

# Μυοκαρδιοπάθεια επαγόμενη από αριστερό σκελικό αποκλεισμό LBBB induced cardiomyopathy: Ποια είναι η βέλτιστη θεραπεία;

• Χρήστος Ε. Καίρης

Καρδιολόγος, Δράμα

• Κωνσταντίνος Π. Λέτσας

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α', Εργαστήριο Ηλεκτροφυσιολογίας, Β' Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α "Ο Ευαγγελισμός"

• Νικόλαος Δ. Καραμιχαλάκης

Καρδιολόγος, Επιμελητής ΣΤ' Καρδιολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο "Υγεία"

• Θεόδωρος Δ. Καραμήτσος

Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας Α.Π.Θ., Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

• Ιγνάτιος Γρ. Οικονομίδης

Καθηγητής Καρδιολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. "Αττικόν"

**Α**σθενής, 46 ετών, προσήλθε παραπονούμενος για δύσπνοια κοπώσεως. Από τη λήψη ατομικού ιστορικού προέκυψε ότι ήταν καπνιστής και έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη υπό αγωγή με δισκία. Το οικογενειακό ιστορικό ήταν ελεύθερο για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Η κλινική εξέταση δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα, ενώ το ΗΚΓ ανέδειξε φλεβοκομβικό ρυθμό με αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB- **Εικόνα 1**). Από το ατομικό αναμνηστικό προέκυψε ότι ο αριστερός σκελικός αποκλεισμός προϋπήρχε από εξαιτίας και ο καρδιολογικός έλεγχος τότε ανέδειξε φυσιολογικά ευρήματα.

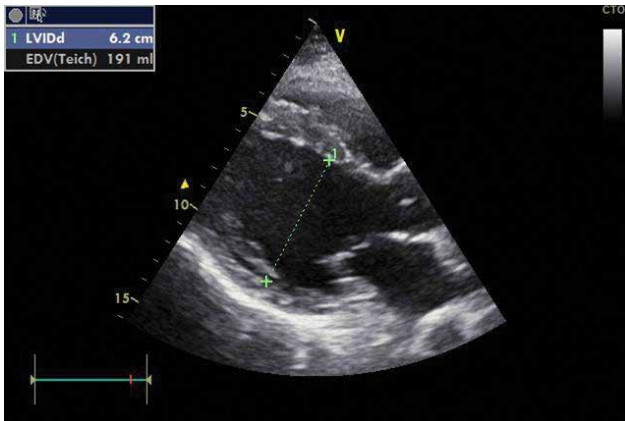
Ο έλεγχος τροπονίνης και D-dimers ήταν αρνητικός, ενώ η ακτινογραφία θώρακα αποκάλυψε



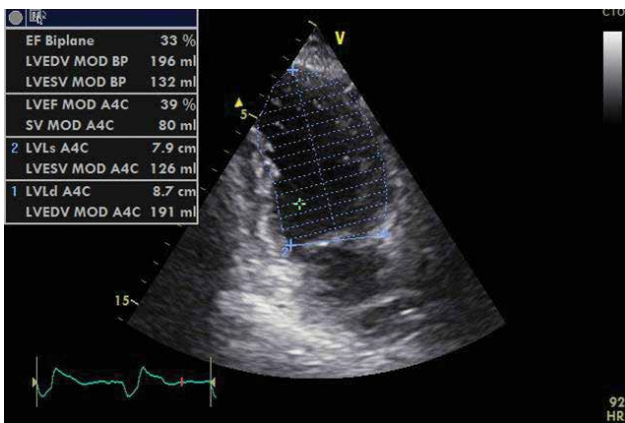
**Εικόνα 1.**

αυξημένο καρδιοθωρακικό δείκτη, χωρίς παθολογικά ευρήματα από το πνευμονικό παρέγχυμα.

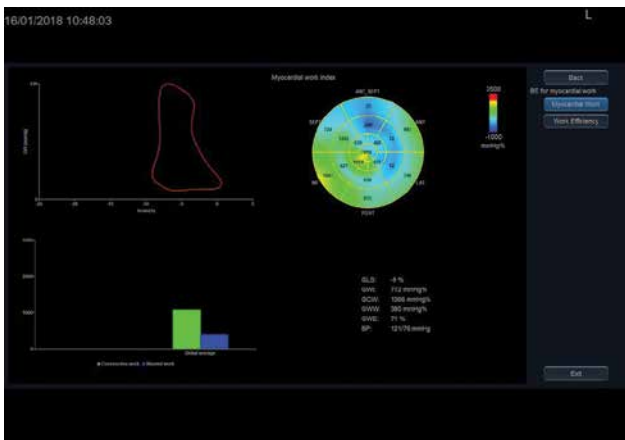
Από την ηχοκαρδιογραφία προέκυψε ότι η αριστερή κοιλία ήταν διατεταμένη και υποκινητική, (LV=62 mm-EF=35%, Εικόνες 2,3 και **βίντεο 1**) με εμφανή εικόνα δυσυγχρονισμού, ιδίως ταλάντωση της κορυφής



Εικόνα 2.



Εικόνα 3.



Εικόνα 4.

(apical rocking). Η συνολική επιμήκης παραμόρφωση ήταν σημαντικά επηρεασμένη (GLS=-9%), καθώς και το μυοκαρδιακό έργο (Εικόνα 4). Το μυοκαρδιακό έργο (MW) είναι ένας αναιμάκτος δείκτης λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, που προκύπτει από τις καμπύλες παραμόρφωσης (strain) και την αρτηριακή

πίεση και εκφράζεται σε mmHg %. Αρχικά, με το δισδιάστατο speckle tracking υπολογίζεται η συνολική επιμήκης παραμόρφωση (GLS) και εν συνεχεία με ένα πιεσόμετρο μετράται η πίεση στη βραχιόνια αρτηρία. Πρακτικά, το μυοκαρδιακό έργο ενσωματώνει την αρτηριακή πίεση, δηλ. το μεταφόρτιο στην εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας.

### Το μυοκαρδιακό έργο διακρίνεται:

- στο παραγωγικό (constructive work), δηλαδή το "ωφέλιμο" έργο που προκύπτει κατά τη βράχυνση στη διάρκεια της συστολής και κατά την επιμήκυνση στη διάρκεια της ισογκωτικής χάλασης.
- στο δαπανώμενο (wasted work), δηλαδή στο "σπαταλημένο" έργο που χάνεται κατά την επιμήκυνση στη διάρκεια της συστολής και κατά τη βράχυνση στη διάρκεια της ισογκωτικής χάλασης και ουσιαστικά αντιπροσωπεύει απώλεια ενέργειας.

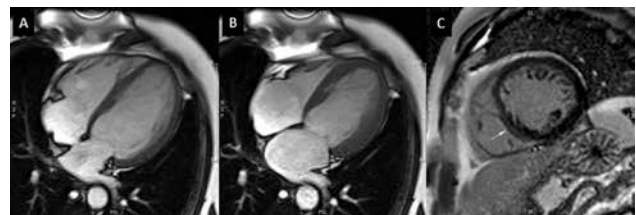
### Η μυοκαρδιακή απόδοση (myocardial efficiency-GME) ορίζεται ως το πηλίκο:

παραγωγικό έργο/ παραγωγικό +δαπανώμενο έργο και εκφράζεται σε %.

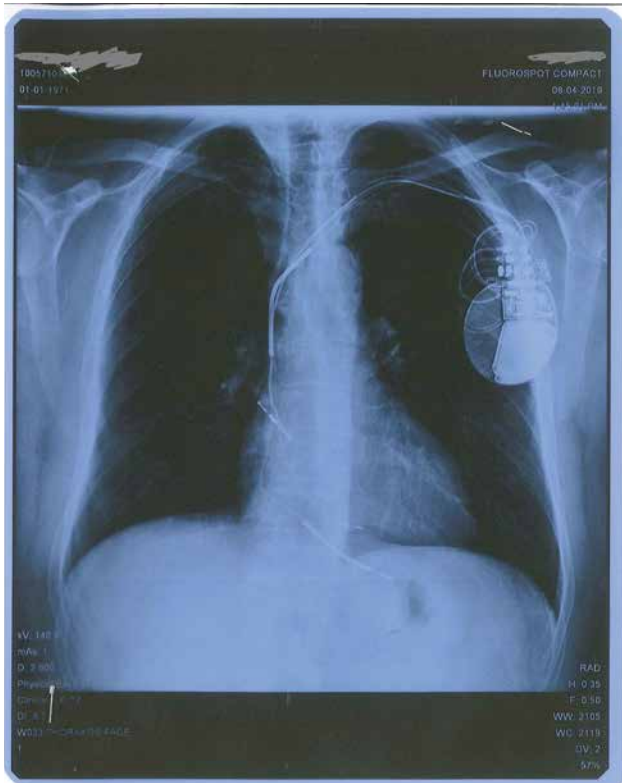
Γίνεται αντιληπτό, ότι το δαπανώμενο έργο μειώνει την απόδοση της αριστερής κοιλίας, καθώς προσθέτει επιπλέον μηχανικό φορτίο στο μυοκάρδιο.

Αρχικά, στον ασθενή, το συνολικό μυοκαρδιακό έργο ήταν  $GW=712$  mmHg%, το συνολικό παραγωγικό έργο ήταν  $GCW=1066$  mmHg%, το συνολικό δαπανώμενο έργο  $GW=380$  mmHg%, ενώ η μυοκαρδιακή απόδοση ήταν  $GME=71\%$ .

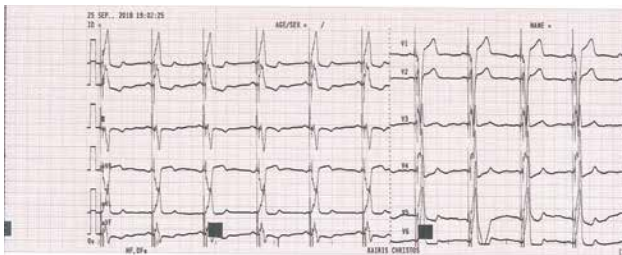
Η στεφανιογραφία ήταν φυσιολογική, ενώ η μαγνητική τομογραφία καρδιάς επιβεβαίωσε τα υπερηχογραφικά ευρήματα ( $EF=35\%$ ). Στις καθυστερημένες λήψεις μετά από χορήγηση γαδολινίου (LGE) υπήρχε μικρή εστία ίνωσης στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα (Εικόνα 5).



Εικόνα 5.

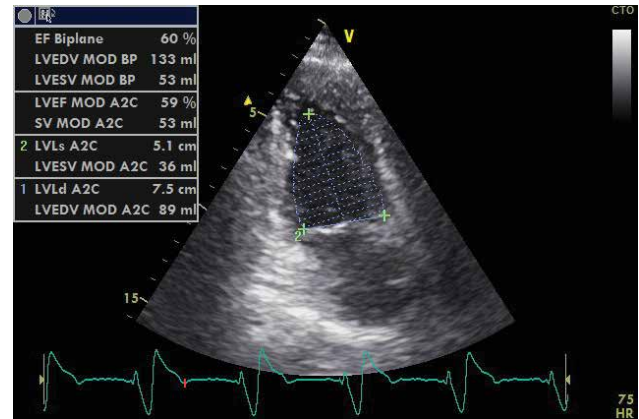


Εικόνα 6.

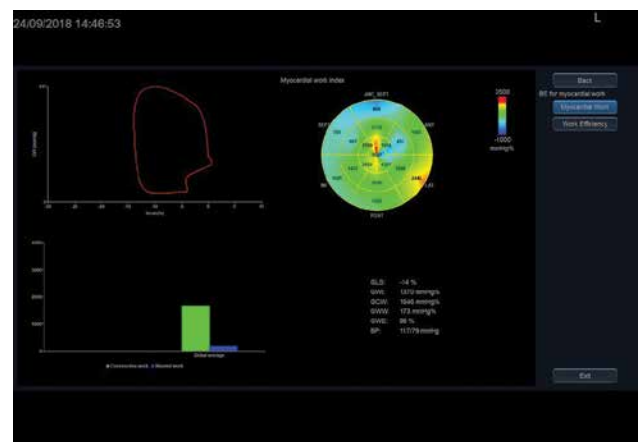


Εικόνα 7.

Ο ασθενής ετέθη σε αγωγή αρχικά με περινδροπρίλη-μπισοπρολόλη και στη συνέχεια προστέθηκαν η επλερενόνη και η ιβαβραδίνη, χωρίς ουσιαστική βελτίωση. Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC -2016) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με  $EF \leq 35\%$ , σε φλεβοκομβικό ρυθμό και αποκλεισμό αριστερού σκέλους ενδείκνυται η θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (CRT), όταν ο ασθενής παραμένει συμπτωματικός παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή (ένδειξη Ι). Δεδομένου του νεαρού της ηλικίας αλλά και της παρουσίας ριπής μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας στο Holter, αποφασίστηκε η εμφύτευση και απινιδωτή (CRT -D).



Εικόνα 8.



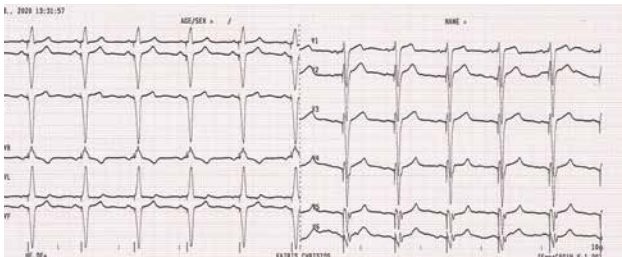
Εικόνα 9.

Λόγω αδυναμίας προώθησης του καλωδίου της αριστερής κοιλίας διαμέσου του στεφανιαίου κόλπου δεν κατέστη εφικτή η αμφικοιλιακή βηματοδότηση (BiVP). Ως εναλλακτική λύση εφαρμόστηκε η βηματοδότηση μέσω του δεματίου του His (non selective His Bundle Pacing-**Εικόνα 6**). Ο ασθενής παρουσίασε εντυπωσιακή βελτίωση:  $EF=60\%$ ,  $LV=52$  mm,  $GLS=-14\%$ ,  $GWI=1370$  mmHg%,  $GCV=1646$  mmHg%,  $GME=88\%$  (Εικόνες 7,8,9-**βίντεο 2**).

Την επόμενη χρονιά, υπήρξε μετατόπιση του καλωδίου του βηματοδότη, γεγονός που είχε ως συνέπεια την απορρυθμισμό του ασθενή ( $EF=35\%$ ) και την κινητοποίηση του απινιδωτή λόγω κοιλιακής ταχυκαρδίας. Αποφασίστηκε να γίνει μία νέα προσπάθεια εμφύτευσης αμφικοιλιακού βηματοδότη (BiVP), που τελικά στέφθηκε από απόλυτη επιτυχία:  $EF=60\%$ ,  $LV=48$  mm,  $GLS=-15\%$ . (Εικόνες 10,11,12-**βίντεο 3**). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι δείκτες του μυοκαρδιακού έργου, που ήταν σαφώς



Εικόνα 10.

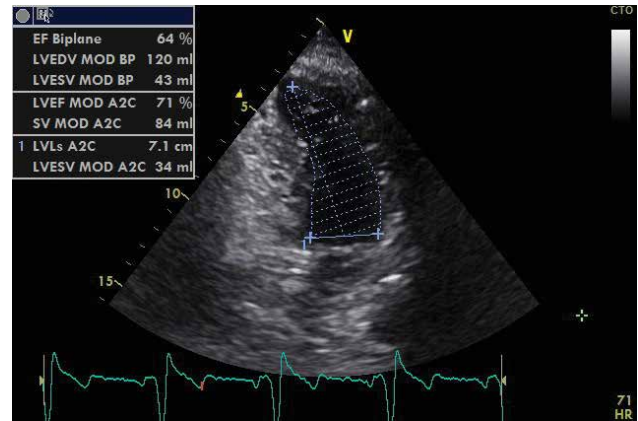


Εικόνα 11.

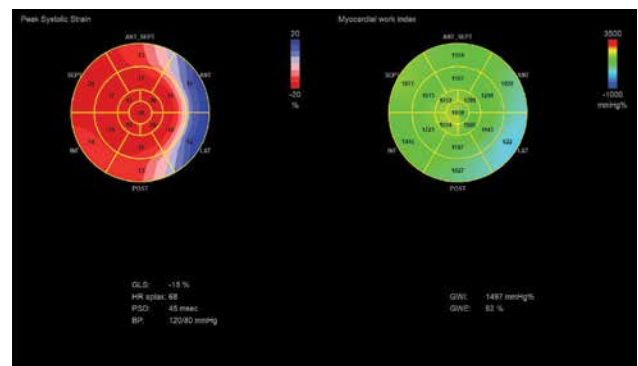
πιο βελτιωμένοι σε σχέση με τη βηματοδότηση από το δεμάτιο του His:  $GW=1500 \text{ mmHg\%}$ ,  $GCW=1800 \text{ mmHg\%}$ ,  $GME=92\%$  (Εικόνα 13).

Η υπερθετική ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού (super-responder) είναι κομβικής σημασίας και συνηγορεί υπέρ μιας καινούργιας μυοκαρδιοπάθειας, τη μυοκαρδιοπάθεια επαγόμενη από αποκλεισμό αριστερού σκέλους (LBBB-induced cardiomyopathy). Περιγράφηκε το 2013 και βασίζεται σε μία αναδρομική μελέτη τριετούς παρακολούθησης 375 ασθενών<sup>(1)</sup>. Αρχικά προτάθηκαν τα ακόλουθα διαγνωστικά κριτήρια:

- ΗΚΓ: φλεβοκομβικός ρυθμός και τυπικό LBBB για χρονικό διάστημα άνω των 5 ετών



Εικόνα 12.



Εικόνα 13.

- διατηρημένο κλάσμα εξώθησης ( $EF > 50\%$ ) στην πρώτη επίσκεψη του ασθενούς
- προοδευτική επιδείνωση με  $EF < 40\%$  και εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας
- συνύπαρξη μηχανικού δυσσυγχρονισμού (ηχοκαρδιογραφία)
- ιδιοπαθής αιτιολογία της μυοκαρδιοπάθειας (απουσία στεφανιαίας νόσου)
- υπερθετική ανταπόκριση στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού με  $EF > 45\%$  και βελτίωση της κλάσης κατά NYHA σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 12 μηνών

Στις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες (AHA 2016) γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στην παρουσία αριστερού σκελικού αποκλεισμού και στην ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας καρδιακού επανασυγχρονισμού<sup>(2)</sup>. Αντίθετα, στις ευρωπαϊκές οδηγίες (ESC 2016) δεν γίνεται ιδιαίτερη μνεία, ούτε η νόσος διαχωρίζεται από την κλασική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια<sup>(3,4)</sup>.

Το 2016, οι Wang και συν<sup>(5)</sup> δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μίας άλλης αναδρομικής μελέτης

(NEOLITH) 107 ασθενών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, μη ισχαιμικής αιτιολογίας (NICM), EF<35% και είχαν είτε LBBB είτε στενό QRS. Αποδείχθηκε ότι:

- η βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή διάρκειας 3 μηνών δεν ωφέλησε όσους είχαν LBBB
- CRT είχε ευνοϊκή επίδραση στην πλειονότητα των ασθενών με LBBB
- η συντηρητική φαρμακευτική αγωγή αποδείχθηκε χρήσιμη για όσους είχαν στενό QRS.

Αντίστοιχα, στη μελέτη NEOLITH II<sup>(6)</sup> οι ίδιοι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι η πρώιμη εμφύτευση CRT εντός 9 μηνών από τη διάγνωση LBBB-induced cardiomyopathy είχε μεγαλύτερη πιθανότητα για ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και EF>35%.

Επομένως, διαφαίνεται ότι καθοριστικής σημασίας είναι η έγκαιρη διάγνωση αλλά και η έγκαιρη εμφύτευση CRT.

Πρόσφατα (2020), οι Zegard και συν<sup>(7)</sup> μελέτησαν 193 ασθενείς με "ιδιοπαθές" LBBB με μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) και βρήκαν ότι όσοι είχαν μυοκαρδιακή ίνωση και EF<50% είχαν τη χειρότερη πρόγνωση. Επομένως, η CMR προσδίδει πολύτιμες πληροφορίες, καθώς σχετίζεται τόσο με τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα όσο και με την ολική θνητότητα.

Επίσης, το 2020, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης των Morina-Vazquez και συν<sup>(8)</sup>, που περιέλαβε 48 ασθενείς με LBBB και ένδειξη για CRT. Η βηματοδότηση από το δεμάτιο του His επιτεύχθηκε τελικά στους 36 ασθενείς και στον πρώτο μήνα παρακολούθησης σχετίστηκε με βελτίωση τόσο του EF αλλά και του μηχανικού δυσσυγχρονισμού, καθώς η χρονική υστέρηση ανάμεσα στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα και το οπίσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας μειώθηκε από 138 msec στα 41 msec.

Η βηματοδότηση από το δεμάτιο του His (HBP) μιμείται τη φυσιολογική διέγερση της καρδιάς, καθώς αξιοποιείται το γηγενές ερεθισματοαγωγό σύστημα του ασθενούς. Θεωρείται ως μία εναλλακτική θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, ειδικά όταν δεν είναι τεχνικά εφικτή η προσπέλαση του στεφανιαίου κόλπου. Η απουσία ουλής προδικάζει ευνοϊκή ανταπόκριση στη βηματοδότηση HBP. Ωστόσο, καθοριστικής σημασίας κρίνεται η πιθανή μετατόπιση του βηματοδοτικού ηλεκτροδίου, που

παρουσιάστηκε και στον προαναφερθέντα ασθενή.

Επισημαίνεται ότι υπάρχουν δύο τύποι HBP βηματοδότησης:

- η επιλεκτική βηματοδότηση (S-HBP), που επιτυγχάνεται με τη σύλληψη μονάχα του αριστερού σκέλους του δεματίου του His (LBB), χωρίς να συμμετέχει το γεινιάζον μυοκάρδιο.
- μη επιλεκτική βηματοδότηση (NS-HBP), όπου εκτός από το LBB συμμετέχει και ο μυοκαρδιακός ιστός του περιβάλλοντος μεσοκοιλιακού διαφράγματος.

Στη μελέτη His-Sync<sup>(9)</sup> συγκρίθηκε η HBP με την BiVP. Βρέθηκε ότι η HBP προκαλεί μεγαλύτερη μείωση του εύρους του διαστήματος QRS και αυξάνει περισσότερο τη συστολική αρτηριακή πίεση. Όμως και οι δυο θεραπείες CRT αυξάνουν το κλάσμα εξώθησης εξίσου.

Παρομοίως, στη μελέτη των Arnold και συν<sup>(10)</sup>, που αφορούσε σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και LBBB, η HBP υπερερούσε έναντι της BiVP τόσο ως προς την αύξηση της αρτηριακής πίεσης όσο και ως προς τη βελτίωση του μηχανικού δυσσυγχρονισμού, καθώς μειώθηκε τόσο ο χρόνος ενεργοποίησης της αριστερής κοιλίας (LV activation time) όσο και ο δείκτης δυσσυγχρονισμού (dyssynchrony index).

Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (EHRA 2021), η βηματοδότηση από το δεμάτιο του His συστήνεται ως μία εναλλακτική θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού, όταν η εμφύτευση του ηλεκτροδίου στο στεφανιαίο κόλπο είναι ανεπιτυχής<sup>(11)</sup> (ένδειξη IIa).

Η μελέτη του μηχανικού δυσσυγχρονισμού με τη χρήση της Doppler ηχοκαρδιογραφίας και της παραμόρφωσης (strain, strain rate) έδωσε απογοητευτικά αποτελέσματα στη μελέτη PROSPECT, το 2008, και οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν μόνο ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια (μορφολογία LBBB ή εύρος QRS >150msec). Πρόσφατα η ηχοκαρδιογραφία επανήλθε στην ταυτοποίηση των ασθενών που θα έχουν ευνοϊκή απάντηση στη θεραπεία CRT μέσω του μυοκαρδιακού έργου. Πρώιμες μελέτες συγκλείουν υπέρ της προγνωστικής αξίας του συνολικού παραγωγικού έργου: GCW >1057 mmHg% σχετιζόνταν με ευνοϊκή απάντηση στη CRT<sup>(12)</sup>.

Νεότερες μελέτες επικεντρώνονται στο τμηματικό μυοκαρδιακό έργο του μεσοκοιλιακού διαφράγματος

και του πλαγίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Το μεσοκοιλιακό διάφραγμα σε ασθενείς με LBBB παράγει αρνητικό έργο, εν αντιθέσει με το πλάγιο τοίχωμα που προσπαθεί να αντιρροπήσει και κατά συνέπεια συσπάται υπέρμετρα με παραγωγή θετικού μυοκαρδιακού έργου. Διαφορά μυοκαρδιακού έργου ανάμεσα στα δύο τμήματα άνω των 860 mmHg% σε συνδυασμό με βιωσιμότητα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, δηλαδή απουσία ουλής στη CMR, σχετίζεται με ευνοϊκή απάντηση στη θεραπεία CRT με ευαισθησία 86% και ειδικότητα 84%<sup>(13,14)</sup>.

Ολοκληρώνοντας, η μυοκαρδιοπάθεια επαγόμενη από αποκλεισμό αριστερού σκέλους είναι μία νέα νοσολογική οντότητα, που χαρακτηρίζεται

από διάταση της αριστερής κοιλίας και έκπτωση της συσταλτικότητας, μη ισχαιμικής αιτιολογίας. Η απουσία ουλής στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό δείκτη στη θεραπεία καρδιακού επανασυγχρονισμού. Το μυοκαρδιακό έργο, ένας νέος υπερηχογραφικός δείκτης που προκύπτει από τη μελέτη παραμόρφωσης και την αρτηριακή πίεση, φαίνεται να συμβάλει στην ταυτοποίηση των ασθενών που θα απαντήσουν θετικά στο CRT. Τα πρώτα δεδομένα συγκλίνουν, ότι οι ασθενείς ωφελούνται από την πρώιμη εμφύτευση CRT. Αναμένονται τα αποτελέσματα μεγαλύτερων κλινικών μελετών, προκειμένου να το πιστοποιήσουν. ■

## ► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Vaillant C, Martins RP, Donal E, Leclercq C, Thebault C, et al. (2013) Resolution of left bundle branch block-induced cardiomyopathy by cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 61: 1089-1095.
- Bozkurt B, Colvin M, Cook J, Cooper LT, Deswal A, et al. (2016) Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*.134: e579-e646.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* .18: 891-975.
- 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. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 23, 14 June 2016, Pages 1850–1858.
- Wang NC, Singh M, Adelstein EC, Jain SK, Mendenhall GS, et al. (2016) New-onset left bundle branch block-associated idiopathic nonischemic cardiomyopathy and left ventricular ejection fraction response to guideline-directed therapies: The NEOLITH study. *Heart Rhythm* 13: 933-942.
- Wang NC, Li JZ, Adelstein EC, Althouse AD, Sharbaugh MS, et al. (2018) New-onset left bundle branch block-associated idiopathic nonischemic cardiomyopathy and time from diagnosis to cardiac resynchronization therapy: The NEOLITH II study. *Pacing Clin Electrophysiol*.41:143-154.
- Zegard et al: Prognosis of incidental left bundle branch block. *Europace*, 2020 EP Europace, Volume 22, Issue 6, June 2020, Pages 956–963.
- Moriña-Vázquez et al: Early improvement of left ventricular ejection fraction by cardiac resynchronization through His Bundle Pacing in patients with heart failure. *Europace*, Volume 22, Issue 1, January 2020, Pages 125–132.
- Gaurav A. Upadhyay et al: His Corrective Pacing or Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization in Heart Failure (His-SYNC Investigators). *JACC*, July 2019. DOI:10.1016/j.jacc.2019.04.026.
- Ahran D. Arnold et al: His Resynchronization Versus Biventricular Pacing in Patient With Heart Failure and Left Bundle Branch Block. *JACC*, December 2018 ,pages 3112-22.
- 2021 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Congress EHRA 2021.
- Galli et al: Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 19, Issue 9, September 2018, Pages 1010–1018.
- Aalen, Donal et al: Imaging predictors of response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular work asymmetry by echocardiography and septal viability by cardiac magnetic resonance. *European Heart Journal* (2020) 41, 3813–3823.
- Duchenne, Aalen, Pagourelis, Donal, Smiseth, Voigt et al: Acute redistribution of regional left ventricular work by cardiac resynchronization therapy determines long-term remodelling. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* (2020) 21, 619–628

