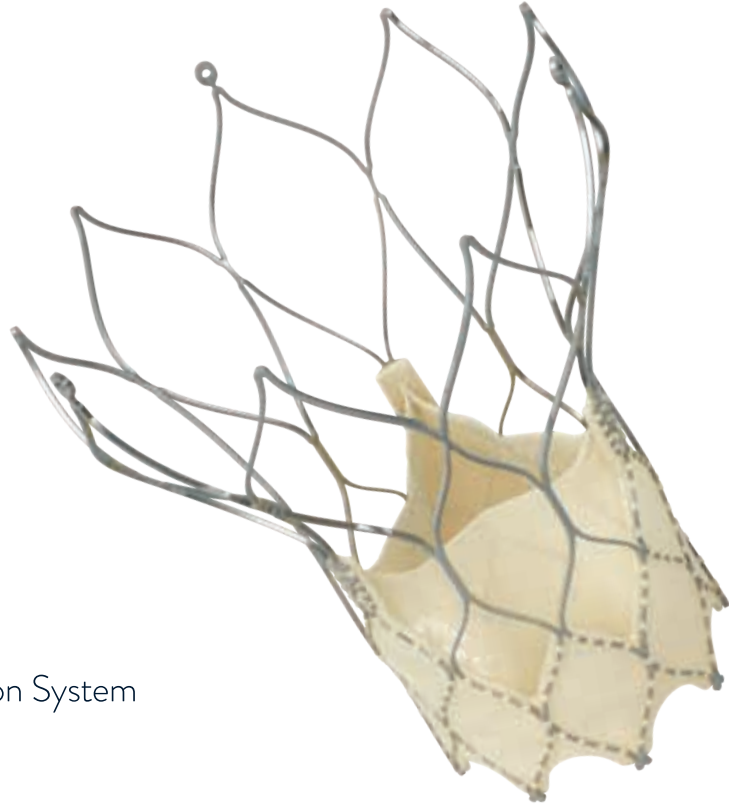
1. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure. N Engl J Med. September 23, 2018

**Abbott Vascular International BVBA**

Park Lane, Culliganlaan 2B, B-1831 Diegem, Belgium, Tel: +32 2 714 14 11

CAUTION: This product is intended for use by or under the direction of a physician. Prior to use, reference the Instructions for Use, inside the product carton (when available) or at eifu.abbottvascular.com or at medical.abbott/manuals for more detailed information on Indications, Contraindications, Warnings, Precautions and Adverse Events. All drawings are artist's representations only and should not be considered as an engineering drawing or photograph. Photo(s) on file at Abbott. Information contained herein is for distribution for Europe, Middle-East and Africa ONLY. Please check the regulatory status of the device before distribution in areas where CE marking is not the regulation in force. MitraClip is subject to prior training requirement as per the instructions for use. For MitraClip Family of products, the following needs to be considered by French healthcare professionals only: Clips de réparation mitrale, MitraClip NT, NTR et MitraClip XTR et accessoires. Dispositifs médicaux de classe III et I, organisme notifié CE0086. Fabriqué par Abbott Vascular, mandataire européen Abbott Vascular International BVBA. Se référer aux informations de la notice d'instructions qui décrivent les informations de bon usage des dispositifs. Veuillez lire attentivement les instructions figurant dans la notice. MitraClip NTR et MitraClip XTR ne sont pas pris en charge par les organismes d'assurance maladie. MitraClip NT est pris en charge par les organismes d'assurance maladie ; indications prises en charges : Patients avec insuffisance mitrale sévère, d'origine dégénérative, symptomatique malgré une prise en charge médicale optimale, non éligibles à la chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire et répondant aux critères échocardiographiques d'éligibilité.

© 2019 Abbott. All Rights Reserved. 9-EH-2-8996-01 01-2019



## PORTICO®

Transcatheter Aortic Implantation System

**THINK  
YOU KNOW  
PORTICO?  
THINK AGAIN.**

Abbott Vascular International BVBA Park Lane, Culliganlaan 2B, B-1831 Diegem, Belgium

This product is intended for use by or under the direction of a physician. Prior to use, reference the Instructions for Use for more detailed information on Indications, Contraindications, Warnings, Precautions and Adverse Events.

Prior to use, appropriate Portico valve training must be completed by physician. Check the regulatory status of the device in areas where CE marking is not the regulation in force. Information contained herein is for distribution for Europe, Middle East and Africa ONLY.

Illustrations are artist's representations only and should not be considered as engineering drawings or photographs. (tm) indicates a trademark of the Abbott Group of Companies © 2018 Abbott. All rights reserved. 9-EH-3-7517-01 01-2018



ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ  
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ  
ΕΚΔΟΣΗ

ISSUE 2 - VOLUME 5  
JULY - DECEMBER 2019

# Σύγχρονη

# ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

CURRENT **cardiology**  
HALF SCIENCE EDITION

ΤΕΥΧΟΣ 2 - ΤΟΜΟΣ 5  
ΙΟΥΛΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2019

www.currentcardiology.gr

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ</b> .....	13
<b>ΑΡΘΡΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ</b>	
Ανθεκτική υπέρταση: νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις .....	15
Καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη: Εξελίξεις στη διάγνωση και στη θεραπεία .....	20
Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κολικίνης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου: Αποτελέσματα της μελέτης COLCOT .....	29
<b>CASE REPORTS</b>	
Περίπτωση Φυλοσύνδετης διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας: ο σημαντικός ρόλος του γενετικού ελέγχου και της απεικόνισης στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία .....	31
Κλινικό περιστατικό μαραθωνοδρόμου με MINOCA .....	35
Ενδιαφέρουσα περίπτωση οξείας περικαρδίτιδας ανθεκτικής στην κλασική φαρμακευτική αγωγή .....	38
<b>ΘΕΜΑΤΑ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ</b>	
Θέματα πολλαπλής επιλογής - Θέματα ανάπτυξης (Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2019) .....	42



ΙΔΡΥΜΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ  
ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗΣ  
«ΚΑΡΔΙΑ»



Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ



HALF  
SCIENCE  
EDITION

ΤΕΥΧΟΣ 2 - ΤΟΜΟΣ 5  
ΙΟΥΛΙΟΣ  
ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2019

ISSUE 2 - VOLUME 5  
JULY - DECEMBER 2019

www.currentcardiology.gr

# current CARDIOLOGY

## ΣΥΓΧΡΟΝΗ καρδιολογία

ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

### CONTENTS

---

<b>EDITORIAL</b> .....	<b>13</b>
<b>REVIEW ARTICLES</b>	
Resistant Hypertension. Novel therapeutic approaches .....	<b>15</b>
Cardiac transthyretin related cardiomyopathy. Current concepts in the diagnosis and treatment.....	<b>20</b>
Safety and efficacy of colchicine after myocardial infarction: Results of the COLCOT study.....	<b>29</b>
<b>CASE REPORTS</b>	
A case of familial dilated cardiomyopathy .....	<b>31</b>
Clinical case of a marathon runner presenting with MINOCA .....	<b>35</b>
Acute pericarditis refractory to standard of care medical management .....	<b>38</b>
<b>CARDIOLOGY QUIZ</b>	
Multiple Choice Questions – Essay Test Questions (September - October 2019) .....	<b>42</b>





CARDIO



ATHENA  
2020

13-14 Μαρτίου 2020

Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα Ilissos, Αθήνα

Συνέδριο

Καρδιαγγειακής Ιατρικής

Meeting

on Cardiovascular Medicine

SAVE  
THE DATE

Διοργάνωση:



Εταιρεία Μελέτης Διαβήτη &  
Καρδιαγγειακών Παθήσεων  
(Ε.Δι.Κα)



Ίδρυμα Καρδιαγγειακής  
Έρευνας & Επιμόρφωσης  
«ΚΑΡΔΙΑ»



Α' Καρδιολογική Κλινική  
Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Οργάνωση - Γραμματεία

The **MASTERMIND** Group  
Organizing your success

Μαραθωνομάχων 26, 15124 Μαρούσι

T: 210 6827405, 210 6839690-1 | F: 210 6827409 | E: dpanakoulia@tmg.gr | W: www.tmg.gr

## Ιδιοκτήτης:

Ίδρυμα  
Καρδιαγγειακής Έρευνας  
και Επιμόρφωσης  
«Καρδιά»



## ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

#### Διευθυντής Σύνταξης:

**ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ**

MD, PhD, FESC, FACC, Α Πανεπιστ. Καρδιολογική  
Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

#### Μέλη

##### ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ

Αναπλ. Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Πανεπιστημιακή  
Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

##### ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΑΖΑΡΟΣ

Διευθυντής ΕΣΥ, Α' Πανεπιστημιακή  
Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

##### ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΧΡΥΣΟΧΟΥ

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,  
Γ.Ν.Α «Ιπποκράτειο»

##### ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,  
Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

#### ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

Οι εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή: α) είτε σε CD με το κείμενο σε αρχείο Word και τις φωτογραφίες σε μορφή jpg σε υψηλή ανάλυση (300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy), β) είτε στην ηλεκτρονική διεύθυνση info@doctorsmedia.gr με την ένδειξη: «Για το περιοδικό ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ». Το κείμενο που αποστέλλεται πρέπει να αποτελείται από τα εξής στοιχεία: α) Σελίδα τίτλου (περιλαμβάνει τον τίτλο και στοιχεία των συγγραφέων: ονοματεπώνυμο, ιδιότητα, διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, e-mail), β) Κείμενο, γ) Βιβλιογραφία, δ) Πίνακες - Σχέδια (σε ξεχωριστό φύλλο το καθένα), ε) Υπότιτλο των εικόνων. Ο συγγραφέας είναι υπεύθυνος για το περιεχόμενο της εργασίας του, καθώς και για την εγκυρότητα και τα δικαιώματα των χρησιμοποιούμενων πηγών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να επιφέρει κάθε αλληλαγή που κρίνει αναγκαία για την καλύτερη παρουσίαση της ύλης, χωρίς να αλληλιώνεται η έννοια του κειμένου. Σημείωση: Κείμενα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, φωτογραφίες, διαφάνειες και CD που υποβάλλονται προς δημοσίευση, δεν επιστρέφονται.

Παρακαλώ αποστείτε το υλικό προς δημοσίευση στην παρακάτω διεύθυνση:

#### ΠΡΟΣ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ

Ευάγγελος Οικονόμου

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα  
Τηλ: +30-210-7782446, Φαξ: +30-210-7784590  
Email: boikono@hotmail.com

#### ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΚΔΟΣΗΣ



ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 330, 153 41 ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ  
Τηλ.: 210-6538508, e-mail: info@doctorsmedia.gr  
www.doctorsmedia.gr

Η Ιατρική εν γένει, και η καρδιολογία ειδικά, αποτελεί μια ταχέως εξελισσόμενη επιστήμη, γεγονός που αποδίδεται στη σημασία των επιτευγμάτων της για την ανθρωπότητα και στην προσέλευση σημαντικής επιστημονικής και οικονομικής δραστηριότητας. Στην αλματώδη εξέλιξη της ιατρικής γνώσης και επιστήμης κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν συμβάλει, όχι μόνο οι τεχνολογικές και βιολογικές εξελίξεις, αλλά και οι σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της πληροφορίας που επέτρεψαν την ευρεία και άμεση διάχυση των επιστημονικών επιτευγμάτων στην ιατρική κοινότητα, κυρίως μέσω του διαδικτύου (1). Σημαντικός, επίσης, είναι ο ρόλος της ανάπτυξης του ηλεκτρονικού ιστότοπου της ιατρικής εθνικής βιβλιοθήκης των Ηνωμένων Πολιτειών (γνώστης ως "PubMed"), όπου φαίνεται ότι από το 1986 υπάρχει μια σημαντική αύξηση των δημοσιεύσεων με ρυθμό 4% ανά έτος, έτσι ώστε σήμερα οι δημοσιεύσεις έχουν ξεπεραστεί τα 24 εκατομμύρια.

Η καρδιολογική κοινότητα στην Ελλάδα με οδηγό την Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική έχει επάξια ακολουθήσει τις ραγδαίες επιστημονικές εξελίξεις στο χώρο της καρδιολογίας, ώστε όχι μόνο δεν υστερεί σε κλινικό επίπεδο αλλά είναι σε θέση να ανταγωνίζεται σε αριθμό και ποιότητα δημοσιεύσεων ακόμα και μεγάλα ερευνητικά κέντρα και πανεπιστήμια των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής και της Ευρώπης. Διαχρονικά μία σειρά από πειραματικές, κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν σχεδιαστεί, οργανωθεί, πραγματοποιηθεί και δημοσιευτεί από την Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική με σημαντική ερευνητική και κλινική σημασία. Ιδιαίτερο δε είναι το ενδιαφέρον που συγκεντρώνουν οι περιβαλλοντικές συνθήκες, οι ατομοσφαιρικοί ρύποι το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο στην υγεία εν γένει αλλά και στην καρδιαγγειακή υγεία ειδικότερα και προς τούτη τη κατεύθυνση η Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική διεξάγει σημαντική ερευνητική προσπάθεια.

Σε συνέχεια της πολύχρονης ιστορίας και σημαντικής εμπειρίας καθώς και ως αποτέλεσμα της εντατικής ερευνητικής προσπάθειας, το 2019 οι δημοσιεύσεις της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής στα πλέον έγκριτα επιστημονικά περιοδικά έχουν ξεπεράσει τις 170 σε αριθμό γεγονός που κατατάσσει την Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική πρώτη σε ερευνητικό και συγγραφικό έργο στην Ελλάδα και τουλάχιστον ισότιμη ερευνητικά με τα πλέον έγκριτα πανεπιστήμια και ερευνητικά κέντρα διεθνώς. Καθώς, όμως, ο ρυθμός των εξελίξεων συχνά ξεπερνάει την ικανότητα των καρδιολόγων να τις παρακολουθήσουν, από τη θέση ευθύνης του προέδρου του Ίδρυματος Καρδιαγγειακής Έρευνας και Επιμόρφωσης (ΚΑΡΔΙΑ) και του Διευθυντή της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής, νιώθω την υποχρέωση για την περιοδική έκδοση της «Σύγχρονης Καρδιολογίας» μίας καρδιολογικής επιθεώρησης υπό την αιγίδα της κλινικής που έχει διεθνώς αναγνωριστεί για το επιστημονικό της έργο.

Σκοπός, λοιπόν, της «Σύγχρονης Καρδιολογίας» είναι η δημοσίευση έγκριτων μελετών κλινικής σημασίας από τον ελληνικό κυρίως χώρο, που αφορούν στο καρδιαγγειακό σύστημα. Επίσης, στο πλαίσιο της πληρέστερης ενημέρωσης των καρδιολόγων (αλλά και ιατρών λοιπών ειδικοτήτων) σε ενδιαφέροντα θέματα, θα δημοσιεύονται άρθρα ανασκόπησης, παρουσιάσεις ενδιαφερόντων περιστατικών και σύντομες αναφορές που θα περιγράφουν την εφαρμογή και χρήση νέων τεχνικών στον καρδιαγγειακό χώρο. Τέλος, ευπρόσδεκτα είναι άρθρα που σχετίζονται με τη συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση, τις προκλήσεις στην εκπαίδευση των νέων καρδιολόγων και την κλινική εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών.

Σε αυτό το τεύχος, η «Σύγχρονη Καρδιολογία» φιλοξενεί 3 ανασκοπήσεις με κλινικό προσανατολισμό. Ειδικότερα αναλύονται οι νεότερες κατευθύνσεις και θεραπευτικές επιλογές σε περιπτώσεις ασθενών με ανθεκτική υπέρταση. Ειδικότερα αναλύονται οι νέοι στόχοι των τιμών της αρτηριακής πίεσης, τονίζεται ο ρόλος της συμμόρφωσης των ασθενών στην φαρμακευτική αγωγή και η ανάγκη χρήσης συνδυασμού φαρμάκων.

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει επίσης κατανοητό ότι η αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη είναι μία συχνή οντότητα που συχνά διαλάθει της προσοχής των καρδιολόγων ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας. Σύγχρονη διαγνωστικοί αλγόριθμοι πρέπει να εφαρμόζονται σε ασθενείς που συγκεντρώνουν σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με την αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη ώστε να γίνεται εύκολα και με ακρίβεια η διάγνωση χωρίς την ανάγκη βιοψίας τόσο στις γεροντικές μορφές τις νόσου όσο και στις οικογενείς μορφές που εμφανίζουν κληρονομικά. Τα τελευταία μάλιστα χρόνια με την ανάπτυξη νέων φαρμάκων που εμποδίζουν ουσιαστικά την εξέλιξη της νόσου οι καρδιολόγοι πρέπει να είναι σε θέση να χορηγήσουν την κατάλληλη θεραπεία για την αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη με μοκαρδιακή πρόσβολη.

Σε ένα άλλο ενδιαφέρον άρθρο που αναπτύσσεται σε αυτό το τεύχος της σύγχρονης καρδιολογίας, τονίζεται ο ρόλος της φλεγμονής στη πρόοδο της αθηρωμάτωσης και αθηροσκληρώσεως και οι αντιφλεγμονώδεις θεραπείες που φαίνεται ότι μπορούν να μεταβάλλουν την εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου και την πρόγνωση των πασχόντων. Μετά τη μελέτη CANTOS με αναστολή της προ-φλεγμονώδους κυτοκίνης ιντερλευκίνης 1β με canakinumab φαίνεται ότι και η χορήγηση κολκικίνης όπως προκύπτει από τη μελέτη COLCOT μπορεί να μειώσει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς μετά έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Στη συνέχεια αυτού του τεύχους αναλύονται επίσης 3 ενδιαφέροντα κλινικά περιστατικά. Περιστατικό οικογενούς φυλοσύνδετης διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας όπου ο γενετικός έλεγχος συνέβαλε σημαντικά στην πρώιμη διάγνωση της νόσου στα μέλη της οικογένειας. Ένα επίσης ενδιαφέρον περιστατικό εμφράγματος του μυοκαρδίου με μη αποφρακτική νόσο των στεφανιαίων αρτηριών που συνέβη σε αθλητή κατά τη διάρκεια του μαρθαίου δρόμου περιγράφεται και αναλύονται οι πιθανοί κίνδυνοι από την άσκηση, τονίζεται η ανάγκη υψηλής κλινικής υποψίας και συζητούνται οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται. Τέλος ένα ενδιαφέρον περιστατικό οξείας περικαρδίτιδας ανθεκτικής στην κλασική αγωγή περιγράφεται και τονίζεται ο ρόλος του πλήρους διαγνωστικού ελέγχου. Τα θέματα των προηγούμενων εξετάσεων ειδικότητας καρδιολογίας πιστεύουμε ότι θα αποτελέσουν ένα υλικό γνώσης και προβληματισμού για τους νέους κυρίως καρδιολόγους. Τόσο το προσωπικό μου ειλικρινές ενδιαφέρον, αλλά και όλων των μελών της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής για την έρευνα και την επιστήμη, αλλά και για τη δια βίου εκπαίδευση και ενημέρωση των Ελλήνων καρδιολόγων, μας οδήγησαν στην έκδοση της «Σύγχρονης Καρδιολογίας» που φιλοδοξούμε στο μέλλον, μέσα από συνεχή βελτίωση και προσπάθεια, να αποτελέσει το περιοδικό αναφοράς των Καρδιολόγων στη Ελλάδα.

**Δημήτριος Τούσουλης**

MD, PhD, FESC, FACC, Καθ. Καρδιολογίας Α Πανεπιστ. Καρδιολογική Κλινική,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

# Ανθεκτική υπέρταση: νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Δημήτρης Κωνσταντινίδης, Κωνσταντίνος Τσιούφης, Θεόδωρος Καλός, Μαρία Κουρεμέτη, Παναγιώτης Ηλιάκης, Ειρήνη Σιάφι, Ελένη Μαντά Ε, Δημήτρης Τούσουλης

Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΓΝΑ, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

## Resistant Hypertension. Novel therapeutic approaches

Dimitrios Konstantinidis, Costas Tsioufis, Theodoros Kalos, Mairi Kouremeti, Panayotis Iliakis, Irene Siafi, Eλένη Μαντά, Dimitris Tousoulis

1st Department of Cardiology, 'Hippokration' Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, Greece.

Η διάγνωση της ανθεκτικής υπέρτασης χρήζει ιδιαίτερης προσοχής προς αποκλεισμό ψευδο-ανθεκτικής υπέρτασης (λανθασμένη τεχνική μέτρησης, χαμηλή συμμόρφωση, φαινόμενο λευκής μπλούζας) καθώς και δευτεροπαθούς υπέρτασης. Παθοφυσιολογικά εμπλέκονται διάφοροι μηχανισμοί με προεξέχων την αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου. Η θεραπευτική προσέγγιση λοιπόν θα πρέπει να περιλαμβάνει βελτιστοποίηση της συμμόρφωσης του ασθενούς, μέγιστη ανεκτή δόση κατάλληλου διουρητικού και προσθήκη ανταγωνιστών των υποδοχέων της αλδοστερόνης.

### ABSTRACT

The diagnosis of resistant hypertension needs special attention to exclude pseudo-resistant hypertension (incorrect measurement technique, low compliance, white coat effect) as well as secondary hypertension. Pathophysiologically various mechanisms are involved, with increased intravascular volume as the leading etiology. The therapeutic approach should include optimizing patient compliance, and treatment with maximum tolerated doses of diuretics combined with aldosterone receptor antagonists.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι ο κυριότερος τροποποιησιμος παράγοντας κινδύνου για καρδιοαγγειακά νοσήματα και σε συνεργασία με τους άλλους κλασικούς παράγοντες κινδύνου δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα, παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιοαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας<sup>[1]</sup>. Παρά την ύπαρξη αποτελεσματικών αντιυπερτα-

σικών φαρμάκων, η υπέρταση σε παγκόσμιο επίπεδο παραμένει πλημμελώς ελεγχμένη, ενώ η επίπτωσή της αυξάνεται λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της επιδημίας της παχυσαρκίας. Μελέτες επιβίωσης καταδεικνύουν ότι παρόλο που επίγνωση του προβλήματος υπάρχει στο 70% των υπερτασικών και ενώ το 59% βρίσκεται ήδη υπό αντιυπερτασική αγωγή, μόνο το 39% ρυθμίζεται σε επίπεδα αρτηριακής πίεσης-στόχου, δηλαδή λιγότερο από 140/90mmHg<sup>[2]</sup>. Πολλοί από τους ασθενείς παραμένουν σε αρρυθμιστα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) καθώς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς σε ποικίλες θεραπείες, ενώ άλλοι παραμένουν αρρυθμιστοι εξαιτίας του χαμηλού επιπέδου συμμόρφωσης ή των ανεπαρκών αντιυπερτασικών συνδυασμών<sup>[3]</sup>.

Στην ιδιοπαθή ΑΥ εμπλέκονται πολλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και για τον αποτελεσματικό έλεγχο συνήθως απαιτούνται περισσότερα από ένα φάρμακα, καθώς η στόχευση ενός μόνο μηχανισμού οδηγεί σε αντανάκλαστική ενεργοποίηση άλλων μηχανισμών. Εξάλλου στις πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συστήνεται πλέον η έναρξη διπλής αντιυπερτασικής



## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

### Γενικά μέτρα

- Εκτιμήστε τις συννοσηρότητες (καρδιαγγειακά νοσήματα, χρόνια νεφρική νόσος), τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (ηλικία, φύλλο), αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, αντενδείξεις, προηγούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες
- Χρησιμοποιήστε σταθερούς συνδυασμούς φαρμάκων

### Βελτιστοποίηση της διουρητικής αγωγής, περιορισμός κατανάλωσης άλατος

- Αλλάξτε σε πιο ισχυρό και μεγαλύτερης δράσης θειαζδικό διουρητικό (χλωροθαλιδόνη, ινδαπαμίδη) όταν  $eGFR \geq 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> ή σε διουρητικό της αγκύλης όταν  $eGFR \leq 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- Αυξήστε τη δόση του διουρητικού
- Ελέγξτε ηλεκτρολύτες και νεφρική λειτουργία

### Προσθέστε ανταγωνιστή των υποδοχέων της αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη)

- Σε ασθενείς με  $eGFR \geq 45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> και  $K^+ \leq 4.5$  mmol/L
- Ελέγξτε ηλεκτρολύτες και νεφρική λειτουργία

### Αν η σπιρονολακτόνη αντεκδικείται ή δεν είναι ανεκτή προσθέστε

- Βισπρολόλη
- Δοξαζοσίνη
- Αμιλορίδη
- Επλερενόνη

αγωγής στους περισσότερους ασθενείς. Ο όρος ανθεκτική υπέρταση χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας '50 για να περιγράψει περιπτώσεις υπέρτασης «ανθεκτικής» στα διαθέσιμα αντιυπερτασικά φάρμακα [4]. Από τότε έχουν αναπτυχθεί πολλές κατηγορίες αποτελεσματικών φαρμάκων στον έλεγχο της ΑΠ, στοχεύοντας σε διαφορετικούς μηχανισμούς της πολυδιάστατης παθοφυσιολογίας της ΑΥ. Ο όρος αυτός συνεχίζει να χρησιμοποιείται στις ημέρες μας για να περιγράψει «αυθαίρετα» περιπτώσεις δύσκολα ρυθμισμένης υπέρτασης.

### ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Σύμφωνα με τις οδηγίες του 2018 της ευρωπαϊκής εταιρείας υπέρτασης, η υπέρταση ορίζεται ανθεκτική στην περίπτωση που δεν μπορεί να επιτευχθεί η ΑΠ στόχος (<140/90mmHg) παρά την αγωγή με τη μέγιστη ανεκτή δόση  $\geq 3$  φαρμάκων, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα διουρητικό, ένα φάρμακο του άξονα (αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της α-

γιοτασίνης ή ανταγωνιστή των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II) και ένα ανταγωνιστή ασβεστίου. Θα πρέπει επιπρόσθετα να πληρούνται 4 ακόμη κριτήρια: 1) επιβεβαίωση της αρρυθμιστικής πίεσης με μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι (HBPM) ή με 24ωρη περιπατητική καταγραφή ΑΠ (ABPM), 2) καλή συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή και στις υγιεινοδιατροφικές συστάσεις, 3) αποκλεισμός δευτεροπαθούς ΑΥ και 4) ψευδο-ανθεκτικής ΑΥ (φαινόμενο λευκής μπλούζας, λανθασμένη τεχνική μέτρησης της ΑΠ, σοβαρή ασβέσωση βραχιονίου αρτηρίας, λανθασμένο θεραπευτικό σχήμα) [5]. Οι οδηγίες της αμερικάνικης καρδιολογικής εταιρείας συμπεριλαμβάνουν επίσης ασθενείς που επιτυγχάνουν έλεγχο της ΑΠ με 4 ή περισσότερα φάρμακα [6].

Η ανθεκτική υπέρταση σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση βλαβών οργάνων στόχων, όπως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, μικρολευκωματινουρία, αμφιβληστροειδοπάθεια [7]. Η συσχέτιση με βλάβες σε όργανα στόχους και η συχνή συνύπαρξη άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (παχυσαρκία, σακ-

χαρώδη διαβήτη) αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση [8]. Ο πραγματικός επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης είναι αρκετά χαμηλότερος από της «φαινομενικά ανθεκτικής υπέρτασης» που μπορεί να οφείλεται σε λανθασμένη τεχνική μέτρησης, σε φαινόμενο λευκής μπλούζας, λανθασμένο θεραπευτικό σχήμα ή μη συμμόρφωση στην αγωγή. Μια μετανάλυση 20 μελετών έδειξε ότι η επίπτωση της είναι 13.7% στις μελέτες παρατήρησης και 16.3% στις τυχαίοποιημένες μελέτες [9]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο η επίπτωση το 2015 υπολογίστηκε σε 6.5% [10]. Στις περισσότερες μελέτες ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης πιθανότατα υπερεκτιμάται γιατί η διάγνωση βασίζεται σε μετρήσεις ΑΠ ιατρού. Σε μια ισπανική μελέτη με συστηματική χρήση 24ωρης περιπατητικής καταγραφής φάνηκε ότι το 37.5% των ασθενών με φαινομενικά ανθεκτική υπέρταση είχαν στην πραγματικότητα ψευδο-ανθεκτική υπέρταση [11].

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Για την επίτευξη της ΑΠ στόχου απαιτούνται συνήθως συνδυασμός αντιυπερτασικών φαρμάκων που στοχεύουν διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ενώ ταυτόχρονα θα πρέπει να εντατικοποιούνται οι υγιεινοδιατροφικές συστάσεις και να εξασφαλίζεται καλή συμμόρφωση (Εικόνα).

### ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Η μείωση της κατανάλωσης άλατος και αλκοόλ, ο έλεγχος του σωματικού βάρους και η τακτική άσκηση αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της αντιμετώπισης της ανθεκτικής υπέρτασης. Η αυξημένη κατανάλωση άλατος μειώνει την αποτελεσματικότητα των διουρητικών και των φαρμάκων του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης, ιδιαίτερα στους αλτατοευσίθητους ασθενείς (ηλικιωμένοι, μαύροι, ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο) [12]. Παρόλο που η μικρή κατανάλωση αλκοόλ, 1 με 2 μερίδες ημερησίως, ασκεί αγγειοδιασταλτική δράση, η αυξημένη κατανάλωση σχετίζεται με αδυναμία έλεγχου της ΑΠ. Η παχυσαρκία είναι αρκετά συχνή στους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση ενώ έχει φανεί ότι η μείωση του σωματικού βάρους μειώνει τα επίπεδα της ΑΠ.

### ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΘΙΕΡΩΜΕΝΗΣ ΤΡΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Ένας από τους βασικούς λόγους μη επίτευξης της ΑΠ στόχου είναι η χαμηλή συμμόρφωση στην φαρμακευτική αγωγή. Οι πρόσφατες οδηγίες της ευρωπαϊκής εταιρείας υπέρτασης συστήνουν απλοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων και χρήση σταθερών συνδυασμών για την αρχική τριπλή θεραπεία, καθώς ο αριθμός των δισκίων επηρεάζει τη συμμόρφωση των ασθενών [5].

Το πρώτο βήμα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης είναι να βεβαιωθούμε ότι τα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής είναι 24ωρης δράσης και να χρησιμοποιήσουμε τις μέγιστες ανεκτές δόσεις. Μια από τις αιτίες της ανθεκτικής υπέρτασης είναι η αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου λόγω της πολυπαραγωγικής κατακράτησης υγρών και αυτό αποδεικνύεται από τα χαμη-

λά επίπεδα ρενίνης που παρουσιάζουν συνήθως αυτοί οι ασθενείς [13]. Ο έλεγχος λοιπόν της ΑΠ μπορεί να βελτιωθεί αν αυξήσουμε την ένταση της διουρητικής αγωγής, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς ή με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Η αύξηση της διουρητικής αγωγής μπορεί να επιτευχθεί με αύξηση της δόσης του διουρητικού ή με επιλογή πιο αποτελεσματικού φαρμάκου. Στην ΑΥ τα μόνα διουρητικά που έχουν θέση είναι τα θειαζιδικά και ομοιάζοντα, ενώ τα διουρητικά της αγκύλης πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο όταν υπάρχει σοβαρός βαθμός νεφρικής ανεπάρκειας (GFR<30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Η υδροχλωροθειαζιδη, πιθανότατα το πιο διαδεδομένο φάρμακο της κατηγορίας, είναι το λιγότερο ισχυρό, ενώ η δράση της εξαντλείται στις 12 με 18 ώρες [14]. Σε μελέτες με χρήση 24ωρης καταγραφής της ΑΠ, η υδροχλωροθειαζιδη στη δόση των 12.5mg παρότι μείωσε την ΑΠ ιατρού δεν μείωσε στατιστικά σημαντικά τη μέση ΑΠ 24ώρου [15]. Τόσο οι οδηγίες της αμερικάνικης καρδιολογικής εταιρείας όσο και οι βρετανικές συστήνουν τη χρήση κλωροθαλιδόνης ή ινδαπαμίδης αντί της υδροχλωροθειαζιδης, καθώς έχουν πολύ μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και είναι πιο αποτελεσματικά στη μείωση της ΑΠ [6, 16].

Σε περίπτωση και μόνο νεφρικής ανεπάρκειας με GFR<30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> θα πρέπει να χρησιμοποιούνται τα διουρητικά της αγκύλης, ενώ η δόση τους θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας και της λευκωματίνης πλάσματος. Πιθανόν σε αυτή τη κατηγορία ασθενών να είναι πιο αποτελεσματική για τον έλεγχο της ΑΠ η τορσεμίδη έναντι της φουροσεμίδης λόγω του μεγαλύτερου χρόνου δράσης της.

### ΕΠΙΛΕΓΟΝΤΑΣ ΤΟ 4ο ΦΑΡΜΑΚΟ

Όταν η ΑΠ δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα 1ns γραμμής αντιυπερτασικά φάρμακα το 4ο φάρμακο θα πρέπει να είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της αλδοστερόνης (MRA), όπως η σπιρονολακτόνη (ένδειξη ΙΑ) [5] ή η επιπρερόνη. Η επιπρερόνη είναι ένας βραχείας δράσης MRA με λιγότερες παρενέργειες αλλά λιγότερο ισχυρή δράση και μικρότερη ημιζωή από τη σπιρονολακτόνη [17], δεν είναι ωστόσο εγκεκριμένο για τη θεραπεία της υπέρτασης σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες.

Η μελέτη PATHWAY-2, μια διπλή τυφή crossover μελέτη, έδωσε την πιο ισχυρή ένδειξη για τη χρήση της σπιρονολακτόνης στην ανθεκτική υπέρταση. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, η σπιρονολακτόνη 25-50mg ήταν η πιο αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση καθώς οδήγησε σε έλεγχο της ΑΠ στο 58% των ασθενών έναντι 42% με τη δοξαζοσίνη (4-8mg) και 43% με τη βισοπρολόλη (5-10mg). Παρόλα αυτά, τόσο η δοξαζοσίνη όσο και η βισοπρολόλη μείωσαν την ΑΠ σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και η σπιρονολακτόνη υπερεπείχε έναντι τους μόνο στη μεγαλύτερη δόση (50mg). Η σπιρονολακτόνη ήταν πιο αποτελεσματική στους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης, κάτι που δεν ίσχυε για τα άλλα 2 φάρμακα. Στη μελέτη υπήρχε μικρή επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών της σπιρονολακτόνης όπως γυναικομαστία, μαστωδυνία, στυτική δυσλειτουργία και διαταραχές στον έμμηνο κύκλο στις γυναίκες [18]. Ωστόσο, οι αντιαδρενεργικές δράσεις του φαρμά-

κου συνήθως εκδηλώνονται σε πιο μακροχρόνια χορήγηση και μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλή συμμόρφωση ή και σε διακοπή της αγωγής<sup>[19]</sup>. Σε ασθενείς που λαμβάνουν MRA θα πρέπει να γίνεται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος προς αποκλεισμό υπερκαλιαιμίας, ένας κίνδυνος που είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Μετά το πέρας της μελέτης PATHWAY-2, στους ασθενείς χορηγήθηκε ένα καλιοσυντηρητικό διουρητικό φάρμακο, η αμιλοριδίνη (10-20mg) για 6-12 εβδομάδες. Η αμιλοριδίνη στη δόση των 10mg μείωσε κατά 20.4mmHg τη συστολική ΑΠ, μια μείωση που ήταν παρόμοια με αυτή της σπιρονολακτόνης 25mg στον ίδιο πάντα πληθυσμό<sup>[20]</sup>. Τέλος στην τυχαίοποιημένη μελέτη από τη Βραζιλία ReHOT, μετά από 12 εβδομάδες η σπιρονολακτόνη (12.5-50mg) ήταν το ίδιο αποτελεσματική με την κλονιδίνη (0.1-0.3mg BID) τόσο στον έλεγχο της ΑΠ ιατρείου (33.3% vs 29.3%) όσο και της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής (44% vs 46.2%)<sup>[21]</sup>.

Συμπερασματικά η ανθεκτική υπέρταση συχνά οφείλεται σε καταστάσεις αλτοουαισθησίας με διαταραχές στην έκκριση αλδοστερόνης<sup>[20]</sup>. Η σπιρονολακτόνη αντιρροπώντας αυτούς τους μηχανισμούς είναι αποτελεσματική στον έλεγχο της ΑΠ, θα πρέπει ωστόσο να αποφεύγεται η χρήση της σε περίπτωση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (eGFR <45ml/min/1.73m<sup>2</sup>) ή αυξημένων επιπέδων καλίου πλάσματος (>4.5mmol/L). Όταν η σπιρονολακτόνη αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η βισοπρολόλη, η δοξαζοσίνη, η αμιλοριδίνη ή η επηρερόνη.

Οι ασθενείς με πραγματικά δύσκολα ρυθμισμένη υπέρταση θα πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένα κέντρα υπέρτασης όπου μπορεί να γίνει ταυτόχρονη χρήση πολλαπλών φαρμάκων 2ης γραμμής (MRA, β-αποκλειστές, α-αποκλειστές, κεντρικών δρώντα συμπαθητικά). Ωστόσο η χρήση πολλαπλών αντιυπερτασικών φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και τακτική παρακολούθηση του ασθενούς καθώς αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ενώ πολλαπλασιάζεται η πιθανότητα κακής συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή.

## ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Για να ελεγχθούν καταστάσεις ανεπιτυχούς ρύθμισης της ΑΠ με τη φαρμακευτική αγωγή, έχουν αναπτυχθεί επεμβατικοί τρόποι αντιμετώπισης που στοχεύουν κυρίως στην τροποποίηση διαφορετικών ουδών του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της σχέσης του με τα αγγεία. Προς την κατεύθυνση αυτή έχουν αναπτυχθεί συσκευές που επιδρούν στους τασεοϋποδοχείς του καρωτιδικού βολβού είτε διεγείροντάς τους με ηλεκτρικά ερεθίσματα (συσκευή βηματοδότησης RHEOS<sup>[22]</sup> και BAROSTIM NEO<sup>[23]</sup>) είτε μηχανικά με χρήση ειδικών stent (MobiusHD<sup>[24]</sup>). Η μέθοδος που έχει μελετηθεί περισσότερο από κάθε άλλη είναι η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών. Με αυτή τη μέθοδο χορηγούμε διατοξωματικά στη νεφρική αρτηρία ενέργεια που τροποποιεί τόσο τις κεντρομόλες ίνες του συμπαθητικού νευρικού συ-

στήματος όσο και τις φυγόκεντρος που καταλήγουν στο νεφρό, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος<sup>[25]</sup>.

Οι πρώτες μελέτες παρατήρησης και τυχαίοποιημένες μελέτες με απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών έδειξαν εντυπωσιακά αποτελέσματα στη μείωση της ΑΠ σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Ωστόσο η μελέτη Simplicity HTN-3, η πρώτη μελέτη που συνέκρινε τη μέθοδο με εικονική απονεύρωση, έδειξε μόνο μια μικρή μείωση της ΑΠ<sup>[26]</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά οδήγησαν την επιστημονική κοινότητα να αναθεωρήσει τη μέθοδο εκδίδοντας ένα έντυπο συγκατάθεσης σχετικά με την καλύτερη επιλογή των ασθενών, τη βελτίωση της τεχνικής και τον καλύτερο σχεδιασμό των μελετών<sup>[27]</sup>. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν οι πρώτες μελέτες δεύτερης γενιάς (SPYRAL HTN-OFF<sup>[28]</sup>, SPYRAL HTN-ON<sup>[29]</sup>, RADIANCE HTN SOLO<sup>[30]</sup>), διπλές τυφλές μελέτες που έδειξαν ότι η μέθοδος μειώνει αποτελεσματικά την ΑΠ τόσο σε ασθενείς που δε λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή όσο και σε ασθενείς που λαμβάνουν έως 3 φάρμακα. Τα έως τώρα αποτελέσματα λοιπόν των κλινικών μελετών καταδεικνύουν ότι η μέθοδος είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη μείωση της ΑΠ. Η αναφερόμενη μείωση τόσο της ΑΠ ιατρείου όσο και της 24 περιπατητικής καταγραφής είναι παραπλήσια και στις 3 νεότερες μελέτες. Παρόλα αυτά χρειάζονται επιπρόσθετες μεγαλύτερης κλίμακας μελέτες για να λάβει επίσημη σύσταση η μέθοδος για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής ΑΥ. Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες δε συστήνουν τη χρήση της απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών στην κλινική πράξη παρά μόνο σε επίπεδο κλινικών μελετών, αναμένοντας αποτελέσματα από μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες για την πιθανή αναβάθμιση της ένδειξης της<sup>[5]</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανθεκτική υπέρταση έχει πολύπλοκους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με κύριο χαρακτηριστικό την αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου. Θεμελιώδους σημασίας είναι η σωστή διάγνωση μετά από αποκλεισμό της ψευδο-ανθεκτικής υπέρτασης, της χαμηλής συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή και στις υγιεινο-διαιτητικές συστάσεις και της δευτεροπαθούς ΑΥ και να εκτιμάτε πάντα το αιμοδυναμικό φορτίο με μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου (HBPM, ABPM). Όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση θα πρέπει να διασφαλιστεί ότι η αρχική τριπλή αντιυπερτασική αγωγή περιλαμβάνει αποτελεσματικά φάρμακα ικανής ημιζωής, στις μέγιστες ανεκτές δόσεις, με ιδιαίτερη προσοχή στην επιλογή ισχυρού θειαζιδικού διουρητικού. Το 4ο φάρμακο που θα χρησιμοποιήσουμε στις περισσότερες περιπτώσεις είναι η σπιρονολακτόνη, ενώ εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί βισοπρολόλη, δοξαζοσίνη, αμιλοριδίνη, επηρερόνη. Η επεμβατική αντιμετώπιση δεν έχει προς το παρόν ένδειξη για την αντιμετώπιση αυτών των καταστάσεων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1 Dzau V1, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a work-

- shop consensus statement. *Am Heart J.* 1991 Apr;121(4 Pt 1):1244-63.
- 2 Fields LE, Burt VL, Cutler JA, et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004; 44(4): 398-404.
  - 3 Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet* 2000; 356(9246): 1955-64.
  - 4 Hakkila J. Use of oxaditon in cases of reserpine-resistant hypertension. *Ann Med Intern Fenn.* 1958;47(3):137-46.
  - 5 Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
  - 6 Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018 Jun;71(6):1269-1324.
  - 7 Muesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Resistant hypertension and target organ damage. *Hypertens Res.* 2013 Jun;36(6):485-91.
  - 8 Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012 Apr 3;125(13):1635-42.
  - 9 Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens.* 2015 Mar;28(3):355-61.
  - 10 Sinnott SJ, Smeeth L, Williamson E, Douglas IJ. Trends for prevalence and incidence of resistant hypertension: population based cohort study in the UK 1995-2015. *BMJ.* 2017 Sep 22;358:j3984.
  - 11 de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2011 May;57(5):898-902.
  - 12 Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension.* 2009 Sep;54(3):475-81.
  - 13 Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med.* 2008 Jun 9;168(11):1159-64.
  - 14 Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014 Jan;19(1):5-13.
  - 15 Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Feb 2;67(4):379-389.
  - 16 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/chapter/Recommendations>
  - 17 Colussi G, Catena C, Sechi LA. Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. *J Hypertens.* 2013 Jan;31(1):3-15.
  - 18 Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015 Nov 21;386(10008):2059-2068.
  - 19 Jeunemaitre X, Charru A, Chatellier G, et al. Long-term metabolic effects of spironolactone and thiazides combined with potassium-sparing agents for treatment of essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1988 Nov 15;62(16):1072-7.
  - 20 Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jun;6(6):464-475.
  - 21 Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension: The ReHOT Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment). *Hypertension.* 2018 Apr;71(4):681-690.
  - 22 Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Oct 5;56(15):1254-8.
  - 23 Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, et al. Effects of Baroreflex Activation Therapy on Ambulatory Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension.* 2016 Apr;67(4):701-9.
  - 24 Spiering W, Williams B, Van der Heyden J, et al. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study. *Lancet.* 2017 Dec 16;390(10113):2655-2661.
  - 25 Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Blood pressure responses to renal denervation precede and are independent of the sympathetic and baroreflex effects. *Hypertension.* 2015 Jun;65(6):1209-16.
  - 26 Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1393-401.
  - 27 Mahfoud F, Schmieder RE, Azizi M, et al. Proceedings from the 2nd European Clinical Consensus Conference for device-based therapies for hypertension: state of the art and considerations for the future. *Eur Heart J.* 2017 Nov 21;38(44):3272-3281.
  - 28 Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2017 Nov 11;390(10108):2160-2170.
  - 29 Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet.* 2018 Jun 9;391(10137):2346-2355.
  - 30 Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2018 Jun 9;391(10137):2335-2345.

# Καρδιακή αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη: Εξελήξεις στη διάγνωση και στη θεραπεία

Ευάγγελος Οικονόμου, Γεωργία Σκοτσιμάρα, Βασιλική Μυστακίδη, Μάριος Σαγρής, Παναγιώτης Θεοφίλης, Γεωργία Βογιατζή, Ανδρέας Αγγελόπουλος, Παρασκευή Παπανικολάου, Γεώργιος Λάζαρος, Χαράλαμπος Βλαχόπουλος, Δημήτριος Τούσουλης

1η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

## Cardiac transthyretin related cardiomyopathy. Current concepts in the diagnosis and treatment

Evangoulos Oikonomou, Georgia Skotsimara, Vasiliki Mistakidi, Marios Sagris, Panagiotis Theophilis, Andreas Angelopoulos, Paraskevi Papanikolaou, George Lazaros, Charalambos Vlachopoulos, Dimitris Tousoulis

1st Cardiology Department, Hippokration Hospital, National and Kapodistrian University of Athens

Η αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη αποτελεί μια πολύπλοκη νόσο με συχνή συμμετοχή του μυοκαρδίου. Η εναπόθεση τρανσθυρετίνης στον επιμήκη άξονα των μυοκαρδιακών ινών μπορεί να οδηγήσει σε συγκεντρική υπερτροφία και ακολούθως σε διαστολική δυσλειτουργία. Κλινικά οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί φορείς, με μη ειδικά συμπτώματα και σημεία που να συναντώνται και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, ή με φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπροσθέτως, ανεξήγητα συγκοπικά επεισόδια ή αίσθημα παλμών πιθανόν να σηματοδοτεί την ύπαρξη υπερκοιλιακών αρρυθμιών ή διαταραχών αγωγής στα πλαίσια εναπόθεσης αμυλοειδούς στις περιοχές του ερεθισματοαγωγού συστήματος της καρδιάς. Η πρόωμη διάγνωση είναι συχνά δύσκολη λόγω των μη ειδικών συμπτωμάτων και σημείων και είναι για αυτό σημαντική η κλινική υποψία σε συνδυασμό με τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους. Όσον αφορά τη θεραπεία, η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας πρέπει να χορηγείται ενώ οι νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως το Tafamidis, έχουν βελτιώσει την πρόγνωση. Τέλος, η σύγχρονη έρευνα εστιάζεται στις θεραπείες βασιζόμενες στην χρήση ειδικών mRNAs (μικρά μόρια ριβονουκλεϊκού οξέως).

### ABSTRACT

Transthyretin-related amyloidosis is a complex disease with common involvement of the myocardium. Transthyretin de-

position on the longitudinal axis of myocardial fibers leads to concentric hypertrophy, resulting in diastolic dysfunction. Clinically, patients could present as asymptomatic carriers, with non-specific signs and symptoms resembling various pathologic conditions or with a heart failure phenotype. Additionally, unexplained syncope or palpitations could indicate the presence of conduction deficits or supraventricular tachyarrhythmias resulting from the amyloid deposition on the responsible areas. Timely diagnosis is often difficult to establish due to the non-

### Διεύθυνση επικοινωνίας:

Ευάγγελος Οικονόμου, Α Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Τηλ: +30-210-7782446, Φαξ: +30-210-7784590

Email: boikono@gmail.com



specific information acquired from history, clinical examination and the standard transthoracic echocardiogram. In this regard, the pivotal role of magnetic resonance imaging and nuclear studies should be stressed. As far as treatment is concerned, guideline-directed heart failure medical therapy ought to be administered while novel therapeutic approaches with Tafamidis, have improved the prognosis. At last, the use of RNA-based therapies is the focus of current scientific research..

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αμυλοείδωση είναι μια διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από την εξωκυττάρια εναπόθεση ινιδίων αμυλοειδούς σε ιστούς και όργανα, όπως η καρδιά, οι οφθαλμοί και το νευρικό σύστημα<sup>1</sup>. Ανάλογα την σύνθεση των ινιδίων αναγνωρίζονται τρεις κατηγορίες αμυλοείδωσης, ελαφρών αλυσών (AL), αμυλοειδούς πρωτεΐνης Α (AA) και τρανσθυρετίνης (ATTR)<sup>2</sup>. Η τρανσθυρετίνη (TTR) είναι μια τετραμερής πρωτεΐνη μεταφορέας του συμπλέγματος θυροξίνης-ρετινόλης στο πλάσμα, η οποία συντίθεται κυρίως στο ήπαρ<sup>3</sup>. Αμυλοείδωση προκύπτει όταν τα τέσσερα ισομερή της TTR διαχωρίζονται από τα ομοτετραμερή τους, αναδιπλώνονται και συσσωματώνονται λανθασμένα, δημιουργώντας τα ινίδια αμυλοειδούς. Παράγοντες όπως η προχωρημένη ηλικία, το φύλο του γονέα που φέρει την μετάλλαξη, η γεωγραφική θέση ακόμα και ο τύπος της μετάλλαξης ευνοούν την διαδικασία της δημιουργίας των ινιδίων και επηρεάζουν εν τέλει τη φαινοτυπική έκφραση της νόσου<sup>4,5</sup>. Η ηλικία εκδήλωσης κυμαίνεται από την δεύτερη έως και την ένατη δεκαετία ζωής<sup>6</sup>, και η κλινική εκδήλωση από προοδευτικά επιδεινούμενη αισθητηριακή και αυτόνομη πολυνευροπάθεια (ATTR polyneuropathy) έως διηθητική μυοκαρδιοπάθεια (ATTR cardiomyopathy)<sup>7</sup>. Η ετερογένεια των κλινικών εκδηλώσεων και τα μη ειδικά συμπτώματα είναι αυτά που καθιστούν την διάγνωση της αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη δύσκολη<sup>6</sup>.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η TTR αμυλοείδωση είναι μια ασθένεια στην οποία η λανθασμένη δομή και λειτουργικότητα της πρωτεΐνης TTR προκαλεί τοξικότητα. Η πρωτεΐνη TTR αναδιπλώνεται εσφαλμένα σε ινίδια αμυλοειδούς και καθιζάνει στον εξωκυττάριο χώρο προκαλώντας την συστηματική δυσλειτουργία των οργάνων<sup>8</sup>. Η TTR παρότι συντίθεται κυρίως από το ήπαρ, παράγεται και σε άλλες θέσεις όπως το χοριοειδές πλέγμα του εγκέφαλου και το επιθήλιο του οφθαλμικού αμφιβληστροειδούς<sup>9,10</sup>. Η παραγωγή της TTR στο ήπαρ είναι υπεύθυνη για τις μείζονες εκδηλώσεις της νόσου, όπως η πολυνευροπάθεια και η μυοκαρδιοπάθεια εν αντιθέσει με την πρωτεΐνη που παράγεται στα άλλα σημεία, όπως οι οφθαλμοί, και η οποία μπορεί να προκαλέσει οφθαλμική αμυλοείδωση<sup>11</sup>.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η TTR είναι μια ομοτετραμερής μορφή η οποία λειτουργεί σαν πρωτεΐνη μεταφορέας της θυροξίνης (T4) και της ρετινόλης (VitA)<sup>12,13</sup>. Είναι γνωστό ότι το κρίσιμο βήμα στην διαδικασία της νόσου και την συσσωμάτωση των

ινιδίων αμυλοειδούς, είναι η διάσπαση των φυσικά αναδιπλωμένων τετραμερών TTR σε μονομερή<sup>14,15</sup>. Οι περισσότερες μεταλλάξεις TTR (ATTRm) καταλήγουν σε παραγωγή του λιγότερο σταθερού μορίου TTR σε σχέση με την wild-type (ATTRwt), οδηγώντας εν τέλει στην επιθετική και συστηματική εναπόθεση αμυλοειδούς της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης<sup>15</sup>. Σε ορισμένες συνθήκες, όπως η γήρανση, η διάσπαση και η λανθασμένη συσσωμάτωση της TTR μπορεί να εμφανιστεί και σε άτομα χωρίς μεταλλάξεις, οδηγώντας σε εμφάνιση της ATTRwt αμυλοείδωσης<sup>16</sup>.

## ΓΟΝΙΔΙΑΚΑ ΚΑΙ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το TTR γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 18q12.1 και σύμφωνα με τις μεταλλάξεις που συμβαίνουν σε αυτό υπάρχουν δύο κύριες κατηγορίες ATTR, ο κληρονομούμενος τύπος (ATTRm) και ο wild-type (ATTRwt). Πρόκειται για μια επικρατή αυτοσωμική κληρονομούμενη διαταραχή η οποία σχετίζεται με περισσότερες από 130 μεταλλάξεις στο γονίδιο της TTR<sup>7,17,18</sup>, και εμφανίζει μια μεγάλη γκάμα φαινοτυπικών εκδηλώσεων καθώς υπάρχει μεγάλη ποικιλία μεταβλητότητας γονότυπου-φαινότυπου<sup>19</sup> (**Εικόνα 1**).

Η διεισδυτικότητα ποικίλει μεταξύ μεταλλαγμένων και πληθυσμών καθώς κάποιοι φορείς θα εκδηλώσουν ATTR αμυλοείδωση ενώ ορισμένοι θα παραμείνουν ασυμπτωματικοί καθ' όλη την διάρκεια της ζωής τους<sup>20</sup>. Μεταξύ αδερφών υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου στο άμεσο μέλλον σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό και γι αυτό το λόγο τα αδέρφια ίσως να αποτελούν ιδανικούς υποψήφιους για πρώιμη θεραπεία<sup>20</sup>. Ειδικά τα αδέρφια ασθενών που εκδήλωσαν την νόσο και είναι σε ηλικία πιθανής εκδήλωσης της νόσου, έχουν ακόμα πιο υψηλό κίνδυνο εμφάνισης και ίσως αυτή η ομάδα του πληθυσμού να χρειάζεται άμεσα γενετικό προσδιορισμό και καθοδήγηση έτσι ώστε να τεθούν άμεσα σε προφυλακτική θεραπεία<sup>21</sup>. Ωστόσο η ανίχνευση των ασυμπτωματικών φορέων σε πολύ πρώιμη ηλικία πιθανόν να σχετίζεται με επιδείνωση της ποιότητας ζωής και ψυχολογική επιβάρυνση.

Η πρόωρη έναρξη (< 50 ετών) της νόσου σχετίζεται με την μετάλλαξη Val30Met και σχετίζεται με περιφερική αισθητηριακή πολυνευροπάθεια και πολυνευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Αντιθέτως, η καθυστερημένη έναρξης Val30Met ATTR, εκδηλώνεται με πρώιμο νευροπαθητικό πόνο και συμμετοχή περιφερικών κινητικών νευρώνων, με σχετικά πιο αμβλύχρα συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα<sup>6,22</sup>.

Λοιπές μεταλλάξεις του γονιδίου TTR δεν έχουν μελετηθεί τόσο διεξοδικά όσο η Val30Met ATTR μετάλλαξη, αλλά κατά κύριο λόγο σχετίζονται με εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό, όπως συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας. Ειδικότερα οι μεταλλάξεις που έχουν βρεθεί να σχετίζονται με αυτά τα συμπτώματα είναι: Leu111Met, Val122Ile, Thr60Ala και Ile68Leu [19, 23-26]. Με τις οφθαλμικές εκδηλώσεις της νόσου σχετίζεται η μετάλλαξη Tyr114Cys<sup>27</sup>.

Σε μια Ιταλική πολυκεντρική μελέτη που συμμετείχαν 186 ασθενείς με ATTR και παρακολούθηθηκαν για το διάστημα 1990-2010 βρέθηκε ότι σε >15% των ασθενών που είχαν καρδιακές εκδηλώσεις της νόσου, το ποσοστό που οφείλονταν σε μια μόνο μετάλλαξη του γονιδίου TTR ήταν >70% των περιπτώσεων, ενώ στους υπόλοιπους ασθενείς υπήρχε μεγάλη γοτυπική ετερογένεια<sup>19</sup>.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η ATTR αμυλοείδωση είναι μια συστηματική νόσος, στην οποία οι ασθενείς εμφανίζουν ποικίλα συμπτώματα ανάλογα με την ποσότητα, τον τρόπο και τα σημεία εναπόθεσης του αμυλοειδούς<sup>28</sup>. Η ATTRwt αμυλοείδωση θεωρείται μια από τις αιτίες μυοκαρδιοπάθειας σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Ιστολογικές μελέτες έχουν αποδείξει την ύπαρξη wtTTR σε σημαντικό ποσοστό ηλικιωμένων ασθενών ανεξάρτητα από την ύπαρξη συμπτωμάτων, με ποσοστό που κυμαίνεται μεταξύ 12-25% όσον αφορά την καρδιακή εναπόθεση wtTTR σε ασθενείς άνω των 80 ετών<sup>29-31</sup>. Οι φαινοτυπικές εκδηλώσεις της ATTRm επίσης ποικίλουν καθώς εξαρτώνται από τον τύπο της μετάλλαξης, την ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων και την περιοχή (ενδημικές ή μη)<sup>27</sup>. Τυπικά χαρακτηριστικά της Val30Met αμυλοειδικής πολυνευροπάθειας πρώιμης έναρξης (μεταξύ 20 και 40 ετών) σε ενδημικές περιοχές είναι η υψηλή διεισδυτικότητα της νόσου, η αναλογία 1:1 μεταξύ ανδρών και γυναικών, η αξιοσημείωτη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η απώλεια της επιπολής αισθητικότητας συμπεριλαμβανομένης της αισθητικότητας του πόνου και της θερμοκρασίας που οφείλονται σε άμεση καταστροφή των μικρών νευρώνων από την εναπόθεση μεγάλου μήκους ινιδίων αμυλοειδούς<sup>32-34</sup>. Το αμυλοειδές που εναποτίθεται στην καρδιά βρίσκεται κυρίως στους κόλπους και στις υπενδοκάρδιες περιοχές οδηγώντας σε ατροφία και εκφύλιση των καρδιακών κυττάρων, η αντίστοιχη δε ιστολογική εικόνα είναι οι δακτύλιοι αμυλοειδούς<sup>28</sup>. Αυτή η εκφύλιση των καρδιακών κυττάρων φαίνεται να εξηγεί τη διαταραχή της συστολικής λειτουργίας που εμφανίζεται σε αυτόν τον τύπο ATTR αμυλοείδωσης.

Όσον αφορά την μη ενδημική Val30Met ATTRm όψιμης έναρξης, χαρακτηριστική είναι η εκδήλωση σε μεγαλύτερες ηλικίες, άνω των 50 ετών, η μικρή διεισδυτικότητα της νόσου, η επικράτηση στο ανδρικό φύλο, οι ήπιες εκδηλώσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα, η απώλεια όλων των αισθητηριακών λειτουργιών και η συχνή ύπαρξη καρδιομεγαλίας<sup>35-37</sup>. Χαρακτηριστικά του αμυλοειδούς στη συγκεκριμένη οντότητα είναι τα μικρού μήκους ινίδια που εναποτίθενται σε μικρότερη ποσότητα στα περιφερικά νεύρα ενώ στο μυοκάρδιο η εναπόθεση των ινιδίων αμυλοειδούς είναι κατά τον επιμήκη άξονα των μυοκαρδιακών ινών. Ωστόσο, δεν προκαλείται ατροφία ή εκφύλιση των κυττάρων αλλά συγκεντρική υπερτροφία η οποία οδηγεί κυρίως σε διαστολική δυσλειτουργία παρά σε έκπτωση της συστολικής λειτουργίας<sup>28</sup>. Οι ασθενείς εμφανίζονται με τυπική συμπτωματολογία χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας όπως

δύσπνοια, περιφερικά οιδήματα, ηπατομεγαλία, ασκίτη, πνευμονική υπέρταση και διαστολική δυσλειτουργία.

Παράλληλα, η ύπαρξη κοιλικών αρρυθμιών ή άλλων διαταραχών αγωγιμότητας που μπορεί να εκδηλωθούν με αίσθημα παλημών, ζάλη ή συγκοπή σηματοδοτεί την εναπόθεση των ινιδίων αμυλοειδούς εντός περιοχών του εριθισματοαγωγού συστήματος της καρδιάς<sup>38</sup>.

Παραπλήσια χαρακτηριστικά εμφανίζει και η μυοκαρδιοπάθεια της wild type (ATTRwt) αμυλοείδωσης<sup>39</sup>.

Οι νευροπαθητικές διαταραχές της οικογενούς ATTR πολυνευροπάθειας, αφορούν κυρίως συμμετρική, προοδευτικά επιδεινούμενη, αισθητικοκινητική αξονική πολυνευροπάθεια. Όλοι οι υπότυποι νευρώνων επηρεάζονται (κινητικοί, αισθητικοί, αυτόνομοι). Νευροπάθεια κάτω άκρων ανευρίσκεται κυρίως στην Val30Met μορφή, ενώ στις άλλες μορφές (I84S, L58H) υπάρχει νευροπάθεια άνω άκρων<sup>40</sup>. Στην Val30Met μορφή, κατά την φυσική εξέταση των κάτω άκρων ανευρίσκεται αδυναμία, πόνος και/ή διαταραχές αισθητικότητας. Επίσης υπάρχουν σημεία διαταραχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος όπως δυσλειτουργίες του ουρογεννητικού συστήματος<sup>41</sup>.

Πολύ συχνό εύρημα, είναι το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα το οποίο οδηγεί σε αδυναμία και παραισθησία του άνω άκρου λόγω εναπόθεσης αμυλοειδούς στον καρπιαίο σύνδεσμο. Άλλα ευρήματα μπορεί να είναι κраниακή νευροπάθεια η οποία περιστασιακά παρατηρείται, ορθοστατική υπόταση, διάρροια και στυτική δυσλειτουργία λόγω των διαταραχών του αυτόνομου νευρικού συστήματος<sup>41</sup>. Σε πολύ προχωρημένα στάδια της νόσου, τα εν το βάθη αντανάκλαστικά μπορεί να είναι νωθρά ή εξαλειμμένα<sup>42</sup>.

Πιο σπάνια όταν τα ινίδια αμυλοειδούς εναποτίθενται σε ενδοκράνιες περιοχές τότε ο ασθενής μπορεί να εμφανίζει νυσταγμό και πυραμιδικά σημεία, με σπαστική παραισθησία<sup>42</sup>. Λεπτομνιγγικές ή αγγειοεγκεφαλικές εναποθέσεις οδηγούν στην πρόκληση επιληπτικών κρίσεων, υπαραχνοειδούς αιμορραγίας και άνοιας<sup>42</sup>, ενώ οι σπάνιες μεμονωμένες λεπτομνιγγικές εναποθέσεις οδηγούν σε απώλεια ακοής και παραγκεφαλιδική αταξία<sup>43</sup>.

Στην οφθαλμική προσβολή της νόσου οι ασθενείς παραπονούνται για ξηροφθαλμία, άλγος και συμφόρηση των οφθαλμών και μπορεί να ανευρεθεί μειωμένη οπτική οξύτητα κατά την εξέταση. Κατά την οφθαλμολογική εξέταση εναποθέσεις αμυλοειδούς μπορεί να βρεθούν στο υαλοειδές σώμα. Αυτό το συγκεκριμένο εύρημα είναι παθολογικό της κληρονομούμενης μορφής (ATTRm).

Η πορφύρα, η οποία προκύπτει λόγω της ευθραυστότητας των αγγείων, καθώς το αμυλοειδές εναποτίθεται στο υποενδοθήλιο των μικρών αιμοφόρων αγγείων αποτελεί μία επίσης κλινική εκδήλωση της αμυλοείδωσης.

## ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ

Δεδομένης της σπανιότητας της TTR αμυλοείδωσης, τα μη ειδικά συμπτώματα και σημεία με τα οποία αυτή εμφανίζεται συ-



Εικόνα 1: Γονοτυπική και φαινοτυπική συσχέτιση της TTR αμυλοείδωσης.

χνά υποεκτιμούνται, παρατείνοντας τον χρόνο μέχρι την διάγνωση και την επακόλουθη αντιμετώπιση. Συνήθως οι ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια διαγιγνώσκονται ως ιδιοπαθής αξονική πολυνευροπάθεια, χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια ή στένωση σφαικικής μοίρας σπονδυλικής στήλης<sup>44</sup>.

Επιπροσθέτως, πολύ συχνά τα συμπτώματα εσφαλμένα αποδίδονται σε αλκοολισμό ή σε σακχαρώδη διαβήτη, ειδικά όταν αυτά συνυπάρχουν στο ιστορικό του ασθενούς.

Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί η ανάγκη υψηλού βαθμού υποψίας για ATTR αμυλοείδωση σε ασθενείς που έχουν καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, μαζί με συμπτώματα από το περιφερικό ή αυτόνομο νευρικό σύστημα. Επίσης οι ασθενείς που εμφανίζουν περιφερική πολυνευροπάθεια ή νευροπάθεια αυτονόμου συστήματος πρέπει να υπόκεινται σε καρδιολογικό έλεγχο για ανεύρεση ή αποκλεισμό καρδιακής ανεπάρκειας<sup>45</sup>.

## ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ ΑΠΟ ΤΡΑΝΣΘΥΡΕΤΙΝΗ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ

### Καρδιακή Υπερηχογραφία

Η δισδιάστατη (2D) καρδιακή υπερηχογραφία έχει καθιερωθεί ως το πρώτο βήμα στη διερεύνηση εντοπίζοντας τους ασθενείς στους οποίους η διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης είναι πιθανή. Ωστόσο, η διαφοροδιάγνωση μεταξύ AL και TTR αμυλοείδωσης δεν είναι δυνατή υπερηχοκαρδιογραφικά. Τα πιο συχνά υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα στους ασθενείς με αμυλοείδωση είναι η αμφικολπική διάταση και το αυξημένο πάχος τοιχώματος της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας<sup>46</sup>. Η συνύπαρξη χαμηλών δυναμικών στο καρδιογράφημα, που δε συνάδει με την υπερτροφική εικόνα της αριστερής κοιλίας θέτει την υπόνοια της διάγνωσης. Η λαμπυρίζουσα όψη του μυοκαρδίου (sparkling myocardium) είναι ένα συχνό υπερηχοκαρδιογραφικό εύρημα, που αποδίδεται στην αυξημένη ηχογένεια της αμυλοειδικής πρωτεΐνης<sup>46</sup>. Συχνό εύρημα στην καρδιακή TTR αμυλοείδωση είναι και οι εκφυλιστικές αθηρωώσεις των βαλβίδων, με πάχυνση των πτυχών αυτών, αν και συνήθως η εικόνα αυτή παρατηρείται σε προχωρημένα στάδια της νόσου<sup>47</sup>.

Η Doppler υπερηχοκαρδιογραφία συχνά αποκαλύπτει την ύ-

παρξη χαρακτηριστικών περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας με αύξηση των τελοδιαστολικών πιέσεων της αριστερής κοιλίας και εικόνα προχωρημένης διαστολικής δυσλειτουργίας όπως αυτή υπολογίζεται από τη διαμπτροειδική ροή<sup>48</sup>.

Η σοβαρότητα της διαστολικής δυσλειτουργίας εξαρτάται από το βαθμό αμυλοειδικής διήθησης. Καθώς αυξάνει η αμυλοειδική διήθηση μειώνεται ο χρόνος επιβράδυνσης (deceleration time, DT) και παρατηρείται υψηλό κύμα πρώιμης διαστολικής πλήρωσης (κύμα E) και χαμηλό κύμα κοιλιακής συστολής (κύμα A), δίνοντας τις χαρακτηριστικές μετρήσεις E/A>2 και DT<150ms σε πιο προχωρημένα στάδια<sup>48, 49</sup>. Με το ισοτικό Doppler αποκαλύπτεται από τα πρώιμα στάδια της νόσου μείωση της μέγιστης πρώιμης διαστολικής ταχύτητας του μιτροειδικού δακτυλίου και του ελεύθερο τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (κύμα E'), με περαιτέρω μείωση του με την πρόοδο της νόσου, γεγονός που βοηθά στη διαφοροδιάγνωση από άλλες οντότητες όπως η συμπίεστική περικαρδίτιδα και η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, όπου ο δείκτης αυτός είναι φυσιολογικός ή ελάχιστα μειωμένος<sup>50, 51</sup>.

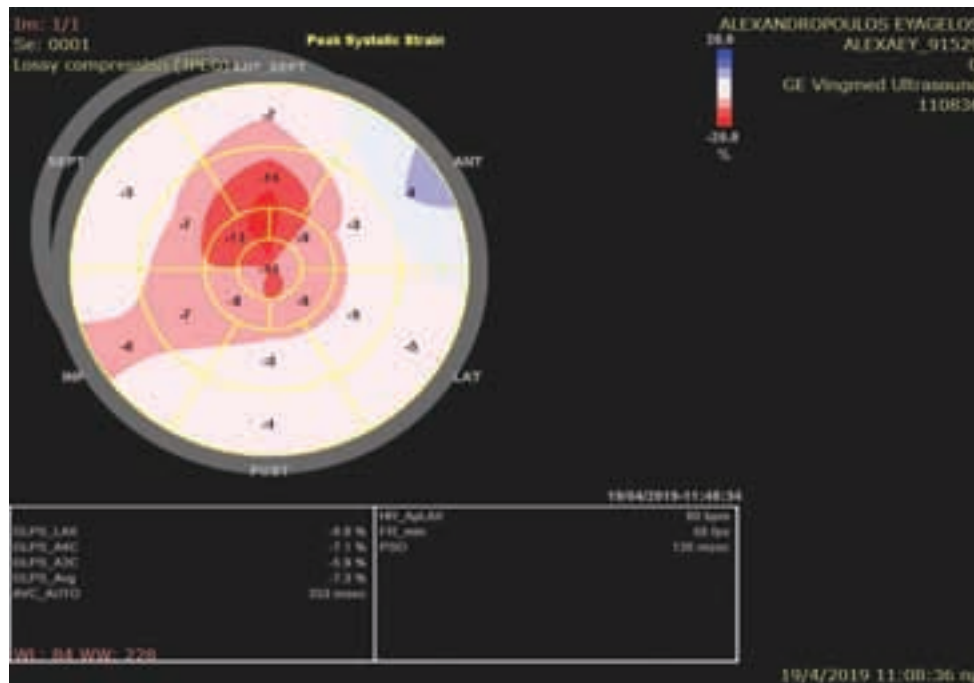
Αξίζει να σημειωθεί ότι η ανεύρεση με το ισοτικό doppler μειωμένων επιμήκους παραμόρφωσης στα βασικά και μέσα τμήματα της αριστερής κοιλίας είναι δυνατή ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, καθώς ο δείκτης αυτός επηρεάζεται πολύ πρώιμα<sup>49, 50</sup>. Η μη επιρροή των κορυφαίων καρδιακών τμημάτων είναι χαρακτηριστικό της νόσου (apical sparing phenomenon)<sup>52</sup> (Εικόνα 2).

Η speckle tracking υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να δώσει επιπρόσθετες πληροφορίες αναφορικά με την επιμήκη, κάθετη και κυκλωτερή παραμόρφωση. Η συνολική επιμήκης παραμόρφωση (global longitudinal strain, GLS), καθώς και η κάθετη και κυκλωτερή παραμόρφωση είναι σημαντικά μειωμένα στους ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση, εν αντιθέσει με τους πάσχοντες από υπερτροφική ή υπερτασική μυοκαρδιοπάθεια<sup>53</sup>.

### Μαγνητική τομογραφία καρδιάς

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς είναι ένα εργαλείο με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης<sup>54, 55</sup>. Η εναπόθεση της αμυλοειδικής πρωτεΐνης δημιουργεί αύξηση του μυοκαρδιακού εξωκυττάριου όγκου, που ανιχνεύεται με τη μαγνητική τομογραφία στην καθυστερημένη λήψη με γαδολίνιο (late gadolinium enhancement, LGE)<sup>56</sup>. Το γαδολίνιο δεν απορροφάται από τα μυοκαρδιακά κύτταρα και καθαίρεται φυσιολογικά πολύ γρήγορα. Η αύξηση του εξωκυττάριου όγκου στην αμυλοείδωση προκαλεί καθήλωση του σκιαγραφικού, χαρακτηριστικά διάχυτα στην αριστερή κοιλία και τους κόλπους<sup>55</sup>. Ένα επιπλέον εύρημα στους ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση είναι η αύξηση του σήματος στις T1 ακολουθίες<sup>57</sup>.

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς βοηθάει σημαντικά στη διαφοροδιάγνωση της καρδιακής αμυλοείδωσης από άλλες παθήσεις όπου το πρότυπο καθήλωσης του γαδολινίου παρου-



Εικόνα 2: Χαρακτηριστική εικόνα καρδιακής αμυλοείδωσης με διατήρηση της συσπαστικότητας στα κορυφαία τμήματα της αριστερής κοιλίας και σημαντική έκπτωση στα βασικά και μέσα τμήματα όπως εκτιμάται με την μελέτη της επιμήκους παραμόρφωσης (strain) επίμηκες της αριστεράς κοιλίας (apical sparing)

σιάζει άλλη μορφολογία, αλλά μπορεί δυνητικά να βοηθήσει και στη διάκριση μεταξύ AL και TTR αμυλοείδωσης<sup>58</sup>. Ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας και το πάχος του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας είναι πολύ μεγαλύτερα στην TTR αμυλοείδωση. Επίσης η LGE είναι μεγαλύτερης έκτασης στην TTR αμυλοείδωση, συχνά συνυπάρχει μεγάλος βαθμός ενίσχυσης της δεξιάς κοιλίας καθώς και διατοχωματική καθήλωση του γαδολίνιου<sup>58</sup>. Ωστόσο, τα ανωτέρω ευρήματα δεν είναι παθογνωμικά.

#### Βιοδείκτες αίματος

Η καρδιακή τροπονίνη και το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίδιο (BNP και NT-ProBNP) είναι βιοδείκτες η αύξηση των οποίων σχετίζεται προγνωστικά με την καρδιακή αμυλοείδωση και χρησιμοποιούνται κατά τη σταδιοποίησή της<sup>59, 60</sup>. Ωστόσο, αυξάνονται τόσο στην AL όσο και στην TTR αμυλοείδωση. Οι ασθενείς με TTR αμυλοείδωση μπορεί επίσης να παρουσιάζουν σταθερά αυξημένα επίπεδα τροπονίνης ορού. Η ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση των πρωτεϊνών αίματος και ούρων, καθώς και η μέτρηση των κ και η ελαφρών αλυσών ούρων πρέπει να διενεργούνται άμεσα σε ασθενείς με υποψία καρδιακής αμυλοείδωσης τεκμηριωμένης υπερηχοκαρδιογραφικά ή/και με μαγνητική τομογραφία καρδιάς.

Η τεκμηρίωση μονοκλωνικής γαμμαπάθειας βοηθάει σημαντικά στη διαφοροδιάγνωση AL και TTR αμυλοείδωσης, καθώς είναι συχνότερο εύρημα στους ασθενείς με AL αμυλοείδωση<sup>61</sup>. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι 5-31% των ασθενών με TTR αμυλοείδωση μπορεί να εμφανίζει μονοκλωνική γαμμαπάθεια αγνώστου σημασίας, καθώς είναι ως επί το πλείστον μεγάλης ηλικίας και με διάφορες συνοσυρότητες<sup>62</sup>. Συνεπώς, είναι αναγκαία η συναξιολόγηση των αποτελεσμάτων της ηλεκτροφόρησης με διαγνωστικές μεθόδους που έχουν υψηλότερη ειδικότητα, όπως αυτές της πυρηνικής ιατρικής.

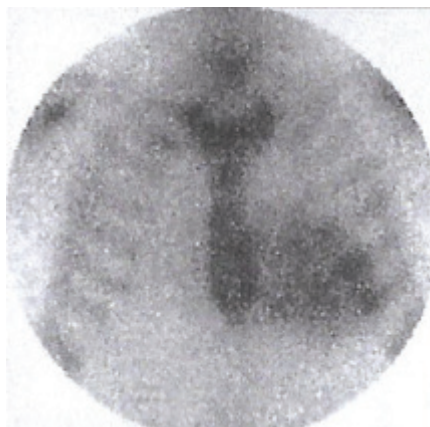
Η πυρηνική απεικόνιση παίζει πρωταρχικό ρόλο στη διαφοροδιάγνωση της AL και TTR αμυλοείδωσης. Τα ραδιοϊσότοπα <sup>99m</sup>Tc-3,3-διφωσφο-1,2-προπανοδικαρβοξυλικό οξύ (DPD) και <sup>99m</sup>Tc-πυροφωσφορικό (PYP) καθιλώνονται σαφώς στον προσβεβλημένο από TTR αμυλοείδωση καρδιακό μυ αλλά σπάνια στις περιπτώσεις AL αμυλοείδωσης<sup>63, 64</sup> (Εικόνα 3). Παθοφυσιολογικά αυτό έχει αποδοθεί στην μεγαλύτερη συγκέντρωση ασβεστίου των ινιδίων της TTR αμυλοείδωσης<sup>65</sup>. Σε μια μελέτη 1217 ασθενών με πιθανή καρδιακή αμυλοείδωση η πυρηνική απεικόνιση (θετικό σπινθηρογράφημα βαθμού 1, 2 και 3) επέδειξε >99% ευαισθησία και 86% ειδικότητα στην ανίχνευση TTR αμυλοείδωσης<sup>62</sup>. Η χαμηλή ειδικότητα οφειλόταν στο μικρό ποσοστό θετικών βαθμού 1 σπινθηρογραφημάτων σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση.

#### Πυρηνική απεικόνιση

Όταν εξετάστηκε το θετικό βαθμού 2 και 3 σπινθηρογράφημα η ειδικότητα αυξήθηκε στο 97%, ενώ όταν το εύρημα αυτό συνδυαζόταν με απουσία μονοκλωνικής γαμμαπάθειας η ευαισθησία και ειδικότητα άγγιζαν το 100%<sup>62</sup>. Η ανάπτυξη της πυρηνικής απεικόνισης παίζει πρωταρχικό ρόλο στη διαφοροδιάγνωση της AL και TTR αμυλοείδωσης. Τα ραδιοϊσότοπα <sup>99m</sup>Tc-3,3-διφωσφο-1,2-προπανοδικαρβοξυλικό οξύ (DPD) και <sup>99m</sup>Tc-πυροφωσφορικό (PYP) καθιλώνονται σαφώς στον προσβεβλημένο από TTR αμυλοείδωση καρδιακό μυ αλλά σπάνια στις περιπτώσεις AL αμυλοείδωσης<sup>63, 64</sup> (Εικόνα 3). Παθοφυσιολογικά αυτό έχει αποδοθεί στην μεγαλύτερη συγκέντρωση ασβεστίου των ινιδίων της TTR αμυλοείδωσης<sup>65</sup>. Σε μια μελέτη 1217 ασθενών με πιθανή καρδιακή αμυλοείδωση η πυρηνική απεικόνιση (θετικό σπινθηρογράφημα βαθμού 1, 2 και 3) επέδειξε >99% ευαισθησία και 86% ειδικότητα στην ανίχνευση TTR αμυλοείδωσης<sup>62</sup>. Η χαμηλή ειδικότητα οφειλόταν στο μικρό ποσοστό θετικών βαθμού 1 σπινθηρογραφημάτων σε ασθενείς με AL αμυλοείδωση.

Όταν εξετάστηκε το θετικό βαθμού 2 και 3 σπινθηρογράφημα η ειδικότητα αυξήθηκε στο 97%, ενώ όταν το εύρημα αυτό συνδυαζόταν με απουσία μονοκλωνικής γαμμαπάθειας η ευαισθησία και ειδικότητα άγγιζαν το 100%<sup>62</sup>. Η ανάπτυξη της πυρ-





Εικόνα 3: Σπινθηρογράφημα οστών. Αυξημένη πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στο μυοκάρδιο ασθενούς με TTR αμυλοείδω

ρνηκούς ιατρικής και η δυνατότητα για μη επεμβατικά διάγνωση υψηλής ακρίβειας οδήγησαν στην παρεκτόπιση της μυοκαρδιακής βιοψίας που κάποτε αποτελούσε μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση TTR αμυλοείδωσης. Έτσι αναπτύχθηκε ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την προσέγγιση ασθενούς με πιθανή καρδιακή αμυλοείδωση που επιτρέπει τόσο την επιβεβαίωση της νόσου όσο και τη διάκριση μεταξύ AL και TTR τύπων (Εικόνα 4).

#### Γενετικός έλεγχος

Μετά τη διάγνωση TTR αμυλοείδωσης είναι απαραίτητη η διενέργεια γενετικού ελέγχου για την διάκριση των κληρονομικών μορφών της νόσου που σχετίζονται με μετάλλαξη στο γονίδιο TTR που κωδικοποιεί την τρανσθυρετίνη από τη γεροντική αμυλοείδωση (wild type).

#### ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η καρδιακή αμυλοείδωση έχει φτωχή πρόγνωση στην πλειοψηφία των περιπτώσεων και εξαρτάται από τον τύπο. Η θεραπεία είναι ανάλογη των 3 μεγάλων κατηγοριών: πρωτοπαθής αμυλοείδωση εξ ελαφρών αλυσίδων (Light-chain amyloidosis), αμυλοείδωση από κληρονομικά μεταλλαγμένη τρανσθυρετίνη (ATTRm) και αμυλοείδωση από μη μεταλλαγμένη τρανσθυρετίνη (ATTRwt).

#### Συμπτωματική Θεραπεία καρδιακής ανεπάρκειας

Τα διουρητικά της αγκύλης σε συνάρτηση με περιορισμό του άλατος και της μεγάλης ποσότητας υγρών αποτελούν αγωγή εκλογής για την θεραπεία των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας σε όλους τους τύπους καρδιακής αμυλοείδωσης. Όσον αφορά τους ανταγωνιστές μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA), τους ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ) και τους β-αδρενεργικούς αποκλειστές (B-blockers) φαίνεται να επιδεινώνουν τη νεφρική λειτουργία και προκαλούν ορθοστατική υπόταση. Επίσης οι αναστολείς διαύλων α-

σβεστίου προκαλούν μείωση της εξώθησης της αριστερής κοιλίας και η χρήση διγοξίνης περιορίζεται λόγω της ανάπτυξης τοξικότητας.

Ασθενείς με καρδιακή αμυλοείδωση εμφανίζουν σε μεγάλο ποσοστό υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες, πτερυγισμό και σε μεγάλο βαθμό κοιλιακή μαρμαρυγή. Οι αρρυθμίες αυτές σε συνδυασμό με την καρδιακή ανεπάρκεια μειώνουν τη καρδιακή παροχή. Τελευταίες μελέτες έδειξαν πως η χρήση αμιοδαρόνης ή δοφετιλίδης έχει πολύ καλά αποτελέσματα μακροπρόθεσμα. Πρέπει επιπλέον να χορηγείται αντιπηκτική θεραπεία, είτε ανταγωνιστές βιταμίνης Κ είτε νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (dabigatran, rivoroxaban, apixaban) σε όλους τους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή. Σε ύπαρξη διαταραχών αγωγής κρίνεται απαραίτητη η εμφύτευση βηματοδότη. Η εμφύτευση καρδιομετατροπέα απινιδιστή (ICD) δεν έχει μειώσει τη θνησιμότητα και χρήζει περαιτέρω μελέτης ώστε να προσδιοριστεί η ομάδα των ασθενών με καρδιακή αμυλοείδωση που μπορούν να επωφεληθούν<sup>66</sup>.

#### ΕΙΔΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

##### Πρωτοπαθής Αμυλοείδωση

Η χημειοθεραπεία και η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελούν τη θεραπεία επιλογής της πρωτοπαθούς αμυλοείδωσης.

##### Αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη

Τα τελευταία χρόνια η θεραπεία με Tafamidis για ασθενείς με διάγνωση –επεμβατική ή μη– καρδιακής αμυλοείδωσης από τρανσθυρετίνη (πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος >12mm) έχει φανεί ότι μπορεί να μειώσει σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, αποτελώντας θεραπεία εκλογής. Ωστόσο, η θεραπεία αυτή δίδεται σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια<sup>67</sup>.

Είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες παράγωγο βενζοξαζόλης, συνδέεται με τον υποδοχέα της θυροξίνης στη τρανσθυρετίνη με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα και, αναστέλλοντας τη διάσπαση του τετραμερούς σε μονομερή, σταθεροποιεί την τετραμερή ισομέρεια της.

Η χρήση του στη μελέτη μείωσε σημαντικά τη θνησιμότητα καθώς και τις νοσηλείες λόγω καρδιακών συμβαμάτων, τα αποτελέσματα του 6-minute walk test distance όπως και του KCCQ-OS score για την ποιότητα ζωής ήταν καλύτερα σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Ιδιαίτερα ενθαρρυντική είναι η δράση του στο νευρικό σύστημα σταθεροποιώντας τη κλινική εικόνα. Κριτήρια αποκλεισμού από τη θεραπεία αποτελούν η καρδιακή ανεπάρκεια NYHA I, η σοβαρή χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (GFR <25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), η σοβαρή παχυσαρκία και η προηγούμενη ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος<sup>68</sup>. Ζήτημα που χρήζει διαλεύκανσης αποτελεί το αν η θεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και ασθενείς με αορτική στένωση<sup>69</sup>.

Η μελέτη APOLLO παρουσίασε το 2019 το Patisiran που α-



ποτελεί τη πρώτη έγκριση του FDA για μια νέα κατηγορία φαρμάκων που ονομάζεται θεραπεία μικρής παρεμβολής ριβονουκλεϊνικού οξέος (siRNA). Πιο συγκεκριμένα, το Patisiran περικλείει το siRNA σε ένα νανοσωματίδιο λιπιδίων για να μεταφέρει το φάρμακο απευθείας στο ήπαρ, σε μια θεραπεία έγχυσης και παρεμβαίνει στην παραγωγή RNA της κληρονομικής ανώμαλης μορφής τρανσθυρετίνης (TTR). Η μελέτη έδειξε ότι το φάρμακο μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της συσσώρευσης αμυλοειδούς στα περιφερειακά νεύρα, να μειώσει το πάχος και το συνολικό επίμυες strain της αριστερής κοιλίας όπως και το NT-proBNP<sup>70-73</sup>. Προς διερεύνηση είναι αν το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με βαρύτερη καρδιακή νόσο και σε ασθενείς με wtATTR αμυλοείδωση<sup>69</sup>.

Η μελέτη NEURO-TTR ανέδειξε την ουσία Inotersen, είναι αντινοσηματικό ολιγονουκλεοτίδιο (anti-sense), ένα πολύ μικρό κομμάτι συνθετικού γενετικού υλικού που έχει σχεδιαστεί για να προσκολλητάι και να αναστέλλει το γενετικό υλικό των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή τρανσθυρετίνης. Χορηγείται σε ενήλικες ασθενείς με νευρική βλάβη οφειλόμενη σε κληρονομική αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη στα δύο πρώτα στάδια (στάδιο I, όταν ο ασθενής μπορεί να βαδίζει χωρίς κάποιο βοήθημα και στάδιο II όταν ο ασθενής έχει ακόμα την ικανότητα βάδισης, αλλά χρειάζεται βοήθεια). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για πιθανή σπειραματονεφρίτιδα, θρομβοκυττοπενία και ηπατική ανεπάρκεια<sup>74</sup>.

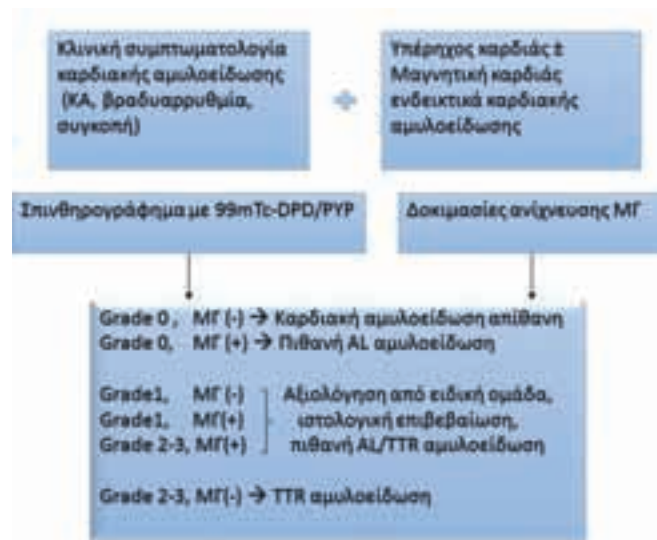
Συμπερασματικά κρίνεται αναγκαία η ανεύρεση καινοτόμων θεραπευτικών σχημάτων η ενίσχυση της γνώσης σχετικά με την ένδειξη χορήγησης συνδυασμού RNAi με σταθεροποιητή τρανσθυρετίνης, καθώς και σε ποιους τύπους μετάλλαξης της μπορεί να χρησιμοποιηθεί το Patisiran<sup>69</sup>.

## ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Η αμυλοείδωση ως συστηματική νόσος, αλλά ιδιαίτερα η καρδιακή εντόπιση της αποτελεί πεδίο έρευνας με αυξημένο ενδιαφέρον. Όσον αφορά την αμυλοείδωση προκαλούμενη από εναπόθεση τρανσθυρετίνης (ATTR), νέες θεραπείες όπως η συγχορήγηση δοξικυκλίνης με ταυροδεοξυχολικό οξύ (στάδιο II), νέα αντιτρανσθυρετίνικα micro-RNAs (για τη μείωση της έκφρασης της πρωτεΐνης), φάρμακα για τη σταθεροποίηση της στερεοϊσομέρειας της τρανσθυρετίνης, αντινοσηματικά ολιγονουκλεοτίδια [AKCEA-TTR-LRx (IONIS-TTR-LRx), HDO] και η στοχευμένη γονιδιακή διόρθωση με μονοκλωνικά ολιγονουκλεοτίδια (SSOs) ή με τη βοήθεια του συστήματος CRISPR/Cas είναι σε πειραματικό στάδιο<sup>75</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η αμυλοείδωση από τρανσθυρετίνη είναι ένα συστηματικό νόσημα με συχνή προσβολή του μυοκαρδίου. Χρειάζεται υψηλός βαθμός υποψίας από τους καρδιολόγους για τη διάγνωση στα πρώιμα στάδια της νόσου όπου τα συμπτώματα μπορεί να αποδίδονται σε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και διαστολική δυσλειτουργία. Η διάγνωση σε αρχι-



Εικόνα 4: Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενών με πιθανή καρδιακή αμυλοείδωση. ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, ΜΓ: μονοκλωνική γαμμαπάθεια

κά στάδια της νόσου έχει μεγάλη αξία καθώς οι νέες αποτελεσματικές θεραπείες για την καρδιακή αμυλοείδωση με από του στόματος χορήγηση Tafamidis αλλά και οι θεραπείες που βρίσκονται σε εξέλιξη μπορούν να αυξήσουν σημαντικά την επιβίωση και να βελτιώσουν το λειτουργικό στάδιο των πασχόντων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Falk, R.H., R.L. Comenzo, and M. Skinner, *The systemic amyloidoses*. N Engl J Med, 1997. **337**(13): p. 898-909.
- Westermarck, P., et al., *A primer of amyloid nomenclature*. Amyloid, 2007. **14**(3): p. 179-83.
- Robbins, J., *Thyroxine-binding proteins*. Prog Clin Biol Res, 1976. **5**: p. 331-55.
- Bonaiti, B., et al., *TTR familial amyloid polyneuropathy: does a mitochondrial polymorphism entirely explain the parent-of-origin difference in penetrance?* Eur J Hum Genet. **18**(8): p. 948-52.
- Connors, L.H., et al., *Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003*. Amyloid, 2003. **10**(3): p. 160-84.
- Conceicao, I., et al., *"Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy*. J Peripher Nerv Syst. **21**(1): p. 5-9.
- Ando, Y., et al., *Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians*. Orphanet J Rare Dis. **8**: p. 31.
- Blake, C.C., et al., *Structure of human plasma prealbumin at 2-5 Å resolution. A preliminary report on the polypeptide chain conformation, quaternary structure and thyroxine binding*. J Mol Biol, 1974. **88**(1): p. 1-12.
- Dickson, P.W., et al., *High prealbumin and transferrin mRNA levels in the choroid plexus of rat brain*. Biochem Biophys Res Commun, 1985. **127**(3): p. 890-5.
- Soprano, D.R., et al., *Demonstration of transthyretin mRNA*

- in the brain and other extrahepatic tissues in the rat.* J Biol Chem, 1985. **260**(21): p. 11793-8.
11. Uemichi, T., et al., *Oculoleptomeningeal amyloidosis associated with a new transthyretin variant Ser64.* Arch Neurol, 1999. **56**(9): p. 1152-5.
  12. Ingbar, S.H., *Pre-albumin: a thyroxinebinding protein of human plasma.* Endocrinology, 1958. **63**(2): p. 256-9.
  13. Raz, A. and D.S. Goodman, *The interaction of thyroxine with human plasma prealbumin and with the prealbumin-retinol-binding protein complex.* J Biol Chem, 1969. **244**(12): p. 3230-7.
  14. Kelly, J.W., *Amyloid fibril formation and protein misassembly: a structural quest for insights into amyloid and prion diseases.* Structure, 1997. **5**(5): p. 595-600.
  15. Sekijima, Y., et al., *The biological and chemical basis for tissue-selective amyloid disease.* Cell, 2005. **121**(1): p. 73-85.
  16. Westermark, P., et al., *Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(7): p. 2843-5.
  17. Ohmori, H., et al., *Common origin of the Val30Met mutation responsible for the amyloidogenic transthyretin type of familial amyloidotic polyneuropathy.* J Med Genet, 2004. **41**(4): p. e51.
  18. Benson, M.D. and J.C. Kincaid, *The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy.* Muscle Nerve, 2007. **36**(4): p. 411-23.
  19. Rapezzi, C., et al., *Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective.* Eur Heart J. **34**(7): p. 520-8.
  20. Schmidt, H.H., et al., *Management of asymptomatic gene carriers of transthyretin familial amyloid polyneuropathy.* Muscle Nerve. **54**(3): p. 353-60.
  21. Obici, L., et al., *Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis.* Curr Opin Neurol. **29** Suppl 1: p. S27-35.
  22. Luigetti, M., et al., *TTR-related amyloid neuropathy: clinical, electrophysiological and pathological findings in 15 unrelated patients.* Neurol Sci. **34**(7): p. 1057-63.
  23. Almeida, M.R., et al., *Transthyretin Leu 68 in a form of cardiac amyloidosis.* Basic Res Cardiol, 1991. **86**(6): p. 567-71.
  24. Jacobson, D.R., et al., *Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans.* N Engl J Med, 1997. **336**(7): p. 466-73.
  25. Ranlov, I., et al., *A Danish kindred with familial amyloid cardiomyopathy revisited: identification of a mutant transthyretin-methionine111 variant in serum from patients and carriers.* Am J Med, 1992. **93**(1): p. 3-8.
  26. Sattianayagam, P.T., et al., *Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant.* Eur Heart J. **33**(9): p. 1120-7.
  27. Sekijima, Y., et al., *Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm.* Orphanet J Rare Dis. **13**(1): p. 6.
  28. Koike, H., et al., *Pathology of early- vs late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy.* Neurology, 2004. **63**(1): p. 129-38.
  29. Cornwell, G.G., 3rd, et al., *Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation.* Am J Med, 1983. **75**(4): p. 618-23.
  30. Tanskanen, M., et al., *Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study.* Ann Med, 2008. **40**(3): p. 232-9.
  31. Ueda, M., et al., *Clinicopathological features of senile systemic amyloidosis: an ante- and post-mortem study.* Mod Pathol. **24**(12): p. 1533-44.
  32. Koike, H. and G. Sobue, *Diagnosis of familial amyloid polyneuropathy: wide-ranged clinicopathological features.* Expert Opin Med Diagn. **4**(4): p. 323-31.
  33. Koike, H. and G. Sobue, *Late-onset familial amyloid polyneuropathy in Japan.* Amyloid. **19** Suppl 1: p. 55-7.
  34. Lemos, C., et al., *Overcoming artefact: anticipation in 284 Portuguese kindreds with familial amyloid polyneuropathy (FAP) ATTRV30M.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. **85**(3): p. 326-30.
  35. Koike, H., et al., *Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis.* Amyloid. **18**(2): p. 53-62.
  36. Misu, K., et al., *Anticipation in early- but not late-onset familial amyloid polyneuropathy (TTR met 30) in Japan.* Neurology, 2000. **55**(3): p. 451-2.
  37. Misu, K., et al., *Late-onset familial amyloid polyneuropathy type I (transthyretin Met30-associated familial amyloid polyneuropathy) unrelated to endemic focus in Japan. Clinicopathological and genetic features.* Brain, 1999. **122** ( Pt 10): p. 1951-62.
  38. Rapezzi, C., et al., *Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies?* Amyloid, 2006. **13**(3): p. 143-53.
  39. Gonzalez-Lopez, E., et al., *Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction.* Eur Heart J. **36**(38): p. 2585-94.
  40. Ando, Y., M. Nakamura, and S. Araki, *Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy.* Arch Neurol, 2005. **62**(7): p. 1057-62.
  41. Ando, Y. and O.B. Suhr, *Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP).* Amyloid, 1998. **5**(4): p. 288-300.
  42. Plante-Bordeneuve, V., et al., *Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy.* Neurology, 1998. **51**(3): p. 708-14.
  43. Hagiwara, K., et al., *Highly selective leptomeningeal amylo-*

- dosis with transthyretin variant Ala25Thr. *Neurology*, 2009. **72**(15): p. 1358-60.
44. Adams, D., et al., *First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy*. *Curr Opin Neurol*. **29 Suppl 1**: p. S14-26.
  45. Gertz, M.A., et al., *Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis*. *J Am Coll Cardiol*. **66**(21): p. 2451-2466.
  46. Banyersad, S.M., et al., *Updates in cardiac amyloidosis: a review*. *J Am Heart Assoc*, 2012. **1**(2): p. e000364.
  47. Garcia-Pavia, P., M.T. Tome-Esteban, and C. Rapezzi, *[Amyloidosis. Also a heart disease]*. *Rev Esp Cardiol*, 2011. **64**(9): p. 797-808.
  48. Klein, A.L., et al., *Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study*. *Circulation*, 1991. **83**(3): p. 808-16.
  49. Koyama, J., P.A. Ray-Sequin, and R.H. Falk, *Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis*. *Circulation*, 2003. **107**(19): p. 2446-52.
  50. Koyama, J., R. Davidoff, and R.H. Falk, *Longitudinal myocardial velocity gradient derived from pulsed Doppler tissue imaging in AL amyloidosis: a sensitive indicator of systolic and diastolic dysfunction*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004. **17**(1): p. 36-44.
  51. Ha, J.W., et al., *Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography*. *Am J Cardiol*, 2004. **94**(3): p. 316-9.
  52. Quarta, C.C., et al., *Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis*. *Circulation*, 2014. **129**(18): p. 1840-9.
  53. Sun, J.P., et al., *Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography*. *Am J Cardiol*, 2009. **103**(3): p. 411-5.
  54. Maceira, A.M., et al., *Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis*. *Circulation*, 2005. **111**(2): p. 186-93.
  55. Maurer, M.S., F.L. Ruberg, and J.W. Weinsaft, *More Than Meets the Eye: Time for a New Imaging Paradigm to Test for Cardiac Amyloidosis*. *J Card Fail*, 2018. **24**(2): p. 87-89.
  56. Syed, I.S., et al., *Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010. **3**(2): p. 155-64.
  57. Fontana, M., et al., *Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014. **7**(2): p. 157-65.
  58. Di Bella, G., et al., *MRI of cardiac involvement in transthyretin familial amyloid polyneuropathy*. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. **195**(6): p. W394-9.
  59. Lehrke, S., et al., *Serum levels of NT-proBNP as surrogate for cardiac amyloid burden: new evidence from gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with amyloidosis*. *Amyloid*, 2009. **16**(4): p. 187-95.
  60. Dispenzieri, A., et al., *High sensitivity cardiac troponin T in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis*. *Heart*, 2014. **100**(5): p. 383-8.
  61. Palladini, G., et al., *Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine*. *Clin Chem*, 2009. **55**(3): p. 499-504.
  62. Gillmore, J.D., et al., *Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis*. *Circulation*, 2016. **133**(24): p. 2404-12.
  63. Puisse, M., et al., *99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002. **29**(3): p. 376-9.
  64. Wizenberg, T.A., et al., *Value of positive myocardial technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in the noninvasive diagnosis of cardiac amyloidosis*. *Am Heart J*, 1982. **103**(4 Pt 1): p. 468-73.
  65. Willerson, J.T., et al., *Pathophysiologic considerations and clinicopathological correlates of technetium-99m stannous pyrophosphate myocardial scintigraphy*. *Semin Nucl Med*, 1980. **10**(1): p. 54-69.
  66. Varr, B.C., et al., *Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis*. *Heart Rhythm*, 2014. **11**(1): p. 158-62.
  67. Lorenzini, M. and P.M. Elliott, *Tafamidis for the treatment of transthyretin amyloidosis*. *Future Cardiol*, 2019. **15**(2): p. 53-61.
  68. Maurer, M.S., et al., *Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(11): p. 1007-1016.
  69. Shah, S.J., *Targeted Therapeutics for Transthyretin Cardiac Amyloidosis*. *Circulation*, 2019. **139**(4): p. 444-447.
  70. Minamisawa, M., et al., *Association of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, With Regional Left Ventricular Myocardial Strain in Hereditary Transthyretin Amyloidosis: The APOLLO Study*. *JAMA Cardiol*, 2019. **4**(5): p. 466-472.
  71. Solomon, S.D., et al., *Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis*. *Circulation*, 2019. **139**(4): p. 431-443.
  72. Conceicao, I., *Novel RNA-targeted therapies for hereditary ATTR amyloidosis and their impact on the autonomic nervous system*. *Clin Auton Res*, 2019. **29**(Suppl 1): p. 11-17.
  73. Adams, D., et al., *Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(1): p. 11-21.
  74. Benson, M.D., et al., *Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(1): p. 22-31.
  75. Hayashi, Y. and H. Jono, *Recent Advances in Oligonucleotide-Based Therapy for Transthyretin Amyloidosis: Clinical Impact and Future Prospects*. *Biol Pharm Bull*, 2018. **41**(12): p. 1737-1744.

# Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κολχικίνης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου: Αποτελέσματα της μελέτης COLCOT

Γεώργιος Λάζαρος, Δημήτρης Τούσουλης

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Safety and efficacy of colchicine after myocardial infarction: Results of the COLCOT study

George Lazaros, Dimitris Tousoulis

First Department of Cardiology, Hippokration General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Η φλεγμονή σύμφωνα με τις σύγχρονες θεωρήσεις φαίνεται ότι έχει σημαντικό ρόλο στην αθηροσκληρωτική διεργασία. Όπως δείχτηκε στη μελέτη CANTOS στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 10.061 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη -hsCRP-  $\geq 2\text{mg/L}$ , ή αναστολή της προ-φλεγμονώδους κυτοκίνης ιντερλευκίνης 1β με canakinumab 50-300mg, συνδυάστηκε σε περίοδο παρακολούθησης 3.7 ετών με σημαντική μείωση κατά 15% των καρδιαγγειακών συμβάντων σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, με κόστος τη μικρή αύξηση των θανατηφόρων λοιμώξεων.<sup>1</sup>

Παρά την θετική έκβαση το canakinumab δεν έλαβε έγκριση για καρδιαγγειακή πρόληψη πιθανά λόγω και του υψηλού κόστους. Αντίθετα, η μεθοτρεξάτη, σε δόση 15mg, δεν έδειξε σε διάρκεια παρακολούθησης 2.3 ετών ούτε μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων ούτε μείωση των δεικτών φλεγμονής στον ορό έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη CIRT, στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 4.786 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή πολυαγγειακής στεφανιαίας νόσου που επιπρόσθετα έπασχαν είτε από προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου είτε από μεταβολικό σύνδρομο.

Λαμβανομένων υπόψη των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων των δύο μεγάλων αυτών μελετών, τα αποτελέσματα της πρόσφα-

της ερευνητικής μελέτης COLCOT που δημοσιεύθηκαν τον Νοέμβριο του 2019 στο New England Journal of Medicine (Jean-Claude Tardif et al. November 16, 2019, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388)<sup>2</sup> είχαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Στη συγκεκριμένη μελέτη εκτιμήθηκε η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κολχικίνης σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η κολχικίνη είναι φάρμακο με γνωστή αντιφλεγμονώδη δράση που από δεκαετίες χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας και πιο πρόσφατα στη θεραπεία του οικογενούς μεσογειακού πυρετού και της περικαρδίτιδας. Η κολχικίνη δρα αναστέλλοντας τον πολυμερισμό των μικροσωληνιαρίων μέσω σύνδεσης με την τουμπουλίνη, ένα από τα κύρια συστατικά των κυτταρικών μικροσωληνίσκων. Η διαθεσιμότητα της τουμπουλίνης είναι απαραίτητη για την κυτταρική μίτωση. Στη μελέτη COLCOT εντάχθηκαν 4.745 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου τις προηγούμενες 30 ημέρες. Η μελέτη ήταν διπλά τυφλή και το πρωτόκολλο προέβλεπε χορήγηση κολχικίνης 0.5mg 2366 ασθενείς) ή εικονικό φάρμακο (2.379 ασθενείς).

Διεύθυνση επικοινωνίας:

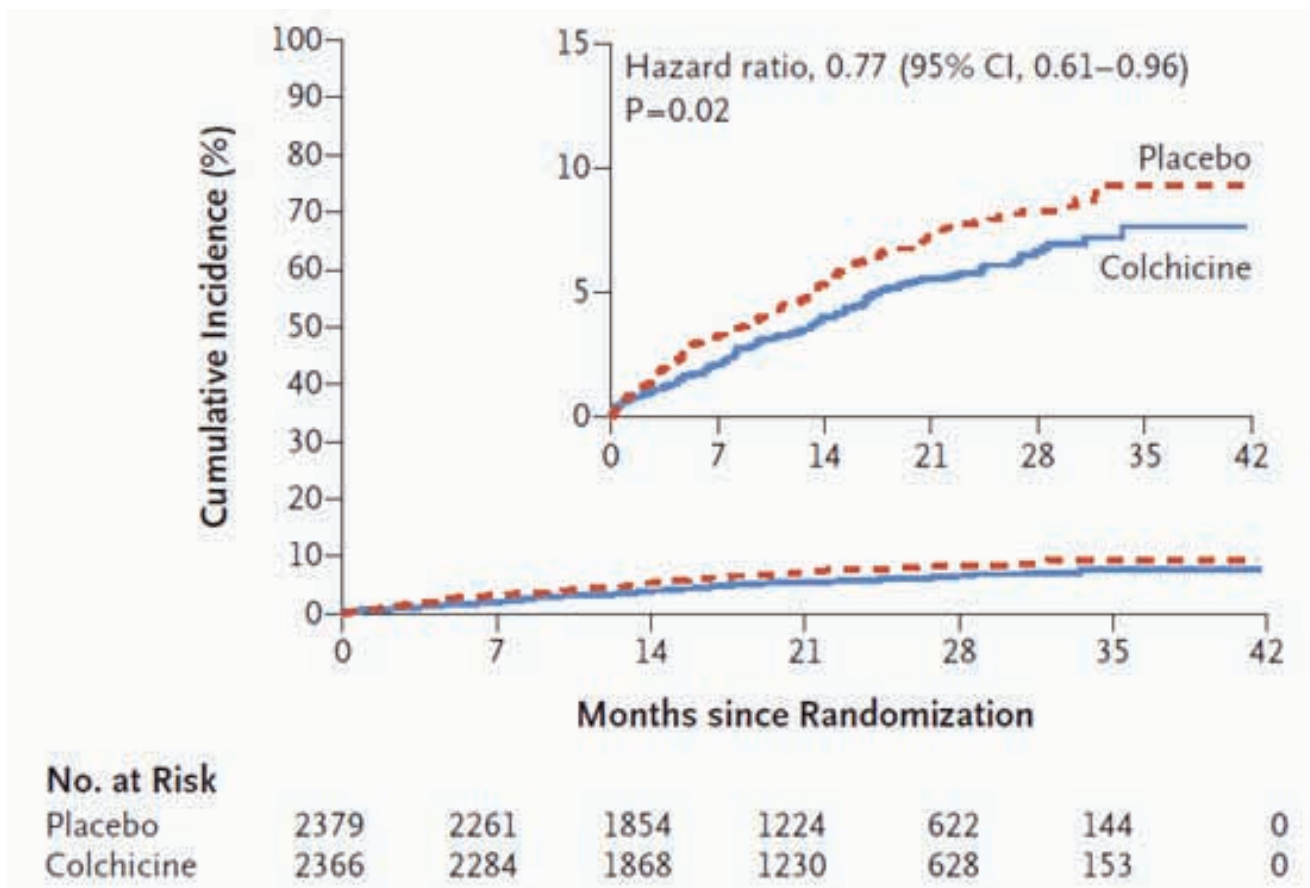
Γεώργιος Λάζαρος

Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο

Αθήνα, Τηλ: +30-210-7782446, Φαξ: +30-210-7784590

Email: glaz35@hotmail.com





Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο σε περίοδο παρακολούθησης 22.6 μηνών, ήταν το σύνολο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, αναταχθείς καρδιακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η επείγουσα εισαγωγή για στηθάγχη για την οποία απαιτήθηκε επαναγείωση των στεφανιαίων αρτηριών. Τα παραπάνω συμβάντα ελέγχθηκαν επίσης μεμονωμένα καθώς και το προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου.

Σύμφωνα με τα ανακοινωθέντα αποτελέσματα το πρωτογενές τελικό σημείο καταγράφηκε στο 5.5% των ασθενών στην ομάδα της κολχικίνης και στο 7.1% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (hazard ratio, 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.61 to 0.96;  $p=0.02$ ). Οι λόγοι επικινδυνότητας (hazard ratios) ήταν για τον καρδιαγγειακό θάνατο 0.84 (95% CI, 0.46 to 1.52), για τον αναταχθέντα καρδιακό θάνατο 0.83 (95% CI, 0.25 to 2.73), για το έμφραγμα του μυοκαρδίου 0.91 (95% CI, 0.68 to 1.21), για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 0.26 (95% CI, 0.10 to 0.70) και για την στηθάγχη για την οποία απαιτήθηκε επείγουσα επαναγείωση 0.50 (95% CI, 0.31 to 0.81). Η συνολική επίπτωση του πρωτογενούς τελικού σημείου αποτελεσματικότητας παρουσιάζεται στην παραπάνω εικόνα.

Σε σχέση με το προφίλ ασφαλείας, η διάρροια που είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της κολχικίνης, αναφέρθηκε στο 9.7% των ασθενών υπό κολχικίνη και στο 8.9% των ασθενών

της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ( $p=0.35$ ). Επίσης πνευμονία αναφέρθηκε σαν αξιοσημείωτη ανεπιθύμητη ενέργεια στο 0.9% και 0.4% των ασθενών υπό κολχικίνη και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα ( $p=0.03$ ).

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης COLCOT σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου η χορήγηση κολχικίνης σε δόση 0.5mg ημερησίως επιπρόσθετα στην υπόλοιπη βάσει κατευθυντηρίων οδηγιών φαρμακευτική αγωγή, συντελεί στη στατιστικά σημαντική μείωση των ισχαιμικών καρδιαγγειακών φαρμάκων. Τα αποτελέσματα της μελέτης COLCOT είναι ιδιαίτερα σημαντικά και από μηχανιστικής πλευράς διότι επιβεβαιώνουν τη δυσμενή επίδραση της φλεγμονώδους διεργασίας στη στεφανιαία νόσο αλλά κυρίως, σε κλινικό επίπεδο για την ανάδειξη της ευεργετικής επίδρασης της κολχικίνης, ενός φτηνού και δοκιμασμένου στο χρόνο φαρμάκου, στην πρόγνωση ασθενών με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

1. Ridker, P.M., et al., Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*, 2017. 377(12): p. 1119-1131.
2. Tardif, J.C., et al., Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2019.



# Περίπτωση Φυλοσύνδετης διατατικής μυοκαρδιοπάθειας: ο σημαντικός ρόλος του γενετικού ελέγχου και της απεικόνισης στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία

Σωτήρης Τσαλαμανδρής, Ευάγγελος Οικονόμου, Γεωργία Βογιατζή, Αντιγόνη Μήλιου, Γεώργιος Λάζαρος, Χρήστος Γεωργακόπουλος, Αθηνά Γκολιοπούλου, Παρασκευή Παπανικολάου, Χαράλαμπος Βλαχόπουλος, Δημήτριος Τούσουλης  
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

## A case of familial dilated cardiomyopathy

Sotiris Tsalamandris MD, Evangelos Oikonomou MD, Georgia Vogiatzi MD, Antigoni Miliou, George Lazaros MD, Christos Georgakopoulos MD, Athina Goliopoulou MD, Evi Papanikolaou, Charalambos Vlachopoulos MD, Dimitris Tousoulis MD  
First Department of Cardiology, Hippokration General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

### Υπόβαθρο

Η διατατική μυοκαρδιοπάθεια μπορεί να αποδοθεί είτε σε γενετικά αίτια (οικογενείς περιπτώσεις) ή σε μη-γενετικά. Παρότι μόνο στο 35% των περιπτώσεων υπάρχουν επιβεβαιωμένες αιτιώδεις μεταλλάξεις, η γενετική φύση της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο βάσει ενδεδειγμένων προσυμπτωματικών οικογενειακών ελέγχων (screening) και γενετικών ελέγχων.

Ωστόσο, η παθογενετική δυναμική μίας αναγνωρισμένης μετάλλαξης μπορεί να είναι άγνωστη και χρειάζεται τόσο γονιδιακή όσο και κλινική πληροφόρηση για κάθε περιστατικό ώστε να παρασχεθεί η κατάλληλη γονιδιακή συμβουλευτική και να ληφθούν κλινικές αποφάσεις.

Η οικογενής διατατική μυοκαρδιοπάθεια πρωτίστως προσβάλλει νεαρούς ενήλικες, μπορεί να προκαλέσει προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, ενώ αποτελεί συχνή ένδειξη μεταμόσχευσης καρδιάς. Συνεπώς, το λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό, ο προσυμπτωματικός έλεγχος των με-

λών της οικογένειας, ο γονιδιακός έλεγχος και η συμβουλευτική μπορεί να προσφέρουν μία πιο αυστηρή αξιολόγηση της αιτιολογίας, της μυοκαρδιακής αναδιαμόρφωσης (remodeling), καθώς και πιο έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Ακολουθώντας, παρουσιάζουμε ένα περιστατικό με έγκαιρη διάγνωση φυλοσύνδετης διατατικής μυοκαρδιοπάθειας, η οποία προέκυψε βάσει κλινικών στοιχείων, μαγνητικής απεικόνισης της καρδιάς και γενετικού ελέγχου, όπως ενδεικνύσαν βάσει θετικού οικογενειακού ιστορικού μυοκαρδιοπάθειας και αιφνιδίων καρδιακών θανάτων.

### ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Ένας εικοσιτετράχρονος ασθενής με φλεβοκομβικό ρυθμό και κύματα Q στις απαγωγές III, aVF, V5-V6 σε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) 12 απαγωγών που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια ελέγχου ρουτίνας, παραπέμφθηκε στο Ειδικό Κέντρο Καρδιάς Αθλητών και Νέων (ΕΚΚΑΝ) της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολο-

#### Διεύθυνση επικοινωνίας

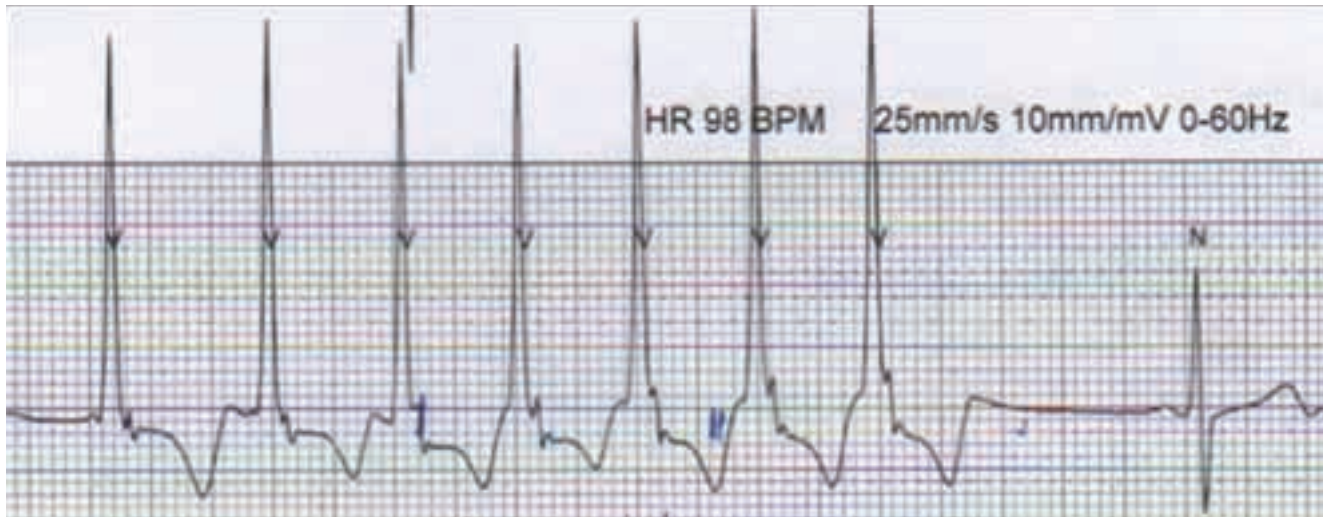
Ευάγγελος Οικονόμου

Α Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Τηλ: +30-210-7782446, Φαξ: +30-210-7784590

Email: boikono@gmail.com



Εικόνα 1: 24ωρη καταγραφή ΗΚΓ. Επεισόδιο μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας αποτελούμενο από 7 κοιλιακά συμπλέγματα.

γικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο». Ο ασθενής ήταν ασυμπτωματικός (συγκεκριμένα, δεν παρουσίαζε θωρακικό άλγος, δύσπνοια, αίσθημα παλμών ή απώλεια αισθήσεων), δεν είχε αξιόλογα ευρήματα από το ατομικό ιατρικό αναμνηστικό και δεν ελάμβανε κάποια φαρμακευτική αγωγή. Η φυσική εξέταση δεν ανέδειξε ουσιώδη παθολογικά ευρήματα. Έχει ενδιαφέρον ότι από το οικογενειακό του ιστορικό προέκυψαν στοιχεία ενδεικτικά οικογενούς μυοκαρδιοπάθειας. Συγκεκριμένα, μετά από ανασκόπηση του οικογενειακού ιστορικού, αποκαλύφθηκαν δύο περιστατικά αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Υπήρχε συγγενής δευτέρου βαθμού (πατέρας της μητέρας του ασθενούς) που διαγνώστηκε με διατατική μυοκαρδιοπάθεια, όπως επίσης και συγγενής τρίτου βαθμού (θείος από την πλευρά της μητέρας). Επιπρόσθετα, δύο νεαρά άρρενα μέλη της οικογένειας (συγγενείς τετάρτου βαθμού), είχαν πρόσφατα διαγνωσθεί με διατατική μυοκαρδιοπάθεια.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος ανέδειξε αριστερή κοιλία οριακών διαστάσεων με τελωδιαστική διάμετρο 57mm και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας 52%, όπως μετρήθηκε με τη μέθοδο Simpson. Η δεξιά κοιλία ήταν φυσιολογικών διαστάσεων με καλή συστολική λειτουργία. Όσον αφορά τη λειτουργία των καρδιακών βαλβίδων δεν παρατηρήθηκαν παθολογικά ευρήματα. Αρχικά πραγματοποιήθηκε ένας βασικός εργαστηριακός έλεγχος από τον οποίο προέκυψαν φυσιολογικές τιμές (αιμοσφαιρίνης, γλυκόζης, επιπέδων σιδήρου ορού, TSH, CPK, ηπατικής βιοχημείας).

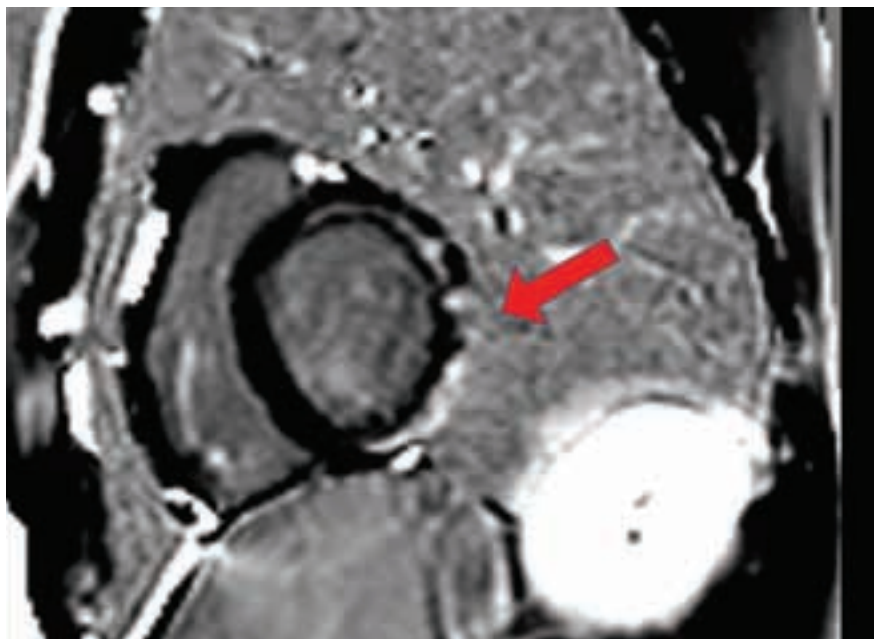
Βάσει του θετικού οικογενειακού ιστορικού, των οριακών διαστάσεων της αριστερής κοιλίας και του παθολογικού ΗΚΓ, προχωρήσαμε σε περαιτέρω έλεγχο. Πραγματοποιήθηκε 24ωρη καταγραφή ΗΚΓ, η οποία ανέδειξε 19 έκτοπες κοιλιακές συστολές με ένα επεισόδιο μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας αποτελούμενης από 7 κοιλιακά συμπλέγματα με συχνότητα 150 σφίξεων ανά λεπτό (Εικ. 1). Δεν παρατηρήθηκαν παύσεις ή διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγιμότητας.

Η μαγνητική καρδιάς ανέδειξε ήπια διατεταμένη αριστερή κοιλία, χωρίς σημεία υπερτροφίας και με κλάσμα εξώθησης 55%. Η δεξιά κοιλία ήταν επίσης οριακών διαστάσεων με φυσιολογική συστολική λειτουργία. Στις καθυστερημένες λήψεις μετά τη χορήγηση γαδολινίου αναδείχθηκε εικόνα γραμμοειδής ενίσχυση στο μέσο μυοκαρδιακό χιτώνα και υπενδοκαρδιακά ενδεικτική ίνωσης με προσβολή του 20% της συνολικής μυοκαρδιακής μάζας εκτεινόμενη κυρίως στη βάση, το μέσο πρόσθιο, το προσθιοπλάγιο, και το πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας (Εικ. 2).

Ακολουθώντας, ο ασθενής υπεβλήθη σε δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης χωρίς σημεία ισχαιμίας ή αρρυθμίας, με συνολικά φυσιολογική ινότητα και χρονότροπο απάντηση στην άσκηση και με φυσιολογική μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου στα 37ml(kg/min).

Προκειμένου να διαστρωματωθεί καλύτερα ο αρρυθμιολογικός κίνδυνος και ο κίνδυνος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, προχωρήσαμε σε ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο, από τον οποίο δεν αναδείχθηκαν διαταραχές αγωγιμότητας (φυσιολογικά διαστήματα AH και HV), ενώ δεν προκλήθηκε κοιλιακή ταχυαρρυθμία στην προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση.

Καθοδηγούμενοι από το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς, με αρκετούς άρρενες από την οικογένεια με διατατική μυοκαρδιοπάθεια και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, πραγματοποιήθηκε γονιδιακός έλεγχος, με κυριότερη κατεύθυνση σε πιθανές γονιδιακές μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα X, οι οποίες σχετίζονται με διατατική μυοκαρδιοπάθεια. Κατόπιν της αρχικής άρνησης των υπόλοιπων μελών της οικογένειας να υποβληθούν σε γονιδιακό έλεγχο, εντοπίστηκε μετάλλαξη στο γονίδιο της δυστροφίνης 1, η οποία ακολουθεί ένα φυλοσύνδετο μοντέλο κληρονομικότητας και συνδέεται με την εμφάνιση φυλοσύνδετης διατατικής μυοκαρδιοπάθειας. Μετά την ταυτοποίηση της μετάλλαξης στο γονίδιο της δυστροφίνης 1 στον ασθενή, έγινε περαιτέρω γονιδιακός έλεγχος στους συγγενείς 4ου βαθμού με διατατική μυοκαρ-



*Εικόνα 2: Μαγνητική απεικόνιση καρδιάς. Η καθυστερημένη ενίσχυση με γαδολίνιο ανέδειξε γραμμική ίνωση στο μέσο χιτώνα και στο υπενδοκάρδιο που επηρέαζε το μυοκάρδιο στη βάση, το μέσο πρόσθιο, το προσθιοπλάγιο και το πλάγιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Βέλος: Καταδεικνύει την περιοχή αυξημένης έντασης σήματος στις εικόνες καθυστερημένης ενίσχυσης με γαδολίνιο.*

διοπάθεια, που επιβεβαίωσε την ύπαρξη μίας ταυτόσημης μετάλλαξης που εντοπίζεται σε αρκετούς άρρενες από μία απομονωμένη κοινότητα της Κρήτης.

Βασίζόμενοι στα ευρήματά μας, αυτή είναι μία περίπτωση φυλοσύνδετης διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας, με δύο ελάχισσα διαγνωστικά κριτήρια για συγγενείς ασθενών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και θετική μετάλλαξη<sup>(5)</sup>. Ακολούθως, αποφασίστηκε η έναρξη θεραπευτικής αγωγής με β-αποκλειστή. Βάσει των επεισοδίων μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας που καταγράφηκαν στο 24ωρο Holter ρυθμού, της μυοκαρδιακής βλάβης όπως αυτή αναδείχθηκε με την εκτεταμένη καθυστερημένη πρόσληψη γαδολίνιου στην MRI, και τα βομβηιογραφικά δεδομένα για ταχεία εξέλιξη της νόσου, αποφασίστηκε επίσης η εμφύτευση απινιδωτή στον ασθενή. Συνεστήθη τακτικός επανέλεγχος, εστιασμένος στα συμπτώματα, σε επεισόδια αρρυθμιών, στη συστηματική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και στη στενή παρακολούθηση για τυχόν κακοήθειες κοιλιακές αρρυθμίες. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος όλης της οικογένειας και ο γονιδιακός έλεγχος συνεστήθησαν σε όλα τα άρρενα μέλη της οικογένειας και σε γυναίκες με πιθανότητα εγκυμοσύνης.

## ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ

Η μοριακή γονιδιακή ανάλυση έχει αναδείξει «αιτιώδεις» για διατακτική μυοκαρδιοπάθεια μεταλλάξεις σε περισσότερα από 60 γονίδια<sup>(8)</sup>. Σε κάποιους ασθενείς, η γενετική αιτία της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας μπορεί να υποδεικνύεται από καρδιακές διαταραχές αγωγιμότητας, αυξημένα επίπεδα CPK ορού ή/και μυϊκή αδυναμία. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν υπάρχουν διακριτά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά. Οι δυστροφινοπάθειες αποτελούν ένα ετερογενές μίγμα συγγενών μυϊκών διατα-

ραχών που τυπικά εμφανίζονται με προοδευτικά επιδεινούμενη κεντρομυελική αδυναμία των άνω και κάτω άκρων. Παρά ταύτα, η καρδιακή συμμετοχή δεν είναι σπάνια σε αυτά τα περιστατικά, με σοβαρές κλινικές επιπλοκές<sup>(9)</sup>. Η φυλοσύνδετη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια είναι ένας ξεχωριστός φαινότυπος δυστροφινοπάθειας που χαρακτηρίζεται κυρίως από μυοκαρδιακή συμμετοχή χωρίς ιδιαίτερη σκελετική μυοπάθεια, επηρεάζοντας συνήθως άτομα ηλικίας 10-20 ετών<sup>(10)</sup>. Η έγκαιρη διάγνωση έχει μεγάλη αξία στο θεραπευτικό σχεδιασμό και ιδίως για την πρωτογενή πρόληψη του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε αυτές τις περιπτώσεις, καθώς η πορεία της νόσου έχει ραγδαία εξέλιξη καταλήγοντας σε αιφνίδιο θάνατο εντός 1-2 ετών<sup>(6)</sup>.

Προς το παρόν, γονιδιακός έλεγχος ρουτίνας στη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια συνίσταται μόνο σε οικογενείς περιπτώσεις της νόσου (> 2 προσβεβλημένα μέλη στην οικογένεια)<sup>(11)</sup>, όπου η διαγνωστική απόδοση κυμαίνεται στο 30-35%. Με τα υπάρχοντα δεδομένα η ταυτοποίηση μίας υπεύθυνης μετάλλαξης δεν αλλάζει τη θεραπευτική μας προσέγγιση στον αρχικό ασθενή. Η βασική αρχή πίσω από τον έλεγχο είναι να επιτρέψει το γονιδιακό έλεγχο των μελών της οικογένειας σχετικά με συγκεκριμένες μεταλλάξεις. Η αναγνώριση άλλων προσβεβλημένων μελών της οικογένειας είναι επομένως ο πιο σημαντικός δείκτης για γενετικό έλεγχο και πρέπει για όλους τους ασθενείς να λαμβάνεται αναλυτικό οικογενειακό ιστορικό που να καλύπτει τουλάχιστον τρεις γενεές. Καθώς όμως ο επιπολασμός της οικογενούς διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας υποεκτιμάται σημαντικά αν λάβουμε υπόψη αποκλειστικά το οικογενειακό ιστορικό, ο έλεγχος με φυσική εξέταση, ΗΚΓ και υπέρηχο καρδιάς προτείνεται στους πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με πιθανή ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Ενδιαφέρον έχει ότι στην περίπτωση του δικού μας περιστατι-

κού, μία πρωτοπαθής μυοκαρδιοπάθεια εξελίχθηκε χωρίς καθόλου συμμετοχή σκελετικών μυών («καρδιακός» φαινότυπος), εικόνα που είναι άτυπη μεταξύ των δυστροφιοπαθειών<sup>(6,12,13)</sup>. Από τις μέχρι τώρα γνώσεις μας, πολύ λίγες περιπτώσεις έχουν καταγραφεί με πρωτοπαθή φυλοσύνδετη διατατική μυοκαρδιοπάθεια που οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου της δυστροφίνης, η οποία προηγείται των μυοσκελετικών ανωμαλιών. Ωστόσο, ο εντοπισμός λανθάνουσας νόσου με διάταση αριστερής κοιλίας χωρίς όμως συστολική δυσλειτουργία, αντιπροσωπεύει μία πρόδρομη μορφή κληρονομικής διατατικής μυοκαρδιοπάθειας. Μεταξύ ασυμπτωματικών συγγενών ασθενών με ιδιοπαθή ή οικογενή διατατική μυοκαρδιοπάθεια, που ελέγχθηκαν με υπέρηχο, <5% πληρούσαν τα κριτήρια διατατικής μυοκαρδιοπάθειας, αλλά το 15-25% παρουσίαζε διόγκωση της αριστερής κοιλίας και από αυτούς το 10-20% εξελίχθηκε σε διατατική μυοκαρδιοπάθεια σε βάθος πενταετίας<sup>(14, 15)</sup>. Λόγω αυτών των δεδομένων, ο αρχικός ηλεκτροκαρδιογραφικός και υπερηχογραφικός έλεγχος στην περίπτωση του δικού μας ασθενούς κινητοποίησε περαιτέρω έλεγχο συμπεριλαμβανομένου εκτενούς οικογενειακού ιστορικού καθώς και περαιτέρω απεικόνισης, κλινική και γενετική αξιολόγηση. Επιπλέον, αυτό το περιστατικό υπογραμμίζει πώς ο γονιδιακός έλεγχος μπορεί να παράσχει προγνωστικές ενδείξεις και να επηρεάσει ενδεχόμενα τις θεραπευτικές αποφάσεις.

Συνοψίζοντας, περιγράψαμε μία περίπτωση οικογενούς φυλοσύνδετης διατατικής μυοκαρδιοπάθειας, που χαρακτηριζόταν από αποκλειστικά καρδιακή συμμετοχή και επηρέασε αρκετά άτομα μέλη μίας οικογένειας σε τοπική κοινότητα της Κρήτης. Το περιστατικό αυτό υπογραμμίζει πώς ο γενετικός έλεγχος και τα διαθέσιμα απεικονιστικά μέσα μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση, η οποία βασίζεται στην κλινική εξέταση, το ΗΚΓ, τον υπέρηχο καρδιάς και το εκτενές ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό. Επιπρόσθετα, η προοπτική αξιολόγηση της ομάδας συγγενών σε αυτή την ευρύτερη οικογένεια μπορεί να προσθέσει δεδομένα για την προγνωστική και θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με φυλοσύνδετη διατατική μυοκαρδιοπάθεια.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Micioc S, et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(1):181-90.
2. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*. 2010;31(22):2715-26.
3. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, 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). *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13(8):1077-109.
4. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *Journal of cardiac failure*. 2018;24(5):281-302.
5. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Bohm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850-8.
6. Berko BA, Swift M. X-linked dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1987;316(19):1186-91.
7. Hermans MC, Pinto YM, Merckies IS, de Die-Smulders CE, Crijs HJ, Faber CG. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(8):479-92.
8. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2996-3010.
9. Finsterer J, Stollberger C. Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *The Canadian journal of cardiology*. 2008;24(10):786-92.
10. Muntoni F, Cau M, Ganau A, Congiu R, Arvedi G, Mateddu A, et al. Brief report: deletion of the dystrophin muscle-promoter region associated with X-linked dilated cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 1993;329(13):921-5.
11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-239.
12. Muntoni F, Di Lenarda A, Porcu M, Sinagra G, Mateddu A, Marrosu G, et al. Dystrophin gene abnormalities in two patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*. 1997;78(6):608-12.
13. Oldfors A, Eriksson BO, Kyllerman M, Martinsson T, Wahlstrom J. Dilated cardiomyopathy and the dystrophin gene: an illustrated review. *British heart journal*. 1994;72(4):344-8.
14. Mahon NG, Murphy RT, MacRae CA, Caforio AL, Elliott PM, McKenna WJ. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Annals of internal medicine*. 2005;143(2):108-15.
15. Fatkin D, Yeoh T, Hayward CS, Benson V, Sheu A, Richmond Z, et al. Evaluation of left ventricular enlargement as a marker of early disease in familial dilated cardiomyopathy. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2011;4(4):342-8.



# Κλινικό περιστατικό μαραθωνοδρόμου με MINOCA

Ανδρέας Αγγελόπουλος, Παρασκευή Παπανικολάου, Ευάγγελος Οικονόμου, Χριστίνα Χρυσοχού, Χαράλαμπος Βλάχοπουλος, Δημήτρης Τούσουλης

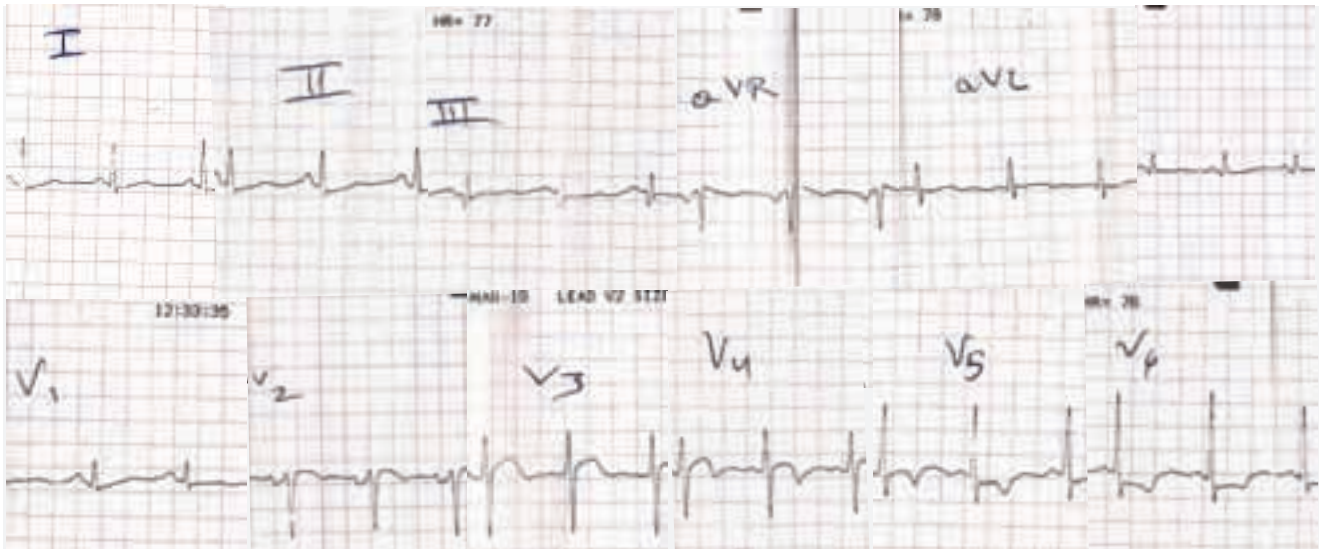
1η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

## Clinical case of a marathon runner presenting with MINOCA

Andreas Angelopoulos, Paraskevi Papanikolaou, Evangelos Oikonomou, Cristina Chrysohou, Charalambos Vlachopoulos, Dimitris Tousoulis

1st Cardiology Department, Hippokration Hospital, National and Kapodistrian University of Athens.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου με μη-αποφρακτική στεφανιαία νόσο συγκεντρώνει το κλινικό ενδιαφέρον τελευταία. Μεταξύ άλλων εκδηλώσεων ενδέχεται να εμπλέκεται στην εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε αθλητές που υποβάλλονται σε προπόνηση υπερ-υψηλής αντοχής.



Εικόνα 1: ΗΚΓ στο ασθενοφόρο που παρουσιάζει κατάσταση του ST με αρνητικά κύματα T στις απαγωγές V4-V6.

Παρουσιάζουμε ένα ενδιαφέρον κλινικό περιστατικό ενός 23χρονου έγχρωμου αθλητή μεγάλων αποστάσεων, με ελεύθερο καρδιαγγειακό ιστορικό, ο οποίος διακομίσθηκε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του νοσοκομείου μας με προκάρδιο άλγος έπειτα από αγώνα Μαραθωνίου.

### Διεύθυνση επικοινωνίας

Ευάγγελος Οικονόμου, Α Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα  
Τηλ: +30-210-7782446, Φαξ: +30-210-7784590  
Email: boikono@gmail.com

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) στο ασθενοφόρο παρουσίαζε κατάσταση του ST διαστήματος με αρνητικά T κύματα (Εικόνα 1). Όταν ο ασθενής επανεκτιμήθηκε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, το προκάρδιο άλγος είχε υποχωρήσει.

Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη έδειξε φυσιολογική κινητικότητα των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας, το εκτιμώμενο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ήταν 55%, χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα από τις καρδιακές βαλβίδες.

Στην ακτινογραφία θώρακος δεν υπήρχαν αξιόλογα ευρήματα και η φυσική εξέταση δεν αποκάλυψε άλλα παθολογικά ευρή-



ματα. Η αυξημένες τιμές καρδιακής τροπονίνης I (cTnI) χαρακτηριστικό πρότυπο ανόδου και πτώσης ήταν το μόνο παθολογικό εύρημα από τις εργαστηριακές εξετάσεις (Εικόνα 2).

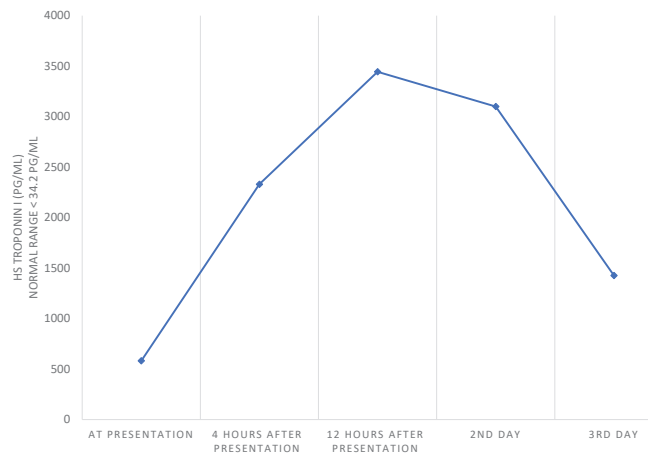
Οι διαταραχές του ST διαστήματος-κύματος T αποκαταστάθηκαν στο ΗΚΓ που διενεργήθηκε 6 ώρες μετά την είσοδο του ασθενή στο τμήμα επειγόντων (Εικόνα 3).

Εν συνεχεία, ο ασθενής μεταφέρθηκε στο αιμοδυναμικό εργαστήριο για τη διενέργεια στεφανιογραφικού ελέγχου, η οποία δεν αποκάλυψε στενώσεις των στεφανιαίων αρτηριών (Εικόνα 4 Α, Β).

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς την τρίτη ημέρα νοσηλείας δεν αποκάλυψε εντοπισμένη ή διάχυτη παθολογία. Το περιστατικό αυτό τονίζει τους πολλαπλούς μηχανισμούς οι οποίοι μπορούν να εμπεριέχονται στην εξέλιξη ενός εμφράγματος του μυοκαρδίου τύπου 2 χωρίς την ύπαρξη σημαντικής στεφανιαίας αθηροσκλήρυνσης<sup>1,2</sup>.

Η προπόνηση υψηλής αντοχής μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιακή βλάβη ή ακόμα και έμφραγμα του μυοκαρδίου, ωστόσο μόνο υποθέσεις μπορούν να γίνουν για τους ακριβείς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται (π.χ. σπασμός των στεφανιαίων αρτηριών, ανισορροπία παροχής και απαιτήσεων σε οξυγόνο).

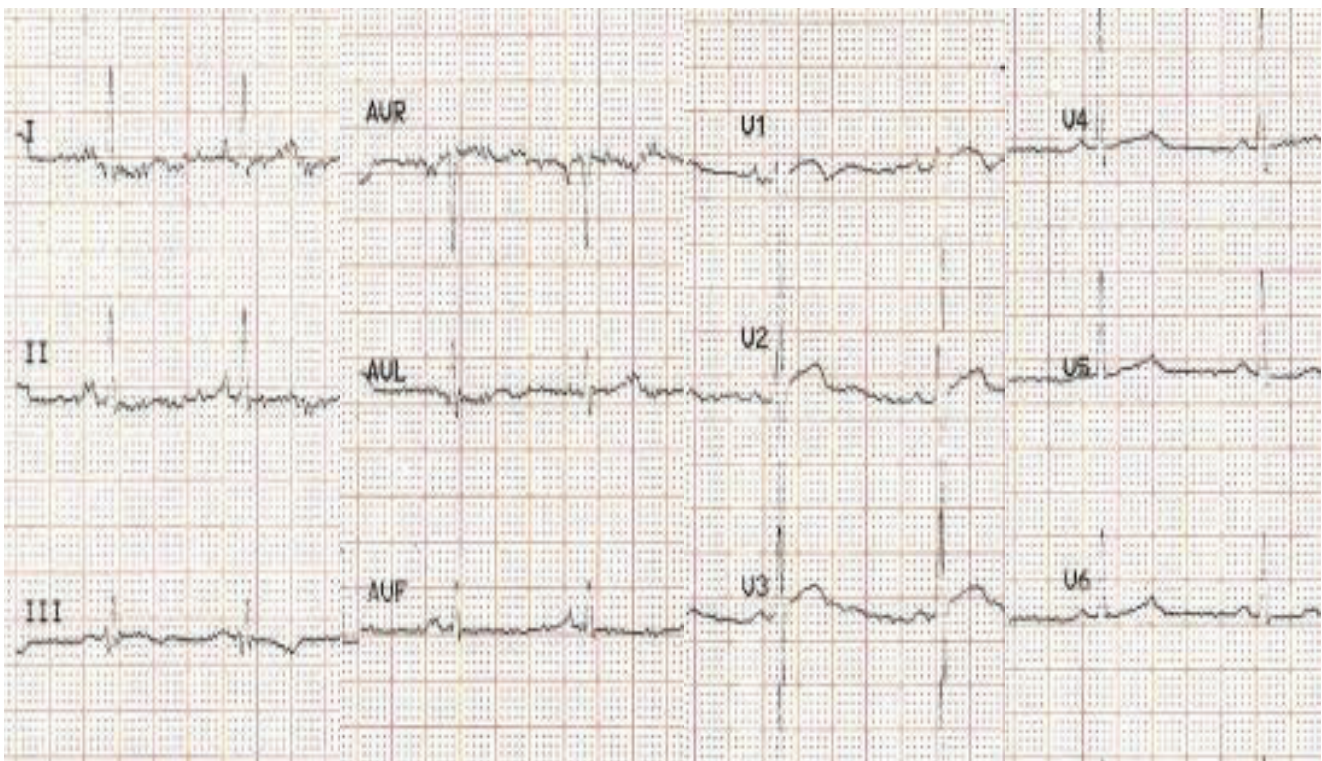
Στο περιστατικό που παρουσιάζεται εδώ, υπήρχε ξεκάθαρη ένδειξη μυοκαρδιακής βλάβης με άνοδο και πτώση της cTnI,



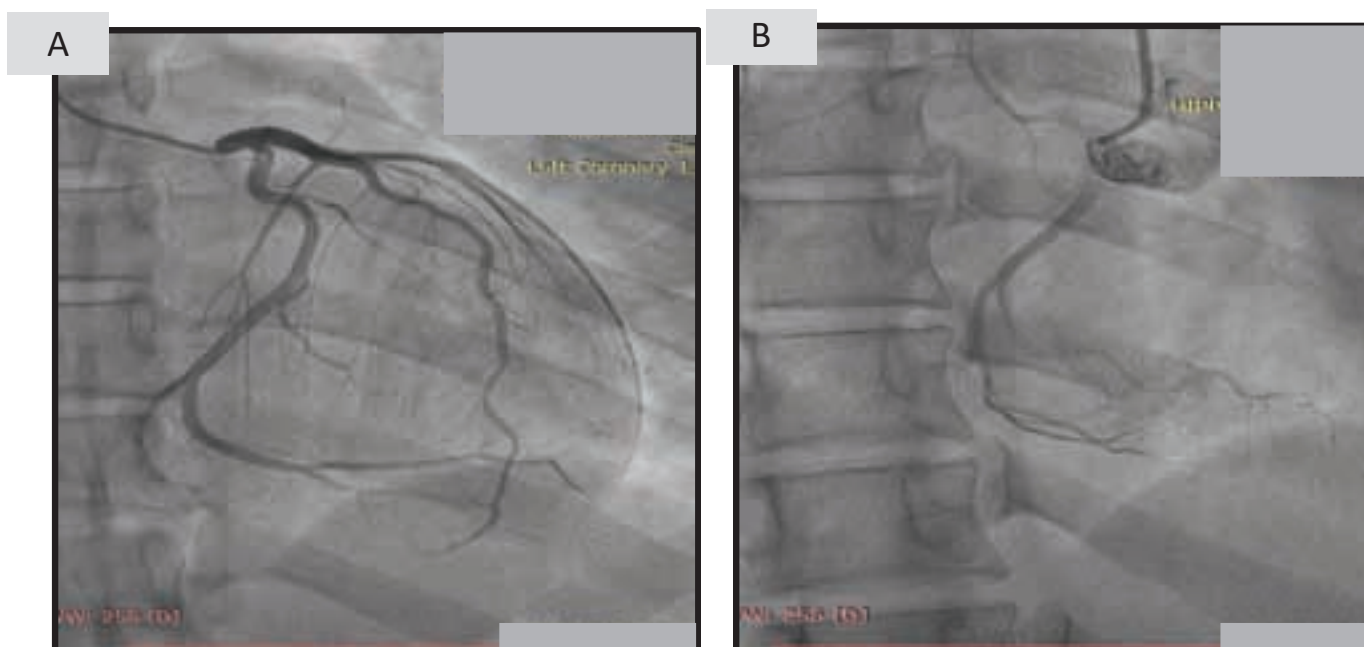
Εικόνα 2: Άνοδος κα πτώση των τιμών της καρδιακής τροπονίνης

προκάρδιο όλιγος ισχαιμικής αιτιολογίας, και δυναμικές ισχαιμικές αλλοιώσεις στο ΗΚΓ τα οποία οδηγούν στη διάγνωση εμφράγματος μυοκαρδίου.

Επομένως εγείρονται ερωτήματα σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στον οποίο βρίσκονται οι αθλητές οι οποίοι κάνουν προπόνηση υψηλής αντοχής, καθώς και κάτω από ποιές συγκεκριμένες συνθήκες σε αθλητές αυτής της κατηγορίας μπορούν να πυ-



Εικόνα 3: Ενδοσοκομειακή καταγραφή του ΗΚΓ 6 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, με αποκατάσταση των αρχικών μεταβολών του ST-T.



Εικόνα 4: Στεφανιογραφικός έλεγχος. Πλάνισιο Α: Στελέχος αριστερής στεφαναίας αρτηρίας, πρόσθιος κατιών κλάδος και περισιώμενη αρτηρία. Πλάνισιο Β: Στεφανιογραφικός έλεγχος της δεξιάς στεφαναίας αρτηρίας.

ροδοτηθούν οξεία στεφαναία σύνδρομα.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε οποιοδήποτε επεισόδιο προκάρδιου άλγους σε υγιείς καλά προπονημένους αθλητές, καθώς ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος, οι ιδανικές θεραπευτικές στρατηγικές και οι συστάσεις σχετικά με την άσκηση χρειάζονται περαιτέρω διευκρίνιση.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Group ESCSD (2019) Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J 40 (3):237-269. doi:10.1093/eurheartj/ehy462
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, Group ESCSD (2018) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 39 (2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393

# Ενδιαφέρουσα περίπτωση οξείας περικαρδίτιδας ανθεκτικής στην κ्लाσική φαρμακευτική αγωγή

Γεώργιος Λάζαρος<sup>1</sup>, Γεώργιος Τρανταλής<sup>2</sup>, Χριστίνα Χρυσόχοου<sup>1</sup>, Δημήτριος Αραβαντινός<sup>2</sup>, Ασημίνα Πασσαλή<sup>2</sup>, Σπυρίδων Τσούτσος<sup>2</sup>, Βερενίκη Ρούλη<sup>2</sup>, Ζαχαρούλα Μαυρομιχάλη<sup>2</sup>, Γεώργιος Σταυρόπουλος<sup>3</sup>, Γεωργία Καφίρη<sup>4</sup>, Στέργιος Σουλαιδόπουλος<sup>1</sup>, Δημήτρης Τούσουλης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

<sup>2</sup>Κέντρο Υγείας Καπανδριτίου, <sup>3</sup>Καρδιοχειρουργικό Τμήμα, Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών, <sup>4</sup>Παθολοανατομικό Τμήμα, Ιπποκράτειο Γ.Ν. Αθηνών

## Acute pericarditis refractory to standard of care medical management

George Lazaros<sup>1</sup>, George Trantalis<sup>2</sup>, Chistina Chrysohoou<sup>1</sup>, Dimitrios Aravantinos<sup>2</sup>, Asimina Passali<sup>2</sup>, Spiridon Tsoutsos<sup>2</sup>, Vereniki Rouli<sup>2</sup>, Zacharoula Mavromichali<sup>2</sup>, George Stavropoulos<sup>3</sup>, Georgia Kafiri<sup>4</sup>, Stergios Soulaïdopoulos<sup>1</sup>, Dimitris Tousoulis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Department of Cardiology, Hippokration General Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

<sup>2</sup>Kapandriti Health Center, <sup>3</sup>Cardiac Surgery Department, Hippokration Hospital, Athens, Greece

<sup>4</sup>Department of Pathology, Hippokration Hospital, Athens, Greece

Η περίπτωση που περιγράφεται παρακάτω αφορά άνδρα ηλικίας 19 ετών, οικονομικό μετανάστη από την Ασία που διαμένει από διετίας στην Ελλάδα και απασχολείται σε αγροτικές εργασίες. Το ατομικό ιστορικό του ασθενούς αναφέρεται ελεύθερο παρότι υπήρχαν δυσχέρειες στη λήψη του οφειλόμενες στο γεγονός ότι ασθενής μιλούσε πολύ λίγα Ελληνικά.

Σχετικά με την παρούσα νόσο στο τέλος του Ιουνίου 2019 εμφάνισε διαρροϊκό σύνδρομο με πυρετό. Μετέβη για έλεγχο στο τοπικό κέντρο υγείας όπου εκεί από τον έλεγχο διαπιστώθηκε αναιμία (αιματοκρίτης 32%), αύξηση των πλευκών αιμοσφαιρίων (~12.000/μL χωρίς ωστόσο πολυμορφοκυτταρικό τύπο) και αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP=92.5mg/L με ΦΤ<10). Η ΑΠ ήταν 100/70 mmHg, η θερμοκρασία 38.3ο C και ο κορεσμός οξυγόνου SpO2 97%, ενώ από την κατά συστήματα αντικειμενική εξέταση, εκτός από ευαισθησία στη ψηλάφηση της κοιλιακής χώρας, δεν αναδείχθηκαν άλλα αξιοσημείωτα ευρήματα. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα που επίσης έγινε παρατηρή-

θηκε φλεβοκομβική ταχυκαρδία με μη ειδικού τύπου διαταραχές αναπόλωσης. Σε προσεκτική ανάγνωση παρατηρείται βαθμός ηλεκτρικής εναλλαγής (μαύρο βέλος) όπως φαίνεται από το (ήπια) μεταβαλλόμενο ύψος του QRS επάρματος. (Εικόνα 1).



Εικόνα 1

### Διεύθυνση επικοινωνίας

Γεώργιος Λάζαρος

Α Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική

Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

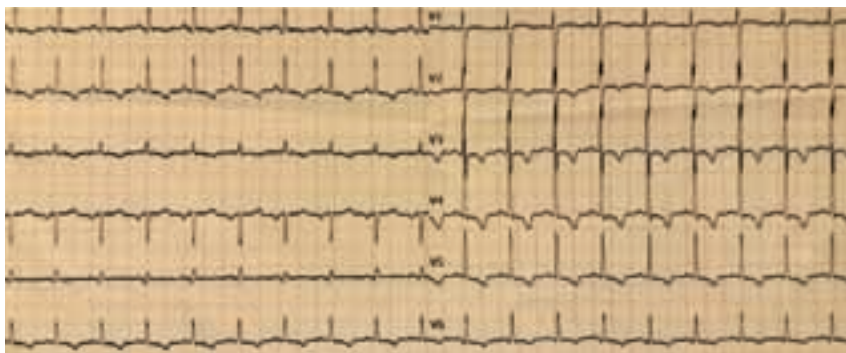
Τηλ: +30-210-7782446, Φαξ: +30-210-7784590

Email: glaz35@hotmail.com





Εικόνα 2



Εικόνα 3

Μετά τον αρχικό αυτό έλεγχο, συνεστήθη περαιτέρω εκτίμηση σε εφημερεύων νοσοκομείο όπως και έγινε.

Στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) του νοσοκομείου εφημερίας εκτός από νέο εργαστηριακό έλεγχο (από τον οποίο προέκυψαν παρόμοια ευρήματα με τον πρόσφατο προηγούμενο έγινε και ακτινογραφία κοιλίας που πλην αεροπλήθειας και ενδείξεις υπερπεριστάθιμου δεν ανέδειξε ειδικά ευρήματα (Εικόνα 2).

Η τελική διάγνωση ήταν οξεία γαστρεντερίτιδα για την οποία χορηγήθηκε φαρμακευτική αγωγή και συνεστήθη επανεκτίμηση μετά την ολοκλήρωση της. Ο πυρετός και οι διάρροιες διήρκυσαν για συνολικά 10 ημέρες περίπου με προοδευτικά μειούμενη ένταση. Στην πορεία αναφέρεται ότι προστέθηκαν και επίμονος μη παραγωγικός βήχας και επιδεινούμενη δύσπνοια.

Ο ασθενής δεν μετέβη για νέα αξιολόγηση όπως του είχε συσταθεί και περί το τέλος Ιουλίου διακομίζεται εκ νέου στο τοπικό Κέντρο Υγείας αυτή τη φορά λόγω δύσπνοιας, θωρακαλγίας και έντονης αδυναμίας. Εκεί αναφέρεται επηρεασμένη γενική κατάσταση με όψη πάσχοντος.

Η συστολική ΑΠ ήταν 75mmHg με παράδοξο σφυγμό

~10mmHg, ενώ από την αντικειμενική εξέταση αξιοσημείωτη ήταν η ακρόαση έκδηλης περικαρδιακής τριβής. Πραγματοποιήθηκαν ηλεκτροκαρδιογράφημα, οπισθοπρόσθια και πλάγια ακτινογραφία θώρακος και υπερηχοκαρδιογράφημα. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα διαπιστώθηκε φλεβοκομβική ταχυκαρδία με αρνητικοποίηση των επαρμάτων T στις περισσότερες απαγωγές που με βάση τα μέχρι στιγμής ευρήματα αντιστοιχεί σε ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα υποξείας περικαρδίτιδας σταδίου 3 (Εικόνα 3).

Στην ακτινογραφία θώρακα διαπιστώθηκε διεύρυνση της καρδιακής σιλουέτας χωρίς παθολογικά ευρήματα από το πνευμονικό παρέγχυμα (Εικόνα 4).

Τέλος στο υπερηχοκαρδιογράφημα διαπιστώθηκε μεγάλη περικαρδιακή συλλογή με ευρήματα συμβατά με επιπωματισμό. Στο εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε εκ νέου αναιμία (Hct=32%) φυσιολογικά λευκά-τύπο και αυξημένη CRP.

Στον ασθενή χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός σε ταχεία έγχυση και μετά την αιμοδυναμική του σταθεροποίηση με αύξηση της αρτηριακής πίεσεως σε τιμές >90mmHg μεταφέρθηκε κατόπιν συνεννόησης στο Ιπποκράτειο με τη διάγνωση υποξεία περικαρδίτιδα- καρδιακός επιπωματισμός.

Στα ΤΕΠ του Ιπποκρατείου επιβεβαιώθηκε το σύνολο των προαναφερθέντων ευρημάτων. Δεδομένου ότι ο ασθενής ήταν σε οριακή αιμοδυναμική αντιρρόπηση αποφασίστηκε παροχέτευση του περικαρδιακού υγρού.

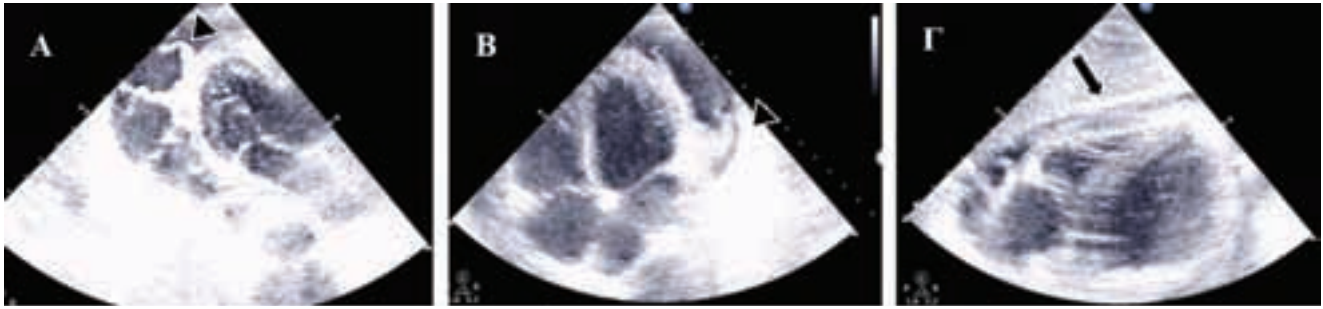
Σε υπερηχοκαρδιογράφημα επί κλίνης στα ΤΕΠ η ποσότητα του υγρού στον πρόσθιο περικαρδιακό χώρο ήταν μικρή προς μέτρια (Εικόνα 5Γ, βέλος) κάτι που καθιστούσε την υποξυφοειδική διαδερμική παρακέντηση επισφαλής. Επί πλέον η εκσεσημασμένη παρουσία ινικής και διαφραγματίων-συμφήσεων εντός της περικαρδιακής κοιλότητας πιθανότατα δεν θα επέτρεπε την πλήρη παροχέτευση του υγρού (Εικόνα 5Α και Β, κεφαλές βέλους).

Κατόπιν των ανωτέρω αποφασίστηκε η χειρουργική παροχέ-



Εικόνα 4





Εικόνα 5

τευση του υγρού μέσω υποξυφοειδικού χειρουργικού παραθύρου. Στο χειρουργείο το περικάρδιο ελέγχθηκε έντονα πεπαχυμένο (~1cm, ΦΤ~2mm). Αφαιρέθηκε περίπου 1 lit αιματηρού υγρού (Hct~1%)

Το περικαρδιακό υγρό εκτός από το καθιερωμένο βιοχημικό έλεγχο εστάλη για Gram χρώση, καλλιέργεια για κοινά μικρόβια και B Koch και για κυτταρολογική εξέταση ενώ το ιστοτεμάχιο που εξαιρέθηκε εστάλη για παθολογοανατομική εξέταση.

Από τις εξετάσεις αίματος άξια λόγου ήταν η αναιμία (Hct=31%, χωρίς λευκοκυττάρωση), η αυξημένη CRP (160mg/L, ΦΤ<5) και το θετικό QuantiFERON (αναμενόμενο ωστόσο για άτομο που προέρχεται από περιοχή που ενδημεί η φυματίωση).

Από τον λοιπό έλεγχο η αξονική θώρακα-κοιλίας δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα, η κυτταρολογική του περικαρδιακού υγρού δεν ανέδειξε στοιχεία ειδικής λοίμωξης ή κακοήθειας, η χρώση Ziehl-Neelsen του υγρού ήταν αρνητική, ενώ αρνητικοί ήταν μεταξύ άλλων οι καρκινικοί δείκτες και ο κολληγονικός έλεγχος. Μετά από συνολική νοσηλεία 5 ημερών εξήλθε κλινικά και αιμοδυναμικά σταθερός υπό αγωγή με ιβουπροφαίνη 1200mg ημερησίως (400mg x 3 - σωματικό βάρος του ασθενούς<50kg) και κολιχικίνη 1mg ημερησίως η οποία λόγω διαρροιών διακόπηκε μετά 3 ημέρες.

Η διάγνωση εξόδου με τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα στοιχεία (και εν αναμονή του συνόλου των εξετάσεων) ήταν μεταλοιμώδης περικαρδίτιδα μετά από οξεία γαστρεντερίτιδα. Συνεστήθη επανεκτίμηση μετά 15 ημέρες στη Μονάδα Περικαρδίου της κλινικής μας, όπως και έγινε. Στην επανεκτίμηση η κλινική εικόνα του ασθενούς ήταν σαφώς βελτιωμένη, δεν ανέφερε δύσπνοια και τα ζωτικά σημεία ήταν φυσιολογικά. Ωστόσο ανέφερε υπολειπόμενο θωρακικό πόνο (3/10) και η CRP μετά 3 εβδομάδες υπό αγωγή παρέμεινε αυξημένη (55mg/L).

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα η εικόνα ήταν παρόμοια με εκείνη του πλέον πρόσφατου που παρατίθεται στην Εικόνα 3. Στο υπερηχοκαρδιογράφημα δεν διαπιστώθηκε περικαρδιακή συλλογή υγρού. Στον ασθενή συνεστήθη συνέχιση της ιβουπροφαίνης, ενώ προστέθηκε και κολιχικίνη σε μειωμένη δόση (0.5mg x 1), η οποία στη συγκεκριμένη δόση δεν συνοδεύτηκε από διάρροιας. Τις αμέσως επόμενες ημέρες παρελήφθη το αποτέλεσμα της βιοψίας του περικαρδίου, που παρά τα αρχικά στοιχεία που ή-

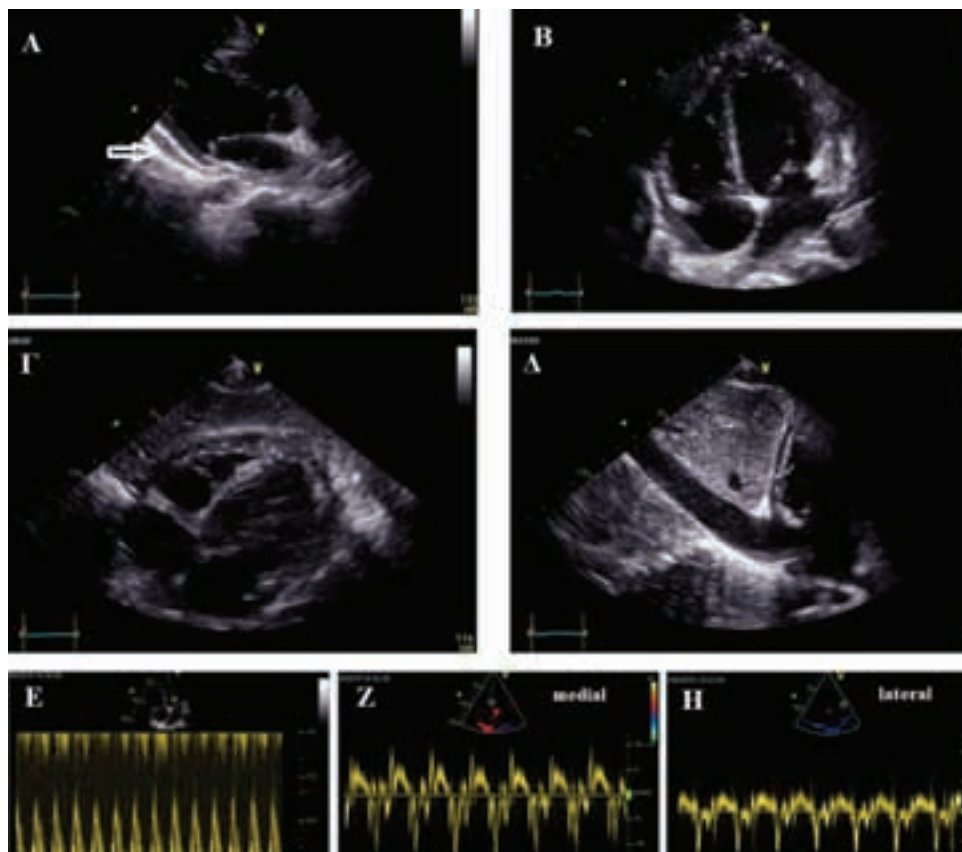
ταν συμβατά με ιδιοπαθή μορφή της νόσου, ανέδειξε εικόνα λίαν ενδεικτική φυματιώδους περικαρδίτιδας με παρουσία εκτεταμένων συρρεόντων κοκκιομάτων με κεντρική νέκρωση, γιγαυτοκύτταρα τύπου Langhans και περιφερικές λεμφοκυτταρικές αθροίσεις χωρίς ωστόσο εμφανείς αποικίες μυκοβακτηριδίων με χρώση Ziehl Neelsen. Κατόπιν τούτου ο ασθενής παραπέμφθηκε σε εξειδικευμένη δομή για την αντιμετώπιση πνευμονικής και εξωπνευμονικής φυματίωσης με την τελική διάγνωση της φυματιώδους περικαρδίτιδας χωρίς εμφανή εξωπνευμονική εστία με καρδιακό επιπωματισμό-παροχέτευση περικαρδιακού υγρού στην υποξεία φάση της νόσου.

Εκεί του χορηγήθηκε τετραπλό σχήμα που περιελάμβανε ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και αιθαμβουτόλη (με προοπτική χορήγησης 9 μηνών), μαζί με γλυκοκορτικοειδή τα οποία έχουν δείξει στη μελέτη IMPI ότι χορηγούμενα σε υψηλές δόσεις (120mg προοδευτικά μειούμενες τις επόμενες 6 εβδομάδες), μειώνουν κατά 46% το ποσοστό εμφάνισης συμπτωτικής περικαρδίτιδας. Προϋπόθεση είναι ότι ο ασθενής δεν πρέπει να είναι HIV θετικός γιατί σε αυτή την περίπτωση αυξάνει το ποσοστό εμφάνισης νεοπλάσιων.

Σχολιάζοντας συνολικά το περιστατικό είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι ενώ ο ασθενής προέρχονταν από περιοχή που ενδημεί η φυματίωση το σύνολο των στοιχείων όπως προαναφέρθηκε συνηγορούσε υπέρ ιδιοπαθούς μορφή κάτι που διέψευσε τα αποτελέσματα της βιοψίας.

Η φυματιώδης περικαρδίτιδα είναι παγκοσμίως η συχνότερη αιτία οξείας περικαρδίτιδας, καρδιακού επιπωματισμού, υγρής-συμπτωτικής κι συμπτωτικής περικαρδίτιδας. Στις περιοχές της υποσαχάριας Αφρικής, η φυματιώδης περικαρδίτιδα ευθύνεται για το ~70% των περιπτώσεων περικαρδίτιδας, με το ποσοστό να αγγίζει το 90% στους HIV (+) ασθενείς. Στο Δυτικό κόσμο το αντίστοιχο ποσοστό είναι πολύ χαμηλό (<4%) ωστόσο με τις μετακινήσεις πληθυσμών το ποσοστό αυτό ενδέχεται να αλλάξει. Σε κάθε περίπτωση η εκδήλωση περικαρδίτιδας σε ασθενή προερχόμενο από ενδημική ζώνη το ενδεχόμενο φυματιώδους περικαρδίτιδας, όπως και στην προγραφείσα περίπτωση θα πρέπει να διερευνάται.

Η θνητότητα της φυματιώδους περικαρδίτιδας παραμένει ιδιαίτερα υψηλή παρά τη χορήγηση αντιφυματικής αγωγής, με τα πο-



Εικόνα 6

σοστά να κυμαίνονται μεταξύ 19 και 26% μετά 2-6 μήνες από τη διάγνωση. Το ποσοστό θνητότητας αγγίζει το 40% σε περιπτώσεις HIV (+) ασθενών. Η φυματιώδης περικαρδίτιδα μπορεί να αποτελεί τη μοναδική (εμφανή) εντόπιση της νόσου, ενώ πνευμονική φυματίωση συνυπάρχει σε ποσοστό 32-80% των περιπτώσεων προσβολής του περικαρδίου. Το ποσοστό συμπτωτικής περικαρδίτιδας στο παρελθόν πριν τη χορήγηση αντιφυματικής αγωγής ήταν ~50%. Με τα σχήματα που περιλαμβάνουν ριφαμπικίνη το αντίστοιχο ποσοστό έχει μειωθεί στο 17-40%. Με συγχορήγηση κορτιζόνης το ποσοστό έχει περαιτέρω μειωθεί στο 4.4%.

Σχετικά με την έκβαση του ασθενούς μας, 6 εβδομάδες μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής έγινε επανέλεγχος με υπερηχοκαρδιογράφημα (Εικόνα 6) στο οποίο αναδείχτηκε τυπική εικόνα συμπτωτικής περικαρδίτιδας με αναπήδηση (bounce) του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, E>A στη διαμυτροειδική ροή με διακύμανση>25% του επάρματος E με την εισπνοή (Εικόνα 6Ε), διάταση και ουσιαστικά απουσία διακύμανσης της κάτω κοιλίας φλέβας με τις αναπνευστικές κινήσεις (Εικόνα 6Δ), καθώς και mitral annulus reversus (μεγαλύτερη ιστική ταχύτητα στο μέ-

σο μιτροειδικό δακτύλιο από ότι στον πλάγιο – Εικόνα 6Ζ και 6Η) και φλεγμονώδες εξίδρωμα μεταξύ των περικαρδιακών πετάλων, χωρίς ωστόσο περικαρδιακό υγρό (Εικόνα 6Α, βέλος).

Επισημαίνεται ότι περικαρδιοτομή συνιστάται σε επιμένουσα ή επιδεινούμενη συμπτωτική φυσιολογία μετά από 4-8 εβδομάδες αντιφυματικής αγωγής. Κατά συνέπεια, παρότι ο ασθενής στην παρούσα φάση είναι ασυμπτωματικός χωρίς διουρητικά, φαίνεται ότι είναι υποψήφιος στο εγγύς μέλλον για ολική περικαρδιοτομή με βάση τις τρέχουσες συστάσεις.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Lazaros G, Imazio M, Brucato A, Tousoulis D. Untying the Gordian knot of pericardial diseases: a pragmatic approach. *Hellenic J Cardiol* 2016;57:315-322.
3. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J* 2015;36:2921-2964.
3. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med* 2014;371:1121-1130.

# Θέματα ειδικότητας καρδιολογίας (Σεπτέμβριος - Οκτώβριος 2019) Θέματα πολλαπλής επιλογής

Σ Ε Π Τ Ε Μ Β Ρ Ι Ο Σ 2 0 1 9

## Ερώτηση 1

Η δίπτυχη αορτική βαλβίδα μπορεί να συνοδεύεται με:

1. Ανωμαλίες στεφανιαίων αρτηριών
2. Στένωση ισθμού αορτής
3. Μεσοκοιλιακή επικοινωνία
4. Τίποτα από τα παραπάνω

## Ερώτηση 2

Σε ασθενή με ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις: Όγκος παλμού δια της μιτροειδούς βαλβίδα 80cc/beat, όγκος παλμού δια της αορτικής βαλβίδας 140 cc/beat, TVI της ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας 100cm. Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας είναι:

1. Μικρού βαθμού
2. Μετρίου βαθμού
3. Σοβαρού βαθμού
4. Δεν μπορεί να καθοριστεί

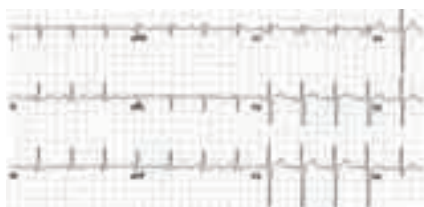
## Ερώτηση 3

Προτεινόμενοι δείκτες για την ανάδειξη της καρδιοτοξικότητας. Ποιο είναι λάθος;

1. Με βάση την υπερηχογραφική μελέτη μείωση του κλάσματος εξώθησης >10% από την χαμηλότερη φυσιολογική τιμή
2. Μείωση του GLS >15% της βασικής τιμής
3. Αύξηση της τροπονίνης
4. Αύξηση του BNP
5. Η τροπονίνη και το BNP παραμένουν πάντα σε φυσιολογικά επίπεδα

## Ερώτηση 4

Η πιο πιθανή διάγνωση στο κάτωθι ΗΚΓ είναι



- A. Πνευμονική εμβολή
- B. Οπίσθιο έμφραγμα μυοκαρδίου
- Γ. Σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας
- Δ. Σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας

## Ερώτηση 5

Για την αρρυθμογόνο μυοκαρδιοπάθεια/δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας ισχύουν τα κάτωθι:

- A. Κληρονομική νόσος μόνο στο 10% των περιπτώσεων
- B. Αποδίδεται σε μεταλλάξεις των δεσμοσωμάτων του μυοκαρδίου
- Γ. Η νόσος επεκτείνεται από τις υπενδοκαρδιακές στις υποεπικαρδιακές στιβάδες
- Δ. Κύμα <ε> ειδικό της νόσου

## Ερώτηση 6

Σε σοβαρή στένωση της πνευμονικής βαλβίδας τα κλινικά ευρήματα μπορεί να είναι

- A. στηθάγχη
- B. δύσπνοια στην προσπάθεια
- Γ. συγχοπτικά επεισόδια
- Δ. όλα τα ανωτέρω

## Ερώτηση 7

Στο κάτωθι ΗΚΓ ποια εκ των κατωτέρω είναι σωστά; Υπάρχουν

- A. Στοιχεία διάτασης αριστερού κόλπου
- B. Στοιχεία διάτασης δεξιού κόλπου
- Γ. Στοιχεία υπερτροφίας δεξιάς κοιλίας
- Δ. RBBB



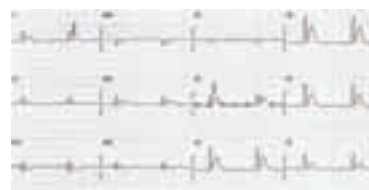
## Ερώτηση 8

Ποιοι εκ των κάτωθι αποτελούν παράγοντες αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια;

- A. Κοιλιακή ταχυκαρδία
- B. Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία
- Γ. Πάχος μυοαρδιακού τοιχώματος >30mm
- Δ. Οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου

## Ερώτηση 9

Τα κάτωθι βελη δείχνουν

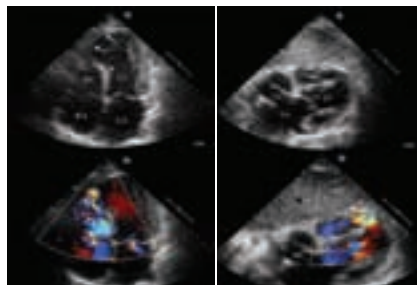


- A. Την πρώιμη αναπόληση
- B. Ανάσπαση ST
- Γ. Εικόνα προσθιοπλάγιου τοιχώματος
- Δ. Βράχυση του QT ως επι υπερασβεστιαμίας

## Ερώτηση 10

Ο κίνδυνος της πνευμονικής εμβολής στην εγκυμοσύνη είναι μεγαλύτερος

- A. Στο πρώτο τρίμηνο
- B. Στο δεύτερο τρίμηνο
- Γ. Στο τρίτο τρίμηνο
- Δ. Στο τρίτο τρίμηνο και στις 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό



## Ερώτηση 11

Ποιά είναι η διάγνωση της διαθωρακικής

μελέτης σε ασθενή με προκάρδιο άλγος;

- A. Θρόμβος κορυφής
- B. Περικαρδιακή συλλογή
- Γ. Οξεία ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας
- Δ. Ρήξη του μεσοκοιλιακού διαφράγματος σε έμφραγμα κορυφής της αριστερής κοιλίας

### Ερώτηση 12

Ποιες είναι οι ενδείξεις του stress echo;

- A. Ασθενείς οι οποίοι θεωρούνται μέτριας πιθανότητας για στεφανιαία νόσο
- B. Ασθενείς με κινητικά προβλήματα
- Γ. Εξεταζόμενοι χαμηλής πιθανότητας για στεφανιαία νόσο
- Δ. Μη διαγνωστική δοκιμασία σε τάπητα

### Ερώτηση 13

Η ivabradine μειώνει την καρδιακή συχνότητα

- A. Μειώνει το If ρεύμα στον φλεβοκόμβο
- B. Μειώνει το If ρεύμα στον κόμβο
- Γ. Χορηγείται για να μειώσει την καρδιακή συχνότητα σε φλεβοκομβικό ρυθμο
- Δ. Χορηγείται για έλεγχο συχνότητας σε κοιλιακή μαρμαρυγή

### Ερώτηση 14

Ποιες από τις κατωθι παράμετρους θεωρούνται δυσμενείς προγνωστικοί δείκτες σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση;

- A. 6MWT>300m
- B. περικαρδιακή συλλογή και TAPSE<1.5cm
- Γ. Υψηλές τιμές BNP
- Δ. Συγκοπή

### Ερώτηση 15

Εκφύλιση της βιολογικής προσθετικής βαλβίδας παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς

- A. Με συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα
- B. Με χρόνια νεφρικής νόσο
- Γ. Ασθενείς <60 ετών
- Δ. Κανένα από τα ανωτέρω

### Ερώτηση 16

Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή στην οξεία φάση της πνευμονικής εμβολής μπορεί να είναι:

- A. Rivaroxaban 15mg δυο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες και στην συνέχεια 20mg ημερησίως
- B. Apixaban 10mg δυο φορές

ημερησίως για 10 ημέρες και στην συνέχεια 5mg δυο φορές ημερησίως

- Γ. Dabigadran 150 mg δυο φορές ημερησίως ανεξάρτητα αν λαμβάνει βεραπαμίλη ο ασθενής
- Δ. Δεν έχουν ένδειξη τα νεότερα αντιπηκτικά στην πνευμονική εμβολή

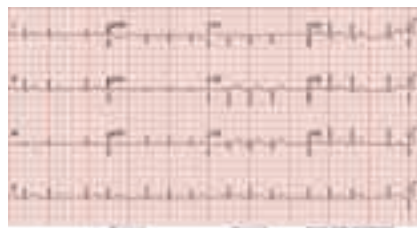
### Ερώτηση 17

Η δραστική δόση της προπαφενόνης για την ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής είναι

- A. 300-600mg
- B. 450-600 mg
- Γ. 600-800mg
- Δ. 500-800 mg

### Ερώτηση 18

Σε άνδρα 65ετων κατεγράφη το ΗΚΓ σε τυχαίο έλεγχο:



- A. φυσιολογικό ΗΚΓ
- B. πρώτου βαθμού κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό
- Γ. Φαινόμενο Weckenbach
- Δ. Πλήρης κοιλιοκοιλιακός αποκλεισμός

### Ερώτηση 19

Ασθενής 70 ετών προσέρχεται με επεισόδια ζάλης. Η καταγραφή της απαγωγής II είναι:

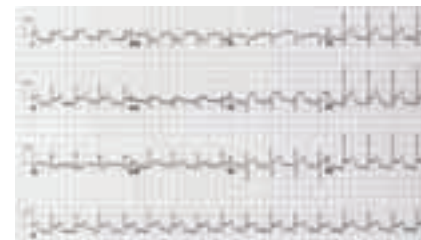
- A. φυσιολογική
- B. Συμβατή με σύνδρομο WPW
- Γ. Παρουσία κύματος U μετά το T
- Δ. Πλήρης κοιλιοκοιλιακός αποκλεισμός



### Ερώτηση 20

Νέος ασθενής 30 ετών, καπνιστής, προσέρχεται με ιστορικό εμπυρέτου απο

2 ημέρου και προκαρδίου άλγους από 5ωρου. Το ΗΚΓ είναι συμβατό με:



- A. Οξεία περικαρδίτιδα
- B. STEMI
- Γ. Διαταραχές επαναπόλωσης του ST
- Δ. Υπερκαλιαιμία

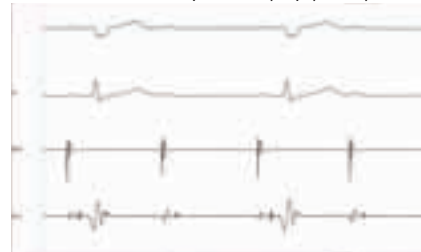
### Ερώτηση 21

Στο ΤΕΠ προσέρχεται 65χρονος ασθενής με ελεύθερο καρδιολογικό ιστορικό και αίσθημα παλμών από τριήμερο. Στο ΗΚΓ διαπιστώνεται κοιλιακή μαρμαρυγή συχνότητας περίπου 130 σφύξεων/λεπτό με αρτηριακή πίεση 140/75mmHg. Ποιο πρέπει να είναι το αμέσως επόμενο βήμα;

- A. Ήπια μέθη και ηλεκτρική καρδιοανάταξη
- B. Ενδοφλέβια ηπαρίνη και αμιωδαρόνη
- Γ. Ενδοφλέβια ηπαρίνη και προπαφαινόνη
- Δ. Ενδοφλέβια ηπαρίνη και φλεκαϊνίδη
- E. Ενδοφλέβια ηπαρίνη και β-αναστολέας

### Ερώτηση 22

Ασθενής 65 ετών προσέρχεται στο νοσοκομείο λόγω προσυγκοπτικού επεισοδίου. Στο Holter ρυθμού 24ώρου καταγράφεται επεισόδιο κοιλιοκοιλιακού αποκλεισμού 2:1. Ακολουθεί ηλεκτροφυσιολογική μελέτη η οποία αναδεικνύει την παρακάτω μορφολογία



Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι αληθής ως προς την αντιμετώπιση του ασθενούς;

- A. Πρόκειται για κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό κάτωθεν του δεματίου του His



Β. Πρόκειται για κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό άνωθεν του δεματίου του His

- Γ. Ο ασθενής δεν έχει ένδειξη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη  
Δ. Ο ασθενής χρήζει εμφύτευσης AAIR μόνιμου βηματοδότη  
Ε. Το αίτιο του προσυγκοπτικού επεισοδίου δεν είναι αρρυθμιολογικό

### Ερώτηση 23

Καλείστε να αξιολογήσετε υγιή άνδρα 28 ετών ο οποίος σε Holter ρυθμού 24ώρου που διενεργήθηκε λόγω περιστασιακού αισθήματος παλμών, παρουσίασε το παρακάτω εύρημα στις 04.15 πμ.



Ποιο πρέπει να είναι το επόμενο βήμα στην αντιμετώπισή του ;

- A. Εμφύτευση DDDR βηματοδότη  
B. Διενέργεια ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης  
Γ. Εμφύτευση AAIR βηματοδότη  
Δ. Εμφύτευση VVIR βηματοδότη  
Ε. Κανένα από τα παραπάνω

### Ερώτηση 24

Άνδρας 73 ετών, που εξετάστηκε στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία, ανέφερε δύσπνοια και προκάρδιοσυσφικτικό άλγος κατά την άσκηση. Η κλινική εξέταση αποκάλυψε συστολικό φύσημαεξώθησης, ενώ το ΗΚΓ/μα είχε ευρήματα συμβατά με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Πραγματοποιήθηκε υπερηχοκαρδιογράφημα. Ποια μέτρηση είναι περισσότερο ειδική για την εκτίμηση της βαρύτητας της βαλβιδικής του νόσου;

- A. PISA  
B. υπολογισμός της βαλβιδικής επιφάνειας με βάση την εξίσωση συνεχείας  
Γ. τελωδιαστική διάμετρος αριστερής κοιλίας  
Δ. pressurehalf-time  
Ε. πλάτος της venacontracta

### Ερώτηση 25

Ποιο από τα παρακάτω αποτελεί αντένδειξη για εγκυμοσύνη

- A. Χειρουργικά διορθωμένη μετάθεση μεγάλων αγγείων

- Β. Συγγενής διορθωμένη μετάθεση μεγάλων αγγείων  
Γ. Ανωμαλία Ebstein  
Δ. Σύνδρομο Eisenmenger  
Ε. Μετά από επέμβαση Fontan

### Ερώτηση 26

Ασθενής ηλικίας 50 παρουσιάζεται σε non-PCI νοσοκομείο 30 λεπτά μετά την έναρξη οπισθοστερνικού άλγους. Αποφασίζεται η μεταφορά για πρωτογενή αγγειοπλαστική. Ποιός είναι ο χρόνος παραμονής του στο αρχικό νοσοκομείο(DIDO-doorin-doorout) που συνδέεται με ελάττωση της θνητότητας;

- A. 60 min  
B. 45 min  
Γ. 2 ώρες  
Δ. 30 min  
Ε. Εντός 24 ωρών

### Ερώτηση 27

Ποιο από τα παρακάτω φάρμακα ΔΕΝ είναι άμεσος αναστολέας της θρομβίνης;

- A. Bivalirudin  
B. Argatroban  
Γ. Hirudin  
Δ. Dabigatran  
Ε. Apixaban

### Ερώτηση 28

Ποια είναι η περισσότερο συχνά συνυπάρχουσα συγγενή ανωμαλία σε ασθενείς με στένωση ισθμού αορτής;

- A. Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας  
B. Δίπτυχη αορτική βαλβίδα  
Γ. Ανωμαλία Ebstein  
Δ. Μεσοκοιλιακή επικοινωνία  
Ε. Ανοικτός βοτάνθιος πόρος

### Ερώτηση 29

Ποιο από τα παρακάτω αντιυπερτασικά φάρμακα συνδέεται αιτιολογικά με αυτοάνοσο αιμολυτική αναιμία;

- A. Μετοπρολόλη  
B. Μεθυλντόπα  
Γ. Καπτοπρίλη  
Δ. Ιμπεσαρτάνη  
Ε. Αμλοδιπίνη

### Ερώτηση 30

Ποιό από τα παρακάτω αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για τη χορήγηση θρομβόλυσης

σε STEMI;

- A. Ιστορικό ΑΕΕ  
B. Εγκυμοσύνη  
Γ. Σύγχρονη λήψη βαρφαρίνης  
Δ. Υποψία διαχωρισμού αορτής  
Ε. Όλα τα παραπάνω

### Ερώτηση 31

Ασθενής με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια υποβάλλεται σε κατάλυση μεσοκοιλιακού διαφράγματος με αλκοόλη. Οι πιθανότητες να χρειασθεί μόνιμο βηματοδότη είναι:

- A. 2%  
B. 5%  
Γ. 20%  
Δ. 40%  
Ε. 60%

### Ερώτηση 32

Ασθενής με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια υποβάλλεται σε χειρουργική μυεκτομή. Οι πιθανότητες να χρειασθεί μόνιμο βηματοδότη είναι:

- A. 2%  
B. 10%  
Γ. 40%  
Δ. 60%  
Ε. 80%

### Ερώτηση 33

Ποιος ανατομικός τύπος σε σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς έχει τις περισσότερες πιθανότητες επιτυχούς διόρθωσης;

- A. αστήρικο (flail) A2  
B. αστήρικο A1  
Γ. αστήρικο P2  
Δ. αστήρικο P1  
Ε. Νόσος Barlow

### Ερώτηση 34

Στην ηχοκαρδιογραφική εικόνα απεικονίζεται:



- A. δίπτυχη αορτική βαλβίδα  
B. συγγενής στένωση αορτικής βαλβίδας

- Γ. αορτικός διαχωρισμός  
 Δ. μεγάλες εκβλαστήσεις ενδοκαρδίτιδας  
 Ε. υπερβαλβιδιακή στένωση αορτικής βαλβίδας

### Ερώτηση 35

Με βάση τη μελέτη SPRINT ποιος είναι ο στόχος για τη συστολική αρτηριακή πίεση;

- A. <120 mmHg  
 B. <130mmHg  
 Γ. <140mmHg  
 Δ. <150 mmHg  
 Ε. <160 mmHg

### Ερώτηση 36

Ποια είναι η πιο συχνή ανωμαλία στο σύνδρομο Turner;

- A. μεσοκοιλιακή επικοινωνία  
 B. μεσοκοιλιακή επικοινωνία  
 Γ. ισθμική στένωση αορτής  
 Δ. μερική ανώμαλη εκβολή πνευμονικών φλεβών

### Ερώτηση 37

Η συχνότητα της δίπτυχης αορτικής βαλβίδας στο γενικό πληθυσμό είναι:

- A. 25%  
 B. 15%  
 Γ. 5-10%  
 Δ. 1-5%  
 Ε. 1-2%

### Ερώτηση 38

Ποια αντενδείκνυται σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο;

- A. διπταζέμιν  
 B. βεραπαμίλη  
 Γ. βραχείας δράσης νιφεδιπίνη χωρίς συγχορήγηση β-αναστολέα

- Δ. β-αναστολέας  
 Ε. κανένα από τα παραπάνω

### Ερώτηση 39

Η παρουσία υπερτροφίας στο ΗΚΓ ηρεμίας σε ασθενή με χρόνια στεφανιαία νόσο μπορεί να δείχνει:

- A. στένωση αορτής  
 B. υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια  
 Γ. υπέρταση  
 Δ. περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια  
 Ε. μυοκαρδίτιδα

### Ερώτηση 40

Σε ασθενή με θωρακικό άλγος, μέτρια πιθανότητα για στεφανιαία νόσο και φυσιολογικό ΗΚΓ ηρεμίας, ποια μέθοδος προτιμάται για εκτίμηση ισχαιμίας;

- A. δοκιμασία κόπωσης με άσκηση  
 B. δοκιμασία κόπωσης με άσκηση και ηχοκαρδιογράφημα  
 Γ. δοκιμασία φόρτισης με δοβουταμίνη και ηχοκαρδιογράφημα  
 Δ. σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με κόπωση  
 Ε. κανένα από τα παραπάνω

## ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2019

### Θέμα 1

A. Καρδιακή Ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.: Νεώτερες θεραπείες  
 B. Επίδραση παθήσεων θυρεοειδούς στην καρδιακή λειτουργία: Πως θεραπεύεται;

### Θέμα 2

A. Διαφορική διάγνωση αθλητικής καρδιάς και υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας.  
 B. Αντιμετώπιση ασθενούς με βραδυκαρδία.

### Θέμα 3

A. Μετάθεση μεγάλων αγγείων .Διάγνωση-θεραπεία.  
 B. Μεσογοιακή αναιμία και καρδιακή ανεπάρκεια. Κλινική εικόνα, διάγνωση, θεραπεία.

### Θέμα 4

A. Συνήθεις αορτίτιδες: Αιτιολογία, Διάγνωση, Θεραπεία.  
 B. Εξωκαρδιακά αντικειμενικά ευρήματα σε ασθενείς με καρδιακή νόσο.

### Θέμα 5

Τι γνωρίζετε για τους αναστολείς της PCSK9. Ποιες είναι οι κλινικές εφαρμογές τους.

### Θέμα 6

Διακερκιδική προσπέλαση. Περιγράψτε την τεχνική, αναφέρατε τα πλεονεκτήματά, τα μειονεκτήματα και τις επιπλοκές της μεθόδου.

### Θέμα 7

Αίτια, κλινικά-ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα και συστάσεις αντιμετώπισης της χρόνιας πρωτοπαθούς ανεπάρκειας μιτροειδούς

### Θέμα 8

Αντιμετώπιση αρτηριακής υπέρτασης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Θέμα 9

Θεραπεία υποτροπιάζουσας περικαρδίτιδας.

### Θέμα 10

Ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.

## Ο Κ Τ Ω Β Ρ Ι Ο Σ 2 0 1 9

### Ερώτηση 1

Ποιά εκ των κάτωθι είναι σωστά:

- A. Περίπου το 50% των ασθενών με δίπτυχη αορτική βαλβίδα και στένωση αορτικής βαλβίδας έχουν διάταση ανιούσας αορτής.  
 B. Γυναίκες με δίπτυχη αορτική βαλβίδα και διάταση ανιούσας αορτής>50mm πρέπει να οδηγηθούν στο χειρουργείο

προ της εγκυμοσύνης.

- Γ. Σε στένωση μιτροειδούς βαλβίδας με στόμιο 1.5-2cm<sup>2</sup> επιδεινώνεται η συμπτωματολογία στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης.  
 Δ. Η θρομβόλυση προτιμάται της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής σε περιπτώσεις STEMI κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Ερώτηση 2

Σε ασθενή με ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας οι ακόλουθες μετρήσεις έγιναν: Όγκος παλμού δια της μιτροειδούς βαλβίδας 80cc/beat, όγκος παλμού δια της αορτικής βαλβίδας 140 cc/beat, TVI της ανεπάρκειας της αορτικής βαλβίδας 100cm. Η ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας είναι:

- A. μικρού βαθμού
- B. μετρίου βαθμού
- Γ. σοβαρού βαθμού
- Δ. Δεν μπορεί να καθορισθεί

### Ερώτηση 3

Ο παράγοντας που επηρεάζει λιγότερο τον λόγο E/A είναι:

- A. tau
- B. η πίεση του αριστερού κόλπου
- Γ. η ευενδοτότητα της αριστερής κοιλίας
- Δ. η πρόσφατη ανάταξη κοιλιακής μαρμαρυγής
- E. η πνευμονική αρτηριακή πίεση

### Ερώτηση 4

Ποιοι εκ των κάτωθι αποτελούν παράγοντες αιφνιδίου θανάτου σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια;

- A. Κοιλιακή ταχυκαρδία
- B. Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία
- Γ. Πάχος μυοκαρδιακού τοιχώματος > 30mm
- Δ. Οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου

### Ερώτηση 5

Ποια εκ των κατωτέρω είναι σωστά;

- A. Στην αμυλοείδωση, τα ινίδια του αμυλοειδούς δεσμεύουν τη δακτυλιτίδα με κίνδυνο τοξικότητας του φαρμάκου
- B. Στην αμυλοείδωση, η ανάληψη του GLS αναδεικνύει φυσιολογικό pattern στην κορυφή της αριστερής κοιλίας
- Γ. Στην σαρκοείδωση, κλινικά καρδιολογικές εκδηλώσεις ανιχνεύονται στο 15% των περιπτώσεων.
- Δ. Στην σαρκοείδωση, το μυοκάρδιο προσβάλλεται υπενδοκαρδιακά

### Ερώτηση 6

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την βιωσιμότητα του μυοκαρδίου με το stresscho;

- A. Η διφασική απάντηση αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη για την ανάδειξη βιωσιμότητας μυοκαρδίου.
- B. Η συνεχής βελτίωση της συστολικής απόδοσης των δυσλειτουργούντων τμημάτων χαρακτηρίζει το απόπληκτο μυοκάρδιο (stunned myocardium).
- Γ. Η συνεχής επιδείνωση της συστολικής

απόδοσης των δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων αποτελεί τον καλύτερο προβλεπτικό δείκτη βελτίωσης της συστολικής απόδοσης μετά την επαναιμάτωση.

Δ. Το πάχος των δυσλειτουργούντων μυοκαρδιακών τμημάτων συνεκτιμάται στην μελέτη βιωσιμότητας μυοκαρδίου

### Ερώτηση 7

Ασθενής με προσθετική βαλβίδα στην θέση της μιτροειδούς no. 29 έχει μέση κλίση πίεσης (diastolic gradient) 10 mmHg με καρδιακή συχνότητα 70 σφ/λεπτο και pressure half-time 200ms. Τα υπερηχογραφικά αυτά ευρηματα είναι συμβατά με:

- A. καλώς λειτουργούσα προσθετική βαλβίδα
- B. στένωση της προσθετικής βαλβίδας
- Γ. σοβαρή αναιμία προκαλούσα υψηλής παροχής ανεπάρκεια
- Δ. σοβαρή ανεπάρκεια της προσθετικής

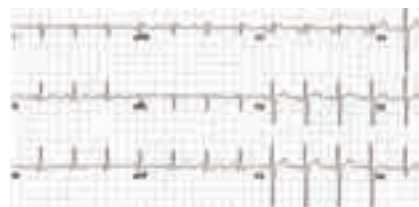
### Ερώτηση 8

Το ΗΚΓ 12 απαγωγών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αλληλάζει. Ποιά εκ των κατωτέρω είναι σωστά

- A. Μετατόπιση του άξονα QRS στο μετωπιαίο επίπεδο
- B. Μη ειδικές αλληλαγές του τμήματος ST και του κύματος T στο 50%.
- Γ. Μη ειδικές αλληλαγές του τμήματος ST και του κύματος T στο 4% ως 14%.
- Δ. Οι δεξιόστροφες μετατοπίσεις είναι πιο συνήθεις από τις αριστερόστροφες.

### Ερώτηση 9

Η πιο πιθανή διάγνωση στο κάτωθι ΗΚΓ είναι



- A. Πνευμονική εμβολή
- B. Οπίσθιο έμφραγμα μυοκαρδίου
- Γ. Σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας
- Δ. Σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας

### Ερώτηση 10

Παθολογικές καταστάσεις που μπορούν να προκαλέσουν βραδυκαρδία είναι:

- A. το έμφραγμα
- B. η σαρκοείδωση
- Γ. η μυοκαρδίτιδα
- Δ. η νόσος του Chagas
- E. όλα τα ανωτέρω

### Ερώτηση 11

Ποια εκ των κατωθι είναι σωστά για την κοιλιακίνη;

- A. Είναι φάρμακο με αντιμιτωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες
- B. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η δυσανεξία από το πεπτικό
- Γ. Χορηγείται σε εγκυμοσύνη
- Δ. Δεν αντενδείκνυται σε ηπατική ανεπάρκεια

### Ερώτηση 12

Προτεινόμενοι δείκτες για την ανάδειξη της καρδιοτοξικότητας

1. Με βάσει την υπερηχογραφική μελέτη μείωση του κλάσματος εξώθησης >10% από την χαμηλότερη φυσιολογική τιμή
2. Μείωση του GLS >15% της βασικής τιμής
3. Αύξηση της τροπονίνης
4. Αύξηση του BNP
5. Δεν επηρεάζεται η τροπονίνη και το BNP

### Ερώτηση 13

Ποιά εκ των κατωτέρω συμβάλλουν στην διάγνωση του οξέως αορτικού συνδρόμου;

1. Η τροπονίνη
2. Τα D-Dimers
3. Διοισοφαγικό υπερηχογράφημα
4. Αξονική Τομογραφία θώρακα

### Ερώτηση 14

Υπερηχογραφικά κριτήρια σοβαρής ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας

1. Ακτίνα της PISA (PISA radius) >7mm
2. Ακτίνα της PISA (PISA radius) > 10mm
3. Vencontracta >7mm
4. E ταχύτητα > 1cm/sec

### Ερώτηση 15

Ποιά εκ των συνυγορούν για οξεία

ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας;

A. Τηλοδιαστολικός όγκος της αρ. κοιλίας=120ML, Τηλοσυστολικός όγκος αρ. κοιλίας=50ml, πίεση αρ. κόλπου (LAP=10mmHg).

B. Τηλοδιαστολικός όγκος της αρ. κοιλίας=120ML, Τηλοσυστολικός όγκος αρ. κοιλίας=30ml, πίεση αρ. κόλπου (LAP=25mmHg).

Γ. Τηλοδιαστολικός όγκος της αρ. κοιλίας=200ML, Τηλοσυστολικός όγκος αρ. κοιλίας=60ml, πίεση αρ. κόλπου (LAP=15mmHg).

Δ. Τηλοδιαστολικός όγκος της αρ. κοιλίας=220ML, Τηλοσυστολικός όγκος αρ. κοιλίας=100ml, πίεση αρ. κόλπου (LAP=25mmHg).

### Ερώτηση 16

Σε περιπτώσεις στένωσης αορτικής βαλβίδας με χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η καλύτερη μελέτη για να αναδείξει την βαρύτητα της στένωσης είναι

1. καρδιακός καθετηριασμός
2. φαρμακευτική δοκιμασία φόρτισης με δοβουταμίνη
3. διοισοφαγικό υπερηχογράφημα
4. σπινθηρογράφημα με θάλλιο

### Ερώτηση 17

Ποιά εκ των κατωτέρω είναι σωστά για την μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo;

A. Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί σε μεταμηνόπαυσιακές γυναίκες

B. Αφορά το 2% των STEMI

Γ. Αφορά το 15% των STEMI

Δ. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν προκάρδιο άηλγος και δύσπνοια

### Ερώτηση 18

Σε συνύπαρξη σοβαρής στένωσης της αορτικής βαλβίδας και της μιτροειδούς βαλβίδας.

Ποιά εκ των κάτωθι είναι σωστά;

A. Η κλίση πίεσης δια της μιτροειδούς βαλβίδας δεν επηρεάζεται από την παρουσία σοβαρής στένωσης της αορτικής βαλβίδας

B. Η κλίση πίεσης δια της μιτροειδούς

βαλβίδας είναι μικρότερη σε συνύπαρξη σοβαρής στένωσης της αορτικής Γ. Η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας εκφράζεται με τον λόγο E/A

### Ερώτηση 19

Ποια εκ των κάτωθι είναι σωστά για την θεραπεία της κοιλιακής μαρμαρυγής στην εγκυμοσύνη

1. Η ηλεκτρική ανάταξη μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε στάδιο της εγκυμοσύνης και συστήνεται σε αιμοδυναμική αστάθεια
2. Τα NOACS μπορεί να χορηγηθούν στην διάρκεια της εγκυμοσύνης
3. Τα NOACS αντενδείκνυται να χορηγηθούν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης

### Ερώτηση 20

Σε ποιούς από τους παρακάτω υπερτασικούς δεν θα χρησιμοποιούσατε αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ως θεραπεία;

- α. με νεφροπαρεχυματική υπέρταση
- β. υπερήλικες διαβητικούς χαμηλής ρενίνης
- γ. εγκυμοσύνη
- δ. με νεφραγγειακή υπέρταση
- ε. παχύσαρκους υπερτασικούς με δυσλιπιδαιμία

### Ερώτηση 21

Ασθενής ηλικίας 60 ετών με σακχάρωση διαβήτη και ιστορικό εμφράγματος προ ενός έτους υπό θεραπεία με στατίνη και εξετιμίμητη παρουσιάζει διαλείπουσα χωλότητα λόγω αποφρακτικής περιφερικής νόσου.

Ποιος είναι ο στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής.

A. LDL < 100 mg/dl

B. LDL < 115 mg/dl

Γ. LDL < 70 mg/dl

Δ. LDL < 55 mg/dl

E. LDL < 45 mg/dl

### Ερώτηση 22

Ποιο είναι το ποσοστό των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και μη αποφρακτικές βλάβες στη στεφανιογραφία.

A. <5%

B. 3,5-15%

Γ. 20-30%

Δ. 25-35%

E. 30-40%

### Ερώτηση 23

Ποιο από τα παρακάτω ισχύει για τα nstemi;

A. Έχει δυσμενέστερη πρόγνωση από την ασταθή στηθάγχη

B. Αυξημένα επίπεδα τροπονίνης συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση σε ασθενή με nstemi

Γ. Δυναμικές μεταβολές του διαστήματος st συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για νέα ισχαιμικά συμβλήματα

Δ. Ένας στους πέντε ασθενείς με nstemi έχουν φυσιολογικό nkg

E. Όλα τα παραπάνω

### Ερώτηση 24

Σε ασθενείς με σύνδρομο wolff-parkinson-white και κοιλιακή μαρμαρυγή ποιο από τα παρακάτω αντενδείκνυται;

A. Προκαϊναμίδη

B. Ιβουπιλίδη

Γ. Φλεκαινίδη

Δ. Συγχρονισμένη καρδιομετατροπή αν τα φάρμακα αποτυγχάνουν να ελέγξουν την ταχυαρρυθμία

E. Αμιωδαρόνη

### Ερώτηση 25

Ασθενής 65 ετών παρουσιάζεται για ετήσιο έλεγχο ρουτίνας. Έχει ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και λαμβάνει μονοθεραπεία. Απ = 160/88 mmhg και στα δύο άνω άκρα.

Η κλινική εξέταση αποκαλύπτει σφύζουσα μάζα κατά την ψηλάφηση της κοιλιακής χώρας. Το υπερηχογράφημα έδειξε ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής κάτωθεν των νεφρικών αρτηριών 4,2 εκατοστών. Ποια είναι η πιο κατάλληλη παρακολούθηση για τον ασθενή;

A. Έναρξη β-αναστολέα και επανάληψη υπερηχογραφήματος σε 6 μήνες

B. Έναρξη β-αναστολέα και επανάληψη υπερηχογραφήματος σε 3 μήνες

Γ. Επανάληψη υπερηχογραφήματος σε ένα χρόνο χωρίς φαρμακευτική αγωγή

Δ. Επανάληψη υπερηχογραφήματος σε 2 χρόνια χωρίς φαρμακευτική αγωγή



### Ερώτηση 26

Σε 65 χρόνο άνδρα που υποβλήθηκε σε διαγνωστικό καρδιακό καθετηριασμό στεφανιαίων αγγείων, λόγω θετικής δοκιμασία κόπωσης, παρουσιάζεται κατά την εισοδο του καθετήρα Amplatz στην δεξιά στεφανιαία αρτηρία που ήταν δύσκολη προσπελάσιμη, σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης, ενώ η σκιαγράφιση αναδεικνύει επιλεκτική σκιαγράφιση κλάδου.  
Τι θεωρείται συμβαίνει;  
Α Διαχωρισμός του στεφανιαίου κόλπου  
Β διαχωρισμός δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας  
Γ τρώση δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας  
Δ απόφραξη με τον καθετήρα της αρτηρίας του πνευμονικού κώνου  
Ε επεισόδιο αρρυθμίας

### Ερώτηση 27

Ένας 65χρονος άνδρας με ελεύθερο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, προσέρχεται με πρόσφατης έναρξης κοιλιακή μαρμαρυγή η οποία ανατάσσεται επιτυχώς σε φλεβοκομβικό ρυθμό, αλλά εμφανίζει μικρό ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, χωρίς συνοδό αιμορραγικά στοιχεία στην MRI εγκεφάλου. Παραμένει κλινικά σταθερός με ελεγχμένη αρτηριακή πίεση και δείκτη NIHSS ίσο με 9.  
**Ποια είναι η σύσταση σας για την αντιθρομβωτική θεραπεία;**  
Α. Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή μπορεί να ξεκινήσει μετά από 14 ημέρες από το συμβάν  
Β. Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή μπορεί να ξεκινήσει μετά από 6 ημέρες από το συμβάν.  
Γ. Μόνοαντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να χορηγηθεί  
Δ. Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή μπορεί να ξεκινήσει την επόμενη ημέρα από το συμβάν.  
Ε. Η από του στόματος αντιπηκτική αγωγή μπορεί να ξεκινήσει άμεσα

### Ερώτηση 28

Ένας 50-χρονος ασθενής με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, και χρόνια κοιλιακή μαρμαρυγή που υποβλήθηκε σε αγγειοπλαστική

στεφανιαίων αγγείων με DES.

Έχει HasBLEDscore ίσο με 1.

Ποια είναι η σύστασή σας;

- Α. Τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία για ένα μήνα και μετά 6 μήνες διπλή θεραπεία
- Β. Τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία για ένα μήνα και μετά 12 μήνες διπλή θεραπεία
- Γ. Τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία για 3 μήνες και μετά 6 μήνες διπλή θεραπεία
- Δ. Τριπλή αντιθρομβωτική θεραπεία για 3 μήνες και μετά 12 μήνες διπλή θεραπεία
- Ε. Διπλή αντιθρομβωτική θεραπεία δια βίου

### Ερώτηση 29

Στο ΤΕΠ προσέρχεται 65χρονος ασθενής με ελεύθερο καρδιολογικό ιστορικό και αίσθημα παλμών από τριήμερο. Στο ΗΚΓ διαπιστώνεται κοιλιακή μαρμαρυγή συχνότητας περίπου 130 σφύξεων/λεπτό με αρτηριακή πίεση 140/75mmHg. Ποιο πρέπει να είναι το αμέσως επόμενο βήμα;

- Α. Ήπια μέθη και ηλεκτρική καρδιοανάταξη
- Β. Ενδοφλέβια ηπαρίνη και αμιωδαρόνη
- Γ. Ενδοφλέβια ηπαρίνη και προπαφαινόνη
- Δ. Ενδοφλέβια ηπαρίνη και φλεκαϊνίδη
- Ε. Ενδοφλέβια ηπαρίνη και β-αναστολέας

### Ερώτηση 30

Ασθενής 65 ετών προσέρχεται στο νοσοκομείο λόγω προσυγκοπτικού επεισοδίου. Στο Holter ρυθμού 24ώρου καταγράφεται επεισόδιο κοιλιοκοιλιακού αποκλεισμού 2:1. Ακολουθεί ηλεκτροφυσιολογική μελέτη η οποία αναδεικνύει την παρακάτω μορφολογία



Ποια από τις παρακάτω προτάσεις είναι αληθής ως προς την αντιμετώπιση του

ασθενούς;

- Α. Πρόκειται για κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό κάτωθεν του δεματίου του His
- Β. Πρόκειται για κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό άνωθεν του δεματίου του His
- Γ. Ο ασθενής δεν έχει ένδειξη εμφύτευσης μόνιμου βηματοδότη
- Δ. Ο ασθενής χρήζει εμφύτευσης AAIR μόνιμου βηματοδότη
- Ε. Το αίτιο του προσυγκοπτικού επεισοδίου δεν είναι αρρυθμιολογικό

### Ερώτηση 31

Ο παράδοξος σφυγμός είναι:

- Α. εισπνευστική μείωση >20 mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης
- Β. εισπνευστική μείωση >10 mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης
- Γ. εκπνευστική μείωση >20 mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης
- Δ. επίταση φυσιολογικού φαινομένου
- Ε. επίταση παθολογικού φαινομένου

### Ερώτηση 32

Φάρμακο εκλογής σε ασθενή που εμφανίζει υπερτασική εγκεφαλοπάθεια είναι:

- Α. κλονιδίνη
- Β. νιτροπρωσσικό νάτριο
- Γ. λαμπεταλόλη
- Δ. νιφεδιπίνη
- Ε. διλιτιαζέμη

### Ερώτηση 33

Ασυμπτωματικός ασθενής με σοβαρή στένωση της αορτικής βαλβίδας έχει ένδειξη αντικατάστασης της βαλβίδας όταν το κλάσμα εξώθησης είναι:

- Α. <60%
- Β. <50%
- Γ. <40%
- Δ. <35%
- Ε. <30%

### Ερώτηση 34

Ασυμπτωματικός ασθενής με σοβαρή ανεπάρκεια της αορτικής βαλβίδας έχει ένδειξη αντικατάστασης της βαλβίδας όταν η τελιοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας είναι:

- A. >55 cm
- B. >60cm
- Γ. >65cm
- Δ. >70cm
- Ε. >75 cm

### Ερώτηση 35

Σε ηχωκαρδιογραφική εξέταση ο χώρος εξόδου της αριστερής κοιλίας είναι 2 cm και το ολοκλήρωμα ταχυτήτων του χώρου εξόδου 25 cm. Με αυτά τα δεδομένα ο όγκος παλμού της αριστερής κοιλίας είναι περίπου:

- A. 40 ml
- B. 60ml
- Γ. 80 ml
- Δ. 100ml
- Ε. δεν μπορεί να υπολογισθεί

### Ερώτηση 36

Δόκιμοι συνδυασμοί αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι:

- A. θειαζιδικό διουρητικό με αΜΕΑ ή ΑΥΑ (αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης)
- B. θειαζιδικό διουρητικό με ανταγωνιστή ασβεστίου
- Γ. ανταγωνιστής ασβεστίου με αΜΕΑ
- Δ. ανταγωνιστής ασβεστίου με ΑΥΑ
- Ε. β-αναστολέας με ανταγωνιστή ασβεστίου

### Ερώτηση 37

Παράμετροι φλεβοκομβικής δυσλειτουργίας στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο είναι:

- A. χρόνος ανάνηψης φλεβοκόμβου >1500 ms
- B. διορθωμένος χρόνος ανάνηψης φλεβοκόμβου >525 ms
- Γ. χρόνος φλεβοκομβο-κοιλιακής αγωγής >140 ms
- Δ. ανεπαρκής χρονότροπη ανταπόκριση στην i.v. χορήγηση ατροπίνης (<90 σφ/ min)
- Ε. όλα τα ανωτέρω είναι λάθος

### Ερώτηση 38

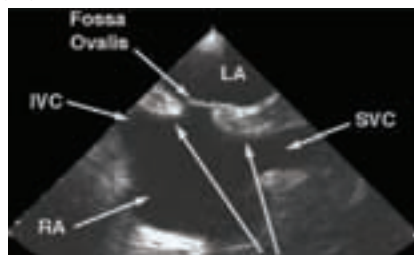
Σε ασθενείς με αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια πρέπει να αποφεύγονται τα παρακάτω φάρμακα:

- A. δακτυλίτιδα
- B. νιτρώδη
- Γ. βεραπαμίλη

- Δ. δισοπυραμίδη
- Ε. αναστολείς της 5-φωσφοδιεστεράσης

### Ερώτηση 39

Ηλικιωμένος ασθενής με κοιλιακή μαρμαρυγή νοσηλεύεται λόγω ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Το διοισοφαγικό ηχοκαρδιογράφημα αναδεικνύει ενδοκαρδιακή μάζα (εικόνα, μεγάλη βέλη).



Η διάγνωσή σας είναι:

- A. θρόμβος
- B. μύζωμα
- Γ. λιμφωμα
- Δ. λιπωματώδης υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος
- Ε. σάρκωμα

### Ερώτηση 40

Η θρόμβωση ενός stent τον πρώτο μήνα μετά την αγγειοπλαστική είναι:

- A. συχνή επιπλοκή
- B. σπάνια επιπλοκή
- Γ. καταστροφική επιπλοκή με θνησιμότητα έως 40%
- Δ. σχετίζεται με το τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα της αγγειοπλαστικής
- Ε. σχετίζεται με βλάβες που αγγειογραφικά χαρακτηρίζονται υψηλού κινδύνου

## ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2019

### Θέμα 1

- A. Διαγνωστική προσέγγιση συγκοπής νέων και ηλικιωμένων: ομοιότητες, διαφορές
- B. Κύρια φάρμακα που επηρεάζουν το ΗΚΓ (παραδείγματα)

### Θέμα 2

- A. Οξεία στεφανιαία σύνδρομα πέραν της ρήξεως αθηρωματικής πλάκας: Διάγνωση-αντιμετώπιση

- B. Προγνωστικοί δείκτες καρδιολογικών συμβαμάτων στεφανιαίας νόσου.

### Θέμα 3

- A. Εκτίμηση οξείας ανεπάρκειας μιτροειδούς. Κλινικά, υπερηχογραφικά ευρήματα και θεραπεία
- B. Αίτια σοβαρής ανεπάρκειας τριγλώχινος. Σύγχρονη διαγνωστική προσέγγιση.

### Θέμα 4

- A. Προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια: Ορισμός και σύγχρονη θεραπεία.
- B. Νεότερη φαρμακευτική αγωγή που επηρεάζει την πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας.

### Θέμα 5

- A. Αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο (χσς) στις παρακάτω περιπτώσεις
  - α. σε ασθενή με φλεβοκομβικό ρυθμό
  - β. σε ασθενή με φλεβοκομβικό ρυθμό μετά από PCI
  - γ. σε ασθενή με κοιλιακή μαρμαρυγή μετά από PCI

### Θέμα 6

- No Reflow φαινόμενο. Ορισμός, Επίπτωση και μηχανισμοί δημιουργίας, διάγνωση, πρόληψη

### Θέμα 7

- Σύνδρομο brugada. Διάγνωση. Σε ποιες περιπτώσεις υπάρχει αυξημένος κίνδυνος. Θεραπεία

### Θέμα 8

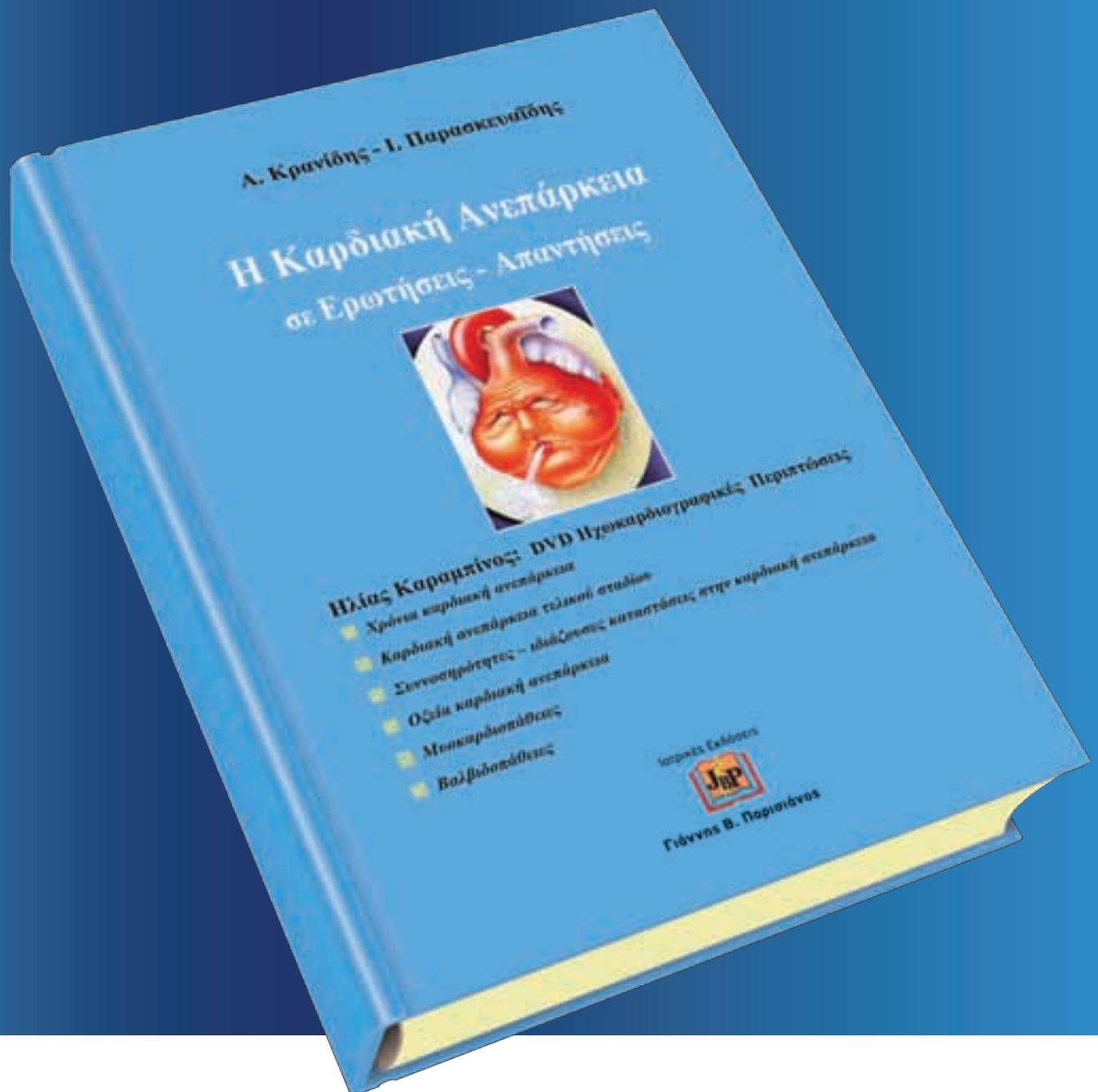
- Υπολογισμός καρδιακής παροχής και πνευμονικής παροχής με αναίμακτες και αιμοδυναμικές μεθόδους

### Θέμα 9

- Σε ποιες παθήσεις θα χορηγήσετε προφύλαξη για ενδοκαρδίτιδα; Ποιες είναι οι ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης σε ενδοκαρδίτιδα;

### Θέμα 10

- Τύποι μόνιμου βηματοδότη και είδη βηματοδότησης.



# Καρδιακή Ανεπάρκεια σε Ερωτήσεις - Απαντήσεις

Ιατρικές Εκδόσεις **Γιάννης Β. Παρισίανος**

Μικράς Ασίας 76 - Γουδή

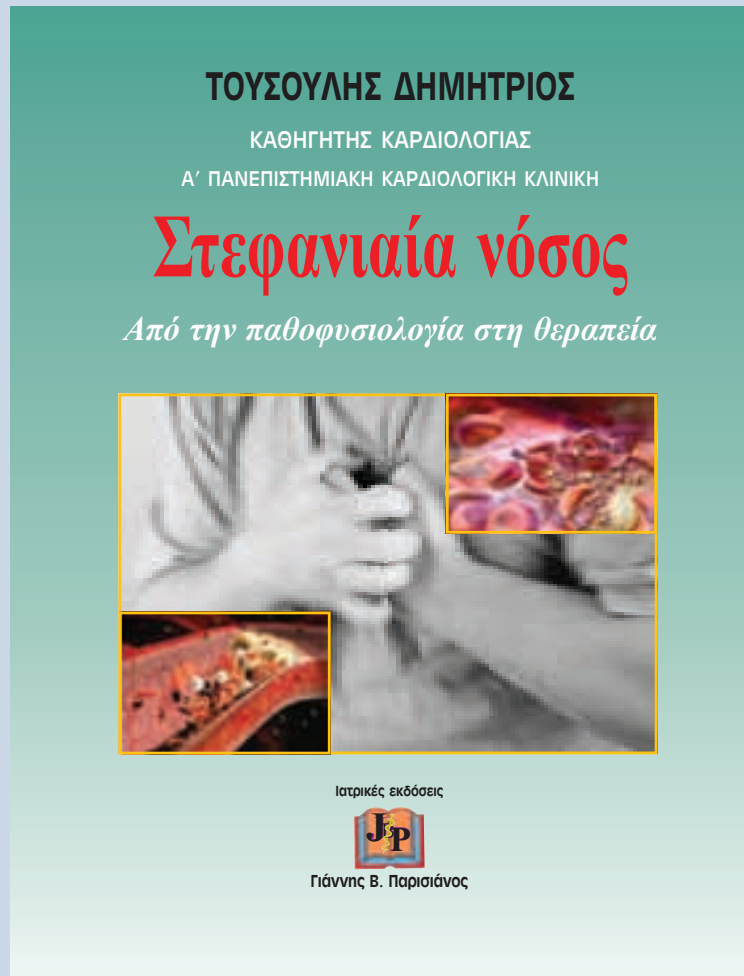
Τηλ.: 210 9818574, 210 7482996, 6944 861193

E-mail: [info@parisianouj.gr](mailto:info@parisianouj.gr)

ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ  
Καθηγητής Καρδιολογίας  
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική

# Στεφανιαία νόσος

## Από την παθοφυσιολογία στη θεραπεία



Καθώς η πρόοδος της καρδιολογίας την τελευταία δεκαετία έχει αλλιάξει ριζικά τον τρόπο κατανόησης και αντιμετώπισης της στεφανιαίας νόσου, στο βιβλίο αυτό παρουσιάζονται τα νεότερα δεδομένα που αφορούν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία καθώς και οι εξελίξεις στον τομέα της διάγνωσης, θεραπείας και επεμβατικής αντιμετώπισης, τόσο της σταθερής στεφανιαίας νόσου όσο και των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων.

Το βιβλίο είναι έγχρωμο, 387 σελίδων, δομημένο με σαφή και εύληπτο τρόπο, με πλούσιο φωτογραφικό υλικό, πίνακες, σχήματα και πίνακα κυρίων όρων ώστε να καλύπτει τις γνωστικές απαιτήσεις των φοιτητών ιατρικής, των ειδικευόμενων και των καρδιολόγων στον τομέα της στεφανιαίας νόσου.

ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΓΙΑΝΝΗΣ Β. ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΣ