

- Bacteria Isolated from Otitis Media with Effusion in Children, Shiraz, Iran. *Iran J Med Sci* 2011;36 (4):273–80.
49. Šprem N, Pegan B, Glunčić I. Otolologija. Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M i sur. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004, str. 32–47.
  50. Šprem N. Otolologija. Krajina Z i sur. Dječja otorinolaringologija. Zagreb: Školska knjiga; 1998, str. 122–158.
  51. Y Woo-Lee, Y Chung, SK Juhn, Y Kim, J Lin. Activation of The Transforming Growth Factor – Beta Pathway in Bacterial Otitis Media. *Ann OtolRhinol Laryngol* 2011;120(3):204–2.
  52. Thomas JP, Berner R, Zahner T, Dazert S. Acute Otitis Media – a Structured Approach. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014;111(9):151–60.
  53. Francetić I. Temeljni antimikrobni lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija respiratornog sustava. *Medicus* 2005;14:39–43.
  54. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T i sur. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2013;131:e964–999.
  55. Radonić M, Betica-Radić Lj. Suvremeno liječenje infekcija gornjih dišnih puteva u djece. *Paediatr Croat* 2007;51Suppl 1:9–15.
  56. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell AA. Management of Acute Otitis Media by Primary Care Physicians:Trends since the Release of the 2004 American Academy of Pediatrics/American Academy of Family Physicians Clinical Practice Guideline. *Pediatrics* 2007;120(2):281–7.
  57. Cherpillod J. Acute otitis media in children. *Int J Gen Med* 2011;4:421–3.
  58. Bezakova N, Damoiseaux RAMJ, Hoes AW, Schilder A GM, Rovers MM. Recurrence up to 3.5 years after antibiotic treatment of acute otitis media in very young Dutch children: survey of trial participants. *BMJ* 2009;339:b2525.
  59. Smith L, Ewings P, Smith C, Thompson M, Harnden A, Mant D. Ear discharge in children presenting with acute otitis media: observational study from UK General Practice. *Br J Gen Pract* 2010 1;60(571):101–5.
  60. Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE i sur. Treatment of Acute Otitis Media in Children under 2 Years of Age. *N Engl J Med* 2011 13;364(2):105–15.
  61. Leach AJ, Morris PS, Mathews JD. Compared to Placebo, long-term antibiotics resolve otitis media with effusion (OME) and prevent acute otitis media with perforation (AOMwIP) in a high risk population: A randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2008;8:23.
  62. Parra A, Ponte C, Cenfor C, Martinez-Marin C, Soriano F. Effect of Antibiotic Treatment Delay on Therapeutic Outcome of Experimental Acute Otitis Media Caused by Streptococcus pneumoniae Strains with Different Susceptibilities to Amoxicillin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(3):860–6.
  63. Vukelić D. Liječenje upale srednjeg uha azitromicinom kod djece. *Medicus* 2005;14:147–50.
  64. Gehanno P, Nguyen L, Barry B i sur. Eradication by Ceftriaxone of Streptococcus pneumoniae Isolates with Increased Resistance to Penicillin in Cases of Acute Otitis Media. *Antimicrob Agents and Chemother* 1999;43(6):16–20.
  65. Cenfor C, Ponte C, Parra A i sur. In vivo Efficacies of Amoxicillin and Cefuroxime against Penicillin-Resistant Streptococcus pneumoniae in a Gerbil Model of Acute Otitis Media. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(6):1361–4.
  66. Dagan R, Leibovitz E, Fliss DM i sur. Bacteriologic Efficacies of Oral Azithromycin and Oral Cefaclor in Treatment of Acute Otitis Media in Infants and Young Children. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(1):43–50.
  67. Haggard M. Poor adherence to antibiotic prescribing guidelines in acute otitis media – obstacles, implications and possible solutions. *Eur J Pediatr* 2011;170:323–32.
  68. Scaglione F, Caronzolo D, Pintucci JP, Frascini F. Measurement of Cefaclor and Amoxicillin-Clavulanic Acid Levels in Middle-Ear Fluid in Patients with Acute Otitis Media. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(9):2987–9.
  69. Tambić Andrašević A. Kliničko značenje rezistencije uzročnika akutnih respiratornih infekcija. *Medicus* 2005;14:33–7.
  70. Tambić Andrašević A, Tambić T, Katalinić-Janković V, Payerl-Pal M, Bukovski S, Šoprek S. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2013. g. Zagreb. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; 2014, str. 28–30; 41.
  71. Dagan R, Barkai G, Givon-Lavi N. Seasonality of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* That Causes Acute Otitis Media: A Clue for an Antibiotic Restriction policy? *J Infect Disease* 2008;197(8):1094–102.
  72. Xu Q, Pichichero ME, Casey JR, Zeng M. Novel Type of Streptococcus pneumoniae Causing Multidrug-Resistant Acute Otitis Media in Children. *Emerg Infect Dis* 2009;15(4):547–51.

## NEKOMPAKTNA LIJEVA KLIJETKA

### LEFT VENTRICULAR NON-COMPACTION

IVO BOŽIĆ, ZRINKA JURISIĆ, DOROTEA BOŽIĆ, VEDRAN CAREVIĆ,  
TONČI BATINIĆ, DAMIR FABIJANIĆ\*

**Deskriptori:** Nekompaktna lijeva klijetka – genetika, dijagnoza, ultrasonografija, komplikacije, liječenje; Ehokardiografija – metode; Srčane klijetke – ultrasonografija

**Sažetak.** Nekompaktna lijeva klijetka (NLK) rijetka je kardiomiopatija, koja se danas znatno češće otkriva u kliničkoj praksi zahvaljujući suvremenoj ultrazvučnoj dijagnostici. Bolest je uzrokovana zastojem normalne embrionalne pretvorbe endomiokarda iz mreže isprepletenih mišićnih vlakana u zreli kompaktni miokard. Morfološki se manifestira jedinstvenom dvoslojnom strukturom miokarda, koju čine unutarnji hipertrofični nekompaktni i subepikardijalni tanki kompaktni sloj, najčešće u inferiolateralnim i apikalnim segmentima lijeve klijetke. Unutarnji sloj tvori isprepletenu masu mišićnih niti i trabekula s protočnim intertrabekularnim recessusima. Dijagnosticira se u infantilnom i adultnom obliku, koji se javljaju sporadično ili u obitelji, spolno vezano, odnosno autosomno dominantno. Prepoznavanje ove bolesti bitno je zbog visokog pobola i smrtnosti uzrokovanih progresivnim zatajivanjem srca, tromboembolijskim incidentima i malignim aritmijama. Ehokardiografija je metoda izbora u dijagnozi i praćenju bolesnika s NLK. U radu su sažeti najnoviji literaturni podatci o patogenezi, dijagnostičkim postupcima i liječenju ove bolesti.

\* Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (Ivo Božić, dr. med.; Zrinka Jurišić, dr. med.; Vedran Carević, dr. med.; prof. dr. sc. Damir Fabijanić, dr. med.), Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (Dorothea Božić, dr. med.), Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split (Tonči Batinić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Fabijanić, Zavod za bolesti srca i krvnih žila, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: damir.fabijanic@st.t-com.hr

Primljeno 30. prosinca 2014., prihvaćeno 28. kolovoza 2015.

**Descriptors:** Isolated noncompaction of the ventricular myocardium – genetics, diagnosis, ultrasonography, complications, therapy; Echocardiography – methods; Heart ventricles – ultrasonography

**Summary.** Left ventricular non-compaction (LVNC) is a rare cardiomyopathy, which is today, due to modern ultrasound technology more frequently detected in clinical practice. It is caused by the failure of normal embryonic development of the myocardium from loosely arranged muscle fibers to the mature compacted form of myocardium. Morphologic presentation consists of unique two-layered structure, a thick noncompacted endocardial and a thin compact epicardial layer, in infero-lateral and apical segments. The endocardial layer contains loosely arranged muscle fibers, prominent trabeculations and deep perfused intertrabecular recesses. It could be diagnosed both as an infantile or adult type, appearing sporadically or among families where it is transferred x-linked or autosomal dominant. The recognition of the disease is mandatory because of its high mortality and morbidity due to the progressive heart failure, thromboembolic events and lethal arrhythmias. Echocardiography is the procedure of choice to confirm the diagnosis and in the follow-up of patients with LVNC. A literature review about LVNC pathogenesis, diagnosis, and treatment was discussed.

Liječ Vjesn 2015;137:318–325

Nekompaktna lijeva klijetka (NLK) rijetka je kardiomiopatija, čiji su prvi prikaz dali Engberding i Bender 1984. godine,<sup>1</sup> a prvu seriju bolesnika, morfološke karakteristike, ehokardiografske kriterije za dijagnozu i sadašnji naziv iznijeli su Chin i suradnici 1990. godine.<sup>2</sup> Izostanak remodeliranja trabekula u kompaktni sloj miokarda tijekom embriogeneze najbolje označava termin nekompaktna, za sada dijagnostički primjenjiv samo za lijevu klijetku (LK), premda je u više od 50% bolesnika s NLK zahvaćena i desna klijetka. Može biti izolirana ili udružena s drugim prirodnim srčanim greškama kao što su atrijski i ventrikularni septalni defekt, koarktacija aorte, stenozna plućna arterija, anomalni utok gornje šuplje vene, hipoplastična LK ili može biti pridružena nekim neuromuskularnim bolestima.<sup>3</sup> Kliničko značenje NLK sadržano je u njezinu progresivnom tijeku, nerijetko praćenom tromboembolizmom, kompleksnim poremećajima ritma i/ili aritmogenom srčanom smrću te kongestivnim popuštanjem srca, često refraktornim na standardno liječenje. U ovom pregledu iznosimo trenutna stajališta o etiopatogenezi, kliničkim manifestacijama, dijagnostičkim postupcima i liječenju bolesnika s NLK.

### Etiologija i patogeneza

Prema *American Heart Association*, NLK je 2006. godine klasificirana kao primarna kongenitalna kardiomiopatija s obzirom na to da dijeli morfološke osobine mnogih fenotipski različitih kardiomiopatija, dok je *European Society of Cardiology* svrstava u neklasificiranu skupinu.<sup>4</sup> Dijeli se u infantilni i adultni oblik, a pojavnost je sporadična ili se javlja u više članova iste obitelji. U djece se nasljedni oblik bolesti nalazi u oko 50%, a u odraslih u oko 18% bolesnika, dok je u preostalih bolesnika NLK izniman.<sup>2,5</sup> Genska etiologija izrazito je heterogena, osobito u sporadičnim slučajevima bolesti, što NLK ne razlikuje od drugih oblika nasljednih kardiomiopatija. Zbog navedenoga brojni autori taj oblik klasificiraju kao kompleksni fenotip idiopatske dilatatorske kardiomiopatije.<sup>6</sup> Infantilni oblik bolesti nasljeđuje se spolno recesivno, stoga su redovito zahvaćena muška novorođenčad. Posljedica je mutacije gena TAZ (G4,5) na lokusu Xq28 koji kodira protein tafazin. Mutacije navedenoga gena početno su bile povezivane s Barthovim sindromom, miotubularnom miopatijom i drugim neuromuskularnim bolestima, a naknadnim otkrivanjem novih mutacija (alelne varijante) ovoga gena one su dovedene u vezu sa širokim spektrom teških neonatalnih, X-vezanih kardiomiopatija, među kojima su i dilatatorska kardiomiopatija i NLK.<sup>7</sup> Primjerice, u studiji u kojoj je sudjelovalo 96 bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom, 28% ih je imalo ispunjene kriterije za NLK.<sup>8</sup>

Nasuprot juvenilnom obliku u većine odraslih bolesnika NLK je naslijeđeno autosomno dominantno, a do danas je utvrđeno nekoliko genskih mutacija.<sup>9</sup> Osim na genu koji kodira tafazin otkrivene su na genima koji kodiraju vežući protein 3 LIM domene (ZASP/LDB3),  $\alpha$ -distrobrevin (DTNA) i lamin A/C (LMNA). Najčešće su mutacije koje pogađaju gene za proteine sarkomere: teški lanac beta-miozina (MYH7), troponin T (TNNT2), protein C koji veže miozin (MYBPC3) i  $\alpha$ -srčani aktin (ACTC).<sup>10</sup>

Pojedinci koji nose identične mutacije sarkomernih gena pokazuju fenotipski spektar koji seže od asimptomatskih slučajeva do teške kliničke slike i rane smrti. Varijacije u ekspresiji gena mogle bi dati uvid u razlike u težini bolesti te prikazati povezanost NLK s dilatatorskom i hipertrofijskom kardiomiopatijom u kojih su također otkrivene mutacije sarkomernih gena.<sup>11,12</sup>

U razvoju srca sudjeluje niz precizno reguliranih molekularnih i embrionalnih događaja. Od 5. do 8. tjedna normalnog embrionalnog razvoja stijenka miokarda formira se od dva sloja, unutarnjega trabekularnog kojemu endokard čini staničnu bazu i subepikardijalno kompaktno sloja. Endomiokard čini šupljikavi trabekularni sloj nalik spužvi koji ispunjava dio kavuma, dok su rubno smještene prominentne trabekule stijenke s dubokim intertrabekularnim recesusima koji sežu do kompaktnog sloja. U ovom stupnju razvoja trabekulacija miokarda je nužna, jer do formiranja koronarne cirkulacije ona omogućava adekvatnu oksigenaciju rastuće mase miokarda iz šupljine klijetke.<sup>13</sup> Proces trabekulacije zbiva se interakcijom endokarda i miokarda pod utjecajem različitih humoralnih čimbenika kao što su neuroregulin, serotonin, angiopoetin 1 i čimbenik rasta vaskularnog endotela.<sup>14,15</sup> Tijekom 12.–18. tjedna fetalnog razvoja miokard postupno postaje kompaktna, a intertrabekularni recesusi pretvaraju se u kapilare ili potpuno nestaju.<sup>16</sup> Proces kompaktacije zbiva se od epikarda prema endokardu i od baze prema apeksu, uz istodobni razvoj koronarne cirkulacije, a ranije se dovršava u LK.

Na temelju iznesene, općeprihvaćene razvojne teorije prihvaćena je i ideja o NLK kao intrauterinom poremećaju morfogeneze endomiokarda uzrokovanom izostankom kompaktacije, resorpcije i remodeliranja miofibrila i trabekula u stijenkul LK. Prisutna su i drugačija mišljenja prema kojima je nastajanje trabekula ponajprije posljedica narušenih kompenzatornih mehanizama miokarda, zbog čega u zamjenu za etiopatogenetski utemeljen naziv nekompaktnost predlažu morfološki utemeljen naziv hipertrabekulacija.<sup>17</sup>

### Disfunkcija lijeve klijetke

Prema nekim autorima, u nastanku disfunkcije te u aritmogenezi LK sudjeluje subendokardijalna mikrocirkulacija.

cijska hipoperfuzija, koja rezultira znatnom ishemijom subendokardijalnih slojeva miokarda, pa i u slučaju potpuno intaktnih epikardijalnih *koronarnih arterija*.<sup>2,18,19</sup> Posljedica navedene ishemije jesu mikroskopske nekroze subendokardijalnih slojeva miokarda, kao i miokarda u intertrabekularnim recessusima.<sup>18</sup> Uzroci navedenom mogu biti izometrijska kontrakcija endotela i miokarda u dubokim intertrabekularnim recessusima, nedostatan rast koronarne kapilarne mreže u povećanoj masi miokarda, kompresija intramuralne žilne mreže u hipertrofičnome miokardu ili njihova kombinacija.<sup>18</sup> Poremećaj subendokardijalne perfuzije u NLK potvrđen je magnetskom rezonancijom srca (CMR; prema engl. *cardiac magnetic resonance*), dok su pozitronska emisijska tomografija (PET; prema engl. *positron emission tomography*) i scintigrafija talijem pokazale transmuralni poremećaj perfuzije koji korelira s područjem nekompaktnog miokarda.<sup>20</sup> Dakle, smatra se da sistolička disfunkcija nastaje kao posljedica neadekvatne prokrvljenosti i smanjene kontraktilnosti zahvaćenog miokarda te je dokazano da je veći udio nekompaktnog miokarda praćen smanjenom istinsom frakcijom LK.<sup>21</sup>

Pretpostavlja se da je dijastolička disfunkcija u NLK uzrokovana oštećenom relaksacijom i povećanom krutosti miokarda, što rezultira otežanim punjenjem LK. Navedeno je posljedica ishemijskih lezija zadebljalog endokarda, umjerene intersticijske fibroze, brojnih prominentnih trabekula i hipoplazije kapilarne mreže usprkos intaktnoj epikardijalnoj koronarnoj cirkulaciji.<sup>2,18,19,22</sup> Regionalni poremećaji kontraktilnosti zabilježeni su i u kompaktnim i nekompaktnim segmentima LK, što je podudarno s opažanjem o difuznom oštećenju mikrocirkulacije u NLK.<sup>5</sup> Ipak, valja naglasiti da se doplerski pokazatelji dijastoličke funkcije u bolesnika s NLK iskazuju u široku rasponu, od normalnih pokazatelja transmitalnog utoka (normalne dijastoličke funkcije), preko prolongirane relaksacije miokarda i pseudonormalizacije transmitalnog utoka do restriktivne *patofiziologije*.

Izuzev sistoličku i dijastoličku disfunkciju, nekompaktni miokard nosi i izražen aritmogeni potencijal. Naime, uz izostanak regresije nekompaktnog miokarda prisutan je i zastoj u procesu kompakcije fibroznog prstena u bolesnika s NLK, što omogućava postnatalno zaostajanje anatomske atrioventrikularne prenosnice koja rezultira antesistolijom, a u znatno manjem postotku i Wolf-Parkinson-Whiteovim (WPW) sindromom.<sup>23</sup> Zbog progresivne endomiokardijalne i intersticijske fibroze koja zahvaća provodni sustav srca učestale su smetnje interventrikularnog ili atrioventrikularnog provođenja. Zbog postupnosti fibrozirajućeg procesa disfunkcija sinusnog čvora, atrioventrikularni blokovi i blokovi grana Hisova snopa češće se opažaju u odrasloj populaciji.

### Dijagnostički postupci

Bolest nema patognomonične kliničke manifestacije pa se i dijagnoza NLK često previdi, a ehokardiografski nalaz nekompaktnog miokarda redovito se ne zabilježi ili se procijeni nebitnim.

Ritter je 1997. godine objavio da je prosječno vrijeme od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze NLK u odraslih bolesnika 3,5 godina. Iako do danas nema sličnih opažanja, pretpostavlja se da je to vrijeme znatno smanjeno i zbog veće dostupnosti ehokardiografije i zbog sve šireg prihvaćanja NLK kao posebnoga kliničkog entiteta.<sup>24</sup>

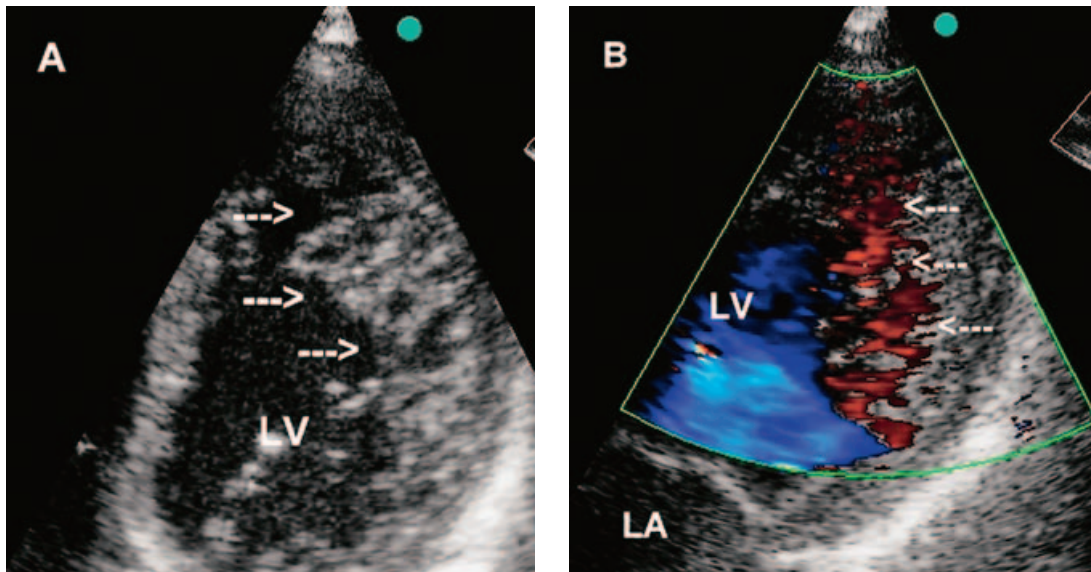
Temeljem dosadašnjih publikacija pretpostavlja se da je pojavnost NLK u odrasloj populaciji od 0,014% do 0,25%.<sup>5,24</sup> Ipak, pretpostavlja se velik broj lažno pozitivnih nalaza, u prvom redu kao posljedica nepreciznih dijagnostičkih kriterija, koje bi trebalo revidirati. Naime, nedavna studija koja je koristila dijagnostičke kriterije Jennija, China i Stöllberger, pokazala je da je samo 30% bolesnika zadovoljilo sva tri kriterija. Istodobno, 8% bolesnika u kontrolnoj skupini zadovoljilo je barem jedan dijagnostički kriterij za NLK (unatoč njezinu stvarnom nepostojanju), što

Tablica 1. *Dijagnostički kriteriji nekompaktne lijeve klijetke primjenom transtorakalne ehokardiografije i magnetske rezonancije srca*  
Table 1. *Criteria for diagnosis of left ventricular non-compaction cardiomyopathy using transthoracic echocardiography and cardiac magnetic resonance*

Autori / Authors	Chin i sur. Chin et al. (1990) <sup>2</sup>	Jenni i sur. Jenni et al. (1999) <sup>28</sup>	Stöllberger & Finsterer (2004) <sup>17</sup>	Paterick i sur. Paterick et al. (2012) <sup>29</sup>	<sup>1</sup> Petersen i sur. Petersen et al. (2005) <sup>33</sup> <sup>2</sup> Jacquier i sur. Jacquier et al. (2012) <sup>34</sup>
Kriteriji / Criteria	TTE	TTE	TTE	TTE	CMR
Prominentne trabekule i duboki intertrabekularni recessusi / Prominent trabeculations and deep intertrabecular recesses	+	+	*	+	+
Presjeci: 2 i 4 šupljine s apeksa, duga os s apeksa / Acquisition of images: apical two- and four-chambers, apical long-axis views	+		+	+	+
Presjeci: parasternalna i apikalna kratka os / Acquisition of images: parasternal and apical short-axis views	+	+		+	+
≥ 4 trabekule u jednom presjeku / ≥ 4 trabeculations in one imaging plane			+		
Dvoslojna struktura stijenke LK / Bilayered structure of the LV wall		+		+	+
Omjeri debljine stijenke, trabekula, recessusa / Ratio of wall thickness, trabeculations and recesses	X/Y < 0,5	NC/C ≥ 2		NC/C ≥ 2	<sup>ad 1</sup> NC/C ≥ 2,3
Endsistola / End-systole		+	+		
Enddijastola / End-diastole	+		+	+	+
Protočni recessusi komuniciraju s LK / Perfusion of the recesses from the LV cavity		+	+		
Trabekularna masa (% ukupnog miokarda LK) / Trabecular mass (% of LV mass)					<sup>ad 2</sup> > 20

+ – bitno prema kriterijima autora / important according to authors criteria; Y – ukupna debljina miokarda / total myocardial thickness; X – debljina miokarda na dnu recessusa / myocardial thickness at the bottom of recesses; NC – nekompaktni sloj / noncompacted layer; C – kompaktni sloj / compacted layer; \* – bez prominentnih trabekula i dubokih intertrabekularnih recessusa / without prominent trabeculations and deep intertrabecular recesses; LK – lijeva klijetka / left ventricle; TTE – transtorakalna ehokardiografija / transthoracic echocardiography; CMR – magnetska rezonancija srca / cardiac magnetic resonance.

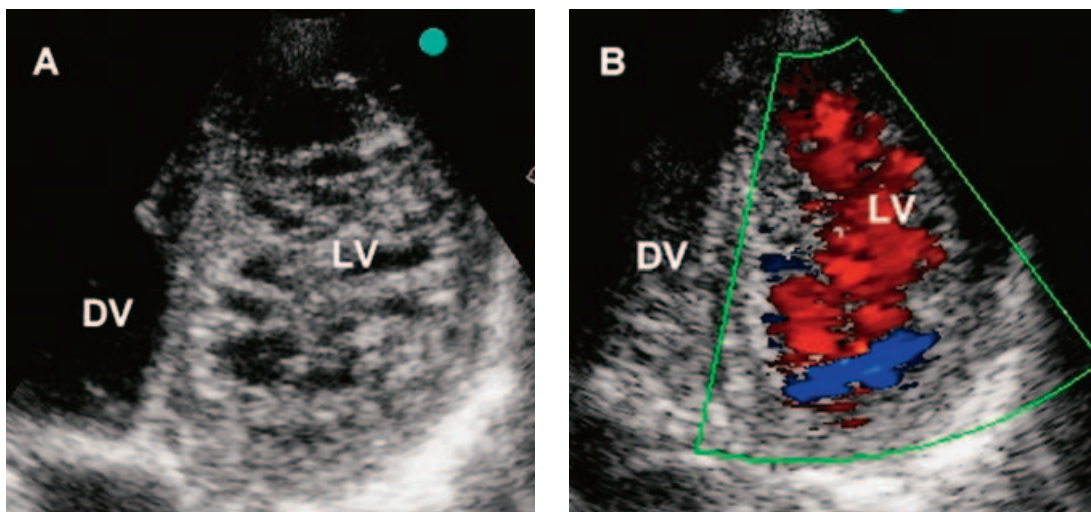




LV – lijeva klijetka / left ventricle; LA – lijeva pretklijetka / left atrium

Slika 1. Minimalni ehokardiografski kriteriji potrebni za dijagnozu nekompaktne lijeve klijetke uz izočnost pridruženih bolesti srca obuhvaćaju 2-slojnu strukturu stijenke lijeve klijetke s omjerom nekompaktnog i kompaktog sloja u sistoli  $> 2$ , dominantno izraženu u vršku i srednjim segmentima lateralne i inferiorne stijenke lijeve klijetke (A) i doplerski prikaz protoka krvi neposredno iz šupljine klijetke u duboke intertrabekularne recesuse koje tvore najmanje četiri prominentne trabekule (B).

Figure 1. Minimal echocardiographic criteria required for the diagnosis of left ventricular non-compaction cardiomyopathy in the absence of coexisting cardiac abnormalities include a 2-layered structure of the left ventricular wall, with the endsystolic ratio of non-compacted to compacted layer  $> 2$ , with predominant localization of this structure in the apical and mid-ventricular areas of lateral and inferior left ventricular walls (A); blood flow directly from the ventricular cavity into the deep intertrabecular recesses, with at least 4 prominent trabeculas, as assessed by Doppler echocardiography (B).



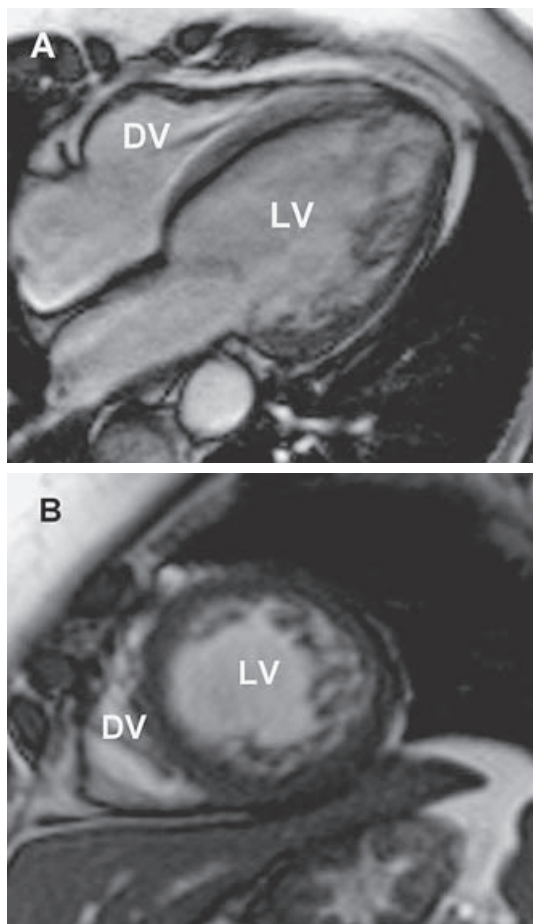
LV – lijeva klijetka / left ventricle; DV – desna klijetka / right ventricle

Slika 2. Parasternalni poprečni presjek distalnog segmenta lijeve klijetke pokazuje strukturu nalik pčelinjem saću tipičnu za nekompaktnu lijevu klijetku (A); prikaz obojenim doplerom pokazuje protočne intertrabekularne recesuse u obliku pčelinjeg saća (B).

Figure 2. Parasternal short axis view showed a honeycomb-like appearance typical for left ventricular non-compaction cardiomyopathy (A); the color Doppler study showed blood flow into the spaces between the trabeculations as perfused honeycomb-like appearance (B).

upućuje na preosjetljivost ultrazvučnih dijagnostičkih kriterija i sudslnu opasnost od hiperdijagnosticiranja ove bolesti.<sup>25</sup> U tom su nas slijedu Captur i suradnici podsjetili na početni dijagnostički entuzijazam povezan s prolapsom mitralnog zalistka, nazivajući NLK mogućim prolapsom mitralnog zalistka 21. stoljeća.<sup>26</sup>

U profesionalnih sportaša, koji se bave sportovima što rezultiraju velikim minutnim volumenom i predopterećenjem LK zapažena je povećana učestalost hipertrabekulacije miokarda, koja je zbog preosjetljivosti dosadašnjih dijagnostičkih kriterija svrstavana u NLK. U ovoj skupini sportaša postavljanje dijagnoze NLK potrebno je ograničiti



LV – lijeva klijetka / left ventricle; DV – desna klijetka / right ventricle

Slika 3. Dvoslojna struktura srednjeg i apikalnog segmenta stražnje stijenke lijeve klijetke prikazana magnetskom rezonancijom uz nalaz vrlo tankoga kompaktnog sloja debljine 3,5 mm i omjerom nekompaktnog i kompaktnog sloja koji iznosi 2,5 (A). Dvoslojna struktura iste lijeve klijetke prikazana u poprečnom presjeku, distalno od papilarnih mišića (B).

Figure 3. Cardiac magnetic resonance of longitudinal section of the heart, showing two-layer structure in the mid and apical left ventricular posterior wall with very thin apical compacted layer of 3.5 mm and non-compacted/compacted ratio greater than 2.5 (A). The short axis view of the same heart presenting two-layer structure apical to the papillary muscles (B).

na pojedince s oslabljenom sistoličkom funkcijom ili promjenama u repolarizaciji miokarda.<sup>27</sup>

Transtorakalna ehokardiografija (TTE) temeljna je metoda za dijagnozu NLK. Prve ehokardiografske kriterije NLK postavili su Chin i suradnici 1990. godine.<sup>2</sup> Prema njima, osnovna ehokardiografska karakteristika NLK je omjer ukupne debljine miokarda s trabekulom i debljine miokarda na dnu recesususa > 2. Skupine autora predvođene Jennijem i Oechslinom promovirale su 2000. godine kao ehokardiografski kriterij NLK segmentalnu dvoslojnu strukturu miokarda uz omjer nekompaktnog i kompaktnog sloja  $\geq 2$ , određen na kraju sistole u parasternalnoj kratkoj osi ili u prikazu četiriju šupljina s vrška.<sup>5,28</sup> Pritom su, kao bitan ehokardiografski parametar, istakli prikaz protoka u intertrabekularnim recesusima primjenom obojenog doplera. U radovima iz 2004. godine Stöllberger i Finsterer sugeriraju kriterij temeljen samo na broju i lokalizaciji trabekula.<sup>17</sup> Smatraju da je za ehokardiografsku definiciju NLK dostat-

no postojanje  $\geq 4$  trabekule smještene distalno od papilarnih mišića, a nebitnim drže dužinu trabekula, omjer nekompaktnog i kompaktnog sloja, kao i interval srčanog ciklusa (sistola/dijastola) u kojem je mjerenje izvršeno. Paterick i suradnici, za razliku od Jenni i suradnika, predlažu end-dijastolički omjer nekompaktnog i kompaktnog sloja  $\geq 2$ , pozivajući se na veću preciznost mjerenja kompaktnog i nekompaktnog sloja na kraju dijastole te neizbježan utjecaj kontrakcijskog zadebljanja kompaktnog miokarda, koje je znatno veće od zadebljanja nekompaktnog dijela tijekom sistole (tablica 1.).<sup>3,29</sup>

Temeljem postojeće literature, kao osnovni ehokardiografski kriteriji za dijagnozu NLK ističu se:

1. segmentalna, dvoslojna struktura hipertrofičnog miokarda, vidljiva u sistoli i dijastoli, s omjerom nekompaktnog i kompaktnog sloja  $\geq 2$ ;
2. obojeni doplerski prikaz protoka kroz nekompaktni miokard ili intertrabekularne recesuse koji komuniciraju s LK;
3. karakteristična lokalizacija prominentnih trabekula i/ili spužvastog sloja koja primarno zahvaća srednje i apikalne segmente inferiorne i lateralne stijenke (slika 1.).

Kod graničnih vrijednosti omjera nekompaktnog i kompaktnog sloja ili neadekvatnog TTE-prikaza rabe se komplementarne tehnike prikaza morfologije i funkcije LK, opisane u daljnjem tekstu.

Standardni ehokardiografski presjeci i mjerenja obavljaju se prema prihvaćenim ehokardiografskim kriterijima, a obuhvaćaju parasternalni presjek LK u kratkoj osi i presjek apeksa u kratkoj osi s pretvaračem postavljenim jedan do dva interkostalna prostora niže i lateralnije od standardnoga. Presjeci u dugoj osi jesu apikalni presjek u dvije i četiri šupljine te apikalni presjek u dugoj osi u tri šupljine.

Naglašena trabekulacija karakteristična za NLK redovito se nalazi u vršku (100%), srednjem segmentu inferiorne (100%) i lateralne (80%) stijenke LK, a rijetko zahvaća bazalne segmente.<sup>3,28</sup> Razlika navedene segmentalne prevalencije upućuje na prekid kompaktacije miokarda koji se zbiva od bazalno-septalnog prema apikalno-lateralnom segmentu tijekom ranog embrionalnog razvoja.<sup>30</sup> Identične promjene u vršku desne klijetke istodobno su prisutne u 41% bolesnika s NLK. Potrebno je naglasiti da se poremećena kinetika stijenke LK ne bilježi samo u segmentima s tipičnim morfološkim promjenama.<sup>5</sup>

Zbog brojnih trabekula i recesususa obloženih endokardom nekompaktni se sloj u M-modu i 2D prikazu doima ehogenijem u odnosu prema kompaktnomu, premda su same trabekule jednake ehogenosti i sinkronih pokreta s kompaktnim miokardom. Pritom je važno da nekompaktni miokard nije povezan s papilarnim mišićima te da su trabekule okružene protočnim intertrabekularnim recesusima koji slobodno komuniciraju sa šupljinom LK. Dvodimenzionalni ehokardiografski prikaz NLK u parasternalnom presjeku u kratkoj osi ili u apikalnom presjeku u 4 šupljine može nalikovati pčelinjem saću (slika 2.A) ili stubištu u slučaju tangencijalnog presjeka kroz niz usporednih trabekula. Protok u intertrabekularnim recesusima prikazuje se primjenom obojenog doplera. Važno je da se zbog različitih smjerova protoka, asinkronije stijenka i regionalne hipokinezije redovito nalazi nehomogeni obojeni doplerski prikaz, osobito u bolesnika s tipičnim prikazom u obliku pčelinjeg saća (slika 2.B).

Druge tehnike slikovnog prikaza u dijagnostici NLK jesu transezofagealna ehokardiografija (TEE), *speckle tracking*



ehokardiografija (STE), trodimenzionalna transtorakalna i transezofagealna ehokardiografija (3DTTE/3DTEE), višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT; prema engl. – *multislice computed tomography*), CMR i PET. TEE je indicirana u slučaju neprimjerenog TTE-prikaza, osobito u bolesnika s povećanom tjelesnom masom, dubokim prsnim košem ili u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolešću pluća. STE kojom se određuje rotacija lijeve klijetke otkrila je njezin gotovo potpun izostanak u bolesnika s NLK u odnosu prema zdravoj populaciji, zbog čega se smatra primjerenom kvantitativnom metodom u dijagnostici NLK.<sup>3</sup> Primjena kontrasta (kontrastna ehokardiografija) tijekom bilo koje ehokardiografske tehnike omogućava jasnije određivanje granice endokarda, a time i bolju detekciju osobito apikalne trabekulacije i jasniju procjenu omjera nekompaktnog i kompaktnog miokarda. Ova metoda, nadalje, omogućuje jasniji prikaz hipoperfuzije segmenata nekompaktnog miokarda LK, koje je naknadno potrebno procijeniti i potvrditi drugim metodama prikaza miokardijalne mikrovaskularne perfuzije. Naime, defekti subendokardijalne perfuzije mogu se bolje detektirati primjenom CMR-a i scintigrafije miokarda talijem, a najpouzdanija tehnika za procjenu i kvantifikaciju miokardijalne prokrvljenosti jest PET.<sup>22,31</sup> CMR i MSCT daju jasne presjeke, bolje prikazuju debljinu kompaktnog sloja i jasnije razlučuju kompaktni miokard od nekompaktnoga (slika 3.). Prednost u odnosu prema ehokardiografiji jest mogućnost istodobnog analiziranja epikardijalne koronarne mreže.<sup>22,24,32</sup> CMR omogućuje jasnije razlikovanje promjena karakterističnih za NLK od drugih patoloških promjena, primjerice apikalne hipertrofije LK, endomiokardijalne fibroelastoze, apikalnih tromba ili tumorskih metastaza. U bolesnika s NLK CMR omogućuje bolji prikaz muralnih tromba u intertrabekularnim prostorima, kao i stupnjevanje fibroze miokarda. Prve CMR-kriterije za NLK predložila je skupina autora predvođena Petersenom, istaknuvši kao najvažniji kriterij endodijastolički omjer nekompaktnog i kompaktnog sloja miokarda  $\geq 2,3$  (tablica 1.).<sup>33</sup> Jacquier i suradnici predložili su kao dijagnostički kriterij trabekularnu masu LK u endodijastoli veću od 20% ukupne mase LK.<sup>34</sup> CMR s gadolinijem identificira miokardijalnu fibrozu u 55% bolesnika s NLK, pri čemu su prisutnost i proširenost miokardijalne fibroze bile povezane s težinom sistoličke disfunkcije i pridruženom kliničkom slikom.<sup>35</sup>

### Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalnodijagnostička razmatranja uključuju više kliničkih entiteta, primjerice: prominentne trabekule u apikalnoj hipertrofijskoj kardiomiopatiji u kojoj trabekule povezuju slobodnu stijenku LK s interventrikularnim septumom; dilatacijsku kardiomiopatiju; aritmogenu kardiomiopatiju desne klijetke koju karakteriziraju dilatacija i sakularne aneurizme u desnoj klijetki; endokardijalnu fibroelastozu; metastaze u srcu i trombotske mase u LK. Osnovna razlika NLK i navedenih entiteta jest dvoslojna struktura miokarda koju nalazimo samo u bolesnika s NLK. U bolesnika s hipertrabekulacijom druge etiologije omjer trabekuliranog i kompaktnog sloja nije  $\geq 2$ . Također, trabekule u NLK raspoređene su segmentalno, a ne difuzno kao što je slučaj u hipertrofiji LK.<sup>30</sup>

### Klinički tijek

Iako je NLK kongenitalna bolest, zbog čega se pretpostavlja da su u većine ili u gotovo svih bolesnika promjene prisutne već od rođenja, simptomi se često ne pojavljuju do

odrasle životne dobi. Prema istraživanjima provedenima u odraslih bolesnika s NLK, klinička prezentacija uključuje raspon od asimptomatskih oblika redovito praćenih nespecifičnim elektrokardiografskim promjenama do različitih oblika i težine poremećaja srčanog ritma – uključujući iznenadnu srčanu smrt, tromboembolizacijom u središnji živčani ili periferni arterijski sustav i kongestivnog popuštanja srca, sve do terminalnih oblika koji nalažu transplantaciju. Prema rezultatima švicarske 15-godišnje ehokardiografske kohorte, smrtnost bolesnika iznosila je 35%, dok je 12% bolesnika bilo podvrgnuto transplantaciji srca.<sup>5</sup> Ista je grupa daljnjim praćenjem izračunala da je petogodišnje preživljenje ovakvih bolesnika 88%.<sup>36</sup>

### Poremećaji srčanog ritma

Najčešći nalaz u bolesnika s NLK jesu nespecifične promjene elektrokardiograma u mirovanju, kao što su hipertrofija LK, negativni T-valovi, nespecifične promjene ventrikularne repolarizacije, patološka električna os, atrioventrikularne i intraventrikularne smetnje provođenja.<sup>5,24</sup> Produljeno trajanje PQ-intervalu, QTc-intervalu te poremećaji repolarizacije u inferiornim odvodima pokazali su se kao nezavisni čimbenici rizika od lošeg ishoda u bolesnika s NLK.<sup>36</sup> Oechslin i suradnici zabilježili su elektrokardiografske abnormalnosti u 94% odraslih bolesnika, od kojih su 56% činile intraventrikularne smetnje provođenja.<sup>5</sup> Atrijska fibrilacija nalazi se u 5 – 29%, a ventrikularna tahikardija u 18 – 47% bolesnika s NLK.<sup>37</sup> U oko 18% bolesnika NLK se prvi put prezentira iznenadnom, najvjerojatnije aritmogenu, srčanom smrću.<sup>37</sup> Atrioventrikularni mišićni prečaci odgovorni za antesisistoliju i WPW-sindrom zabilježeni su u 13 – 15% pedijatrijskih bolesnika s NLK, dok se u odraslih nalaze tek sporadično.<sup>2,24,37,38</sup>

### Sistemske tromboembolijske komplikacije

Obuhvaćaju embolije na razini moždanog krvotoka (moždani infarkti, tranzitorne ishemijske atake), arterija u području splahnika (mezenterijski infarkti, infarkti slezene i bubrega) i arterija udova.<sup>39,40</sup> Paradoksalna embolizacija povezana s NLK nikad nije opisana.<sup>30</sup> Prema podatcima iz literature, rizik od tromboembolijskih događaja u odraslih bolesnika s NLK kreće se u rasponu od 21 do 24%. Duboki intertrabekularni recesusi pogoduju nastanku muralnih tromba. Dakako, nije zanemariv doprinosni učinak drugih čimbenika rizika od tromboembolijskih zbivanja, osobito atrijske fibrilacije uz oštećenu sistoličku funkciju LK. U navedenom kontekstu zanimljivi su rezultati niza istraživanja prema kojima je rizik od tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s NLK tek u manjoj mjeri povezan s nekompaktnim miokardom, a dominantno je povezan sa sistoličkom disfunkcijom i postojanjem atrijskih tahiaritmija tijekom kojih se uspostavljaju intrakavitarna područja slabe protočnosti, koja se ehokardiografski prikazuju kao spontani ehokontrast.<sup>5,41</sup>

### Kongestivno popuštanje srca

Slabljenje srčane funkcije u bolesnika s NLK manifestira se u rasponu od asimptomatske disfunkcije LK do terminalne faze koja zahtijeva transplantaciju srca. Bolesnici koji u trenutku postavljanja dijagnoze NLK nemaju simptome srčanog popuštanja imaju duži asimptomatski klinički tijek, ali se u većine tijekom prospektivnog praćenja razvije određeni stupanj disfunkcije LK.<sup>24,41</sup> U nedostatku podataka iz istraživanja u odraslih bolesnika s NLK navodimo podatak

da se u gotovo 90% djece s NLK tijekom 10-godišnjeg praćenja razvije znatna, simptomatska disfunkcija LK.<sup>24</sup>

Opazeno je da odrasli bolesnici, za razliku od pedijatrijske populacije, imaju visok rizik od nastajanja ventrikularnih aritmija i sistemskih embolija, već u ranijim stadijima bolesti u kojima još nisu prisutne dilatacija i sistolička disfunkcija LK.<sup>5,41</sup> Znatno postotak ovih bolesnika pogodi smrt prije razvoja manifestnoga srčanog popuštanja. Klinički i ehokardiografski parametri koji upućuju na lošu prognozu odraslih bolesnika s NLK jesu zatajivanje srca NYHA razreda III i IV, promjer LK u enddiastoli veći od 60 mm, blok lijeve grane Hisova snopa i kronična atrijska fibrilacija.<sup>5</sup>

### Liječenje

Liječenje NLK odnosi se na liječenje progresivnoga srčanog popuštanja, malignih poremećaja ritma i prevenciju tromboembolijskih zbivanja.<sup>5,41</sup>

U bolesnika sa simptomatskom ili asimptomatskom disfunkcijom LK primjenjuju se opće smjernice kardioloških društava u liječenju zatajivanja srca, koje zahtijevaju kombinaciju blokatora beta-adrenergičkih receptora (βB), inhibitora enzima koji konvertira angiotenzin (ACE-i), blokatora angiotenzinskih receptora (ARB), diuretika i kardiotonika. Unatoč interesu koji je NLK pobudila do danas nisu provedena prospektivna istraživanja o utjecaju navedenog liječenja na ishod bolesnika s NLK. Za razliku od djece s NLK u koje su zabilježeni povoljni učinci karvedilola na očuvanje i oporavak sistoličke i diastoličke funkcije i mase LK te na metaboličke i adrenergičke abnormalnosti miokarda, slični podatci o djelotvornosti karvedilola na iste parametre u odraslih još ne postoje.<sup>42</sup>

Zbog povećanog rizika od nastanka ventrikularnih tahikardija i rizika od iznenadne aritmogene smrti praćenje supraventrikularnih i ventrikularnih aritmija kontinuiranim 24-satnim elektrokardiogramom po Holteru, uz klinički i ultrazvučni pregled, indicirano je svake 1 – 3 godine kod asimptomatskih, te jedanput na godinu u simptomatskih bolesnika.<sup>4</sup> Uz farmakološko liječenje malignih aritmija koje uglavnom uključuje lijekove iz II. (βB) i III. skupine (amiodaron), kod pojedinaca s WPW-sindromom ili drugim supraventrikularnim tahikardijama treba razmotriti mogućnost ablativnog zahvata.<sup>3</sup> Kao prevencija iznenadne srčane smrti kod hemodinamski nestabilnih bolesnika s postojanom ventrikularnom tahikardijom te kod bolesnika NYHA razreda II – III, uz EF < 35% i s očekivanim životnim vijekom > 1 god. te uz optimalnu farmakološku terapiju, indicirana je ugradnja automatskog kardioverter-defibrilatora, koji ako su zadovoljeni kriteriji, treba nadograditi prema principima resinkronizacijskog liječenja.<sup>4</sup> Naime, biventrikularna resinkronizacija indicirana je u bolesnika s blokom lijeve grane u elektrokardiogramu, što za posljedicu ima mehaničku disinkroniju klijetki i progresivno sistoličko zatajenje LK. Transplantacija srca indicirana je u bolesnika s terminalnim stupnjem kongestivnog zatajenja srca, refraktornog na prethodno iznesene terapijske mogućnosti.

Visoka učestalost tromboembolijskih incidenata zabilježena je neovisno o dimenziji i funkciji LK pa neki autori preporučuju antikoagulantno liječenje već od postavljanja dijagnoze, neovisno o srčanom ritmu, odsutnosti muralnih tromba, obliku, promjeru i istisnoj frakciji LK.<sup>5,28,43</sup> Za razliku od toga Stöllerberger i Finisterer predvode struju koja zastupa mišljenje o potrebi trajnog antikoagulantnog liječenja u bolesnika s NLK samo ako postoje standardni čimbenici rizika od tromboembolijskih događanja, što te-

melje na rezultatima vlastitih istraživanja, koja su pokazala da hipertrabekulacija nije neovisan čimbenik rizika od tromboembolijskih događaja.<sup>44</sup>

Podupirući njihovo stajalište, dodatno bismo istaknuli da je u prosudbi o potrebi trajnog antikoagulantnog liječenja presudan i ehokardiografski nalaz. Bolesnici s ekstenzivnom trabekulacijom, segmentalnom hipokinezijom nekompaktnog sloja i/ili nijemim zonama u prikazu obojenim doplerom trebaju trajno antikoagulantno liječenje i u slučaju izočnosti drugih čimbenika rizika od tromboembolijskih zbivanja. Jednako tako, ehokardiografski dijagnosticirana NLK dostatan je razlog za početak primjene βB, ponajprije karvedilola i ACE-i ili ARB, koje je potrebno titrirati do maksimalno podnošljive doze.<sup>39</sup>

### Zaključak

NLK je rijedak, no za kliničku praksu izuzetno važan klinički entitet, čija je učestalost u stalnom porastu, u prvom redu zahvaljujući spoznajama o njezinu postojanju i većoj dostupnosti metoda slikovnog prikaza. Dakako, dio tog porasta jest moguća posljedica neujednačenih dijagnostičkih kriterija. Također, u nedostatku jasnih smjernica terapijski pristup bolesnicima s NLK najčešće se temelji na osobnim, iskustvenim, stajalištima liječnika. Iz navedenoga je razvidno da je nakon brojnih pojedinačnih ili serijskih prikaza bolesnika te manjih presječnih istraživanja nužno prospektivno multicentrično kliničko istraživanje koje će rezultirati izjednačenim dijagnostičkim i terapijskim postupcima, time i boljim ishodom bolesnika s NLK.

### LITERATURA

1. Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol* 1984;53:1733–4.
2. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrman R. Isolated non-compaction of the left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990;82:507–13.
3. Paterick TE, Umland MM, Jan MF i sur. Left ventricular noncompaction: a 25 year odyssey. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:363–75.
4. Thavendiranathan P, Dahiya A, Phelan D i sur. Isolated left ventricular non-compaction controversies in diagnostic criteria, adverse outcomes and management. *Heart* 2013;99:681–9.
5. Oechslin E, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: A distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:493–500.
6. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, i sur. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular noncompaction. *Eur Heart J* 2005;26:187–92.
7. Ichida F, Tsubata S, Bowles K i sur. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation* 2001;103:1256–63.
8. Statile CJ, Taylor MD, Mazur W i sur. Left ventricular noncompaction in Duchenne muscular dystrophy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:67.
9. Sasse-Klassen S, Gerull B, Oechslin E, Jenni R, Thierfelder L. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in majority of patients. *Am J Med Genet* 2003;119:162–7.
10. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, i sur. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation* 2008;117:2893–901.
11. Dellefave L, McNally EM. Sarcomere mutations in cardiomyopathy, non-compaction, and the developing heart. *Circulation* 2008;117:2847–9.
12. Probst S, Oechslin E, Schuler P i sur. Sarcomere gene mutations in isolated left ventricular noncompaction cardiomyopathy do not predict clinical phenotype. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:367–74.
13. Eisenberg LM, Markwald RR. Cellular recruitment and the development of the myocardium. *Dev Biol* 2004;274:225–32.
14. Bernanke DH, Velkey JM. Development of the coronary blood supply: changing concepts and current ideas. *Anat Rec* 2002;269:198–208.
15. Harvey RP. Patterning the vertebrate heart. *Nat Rev Genet* 2002;7:544–56.

16. *Srivastava D, Olson EN.* A genetic blueprint for cardiac development. *Nature* 2000;407:221–6.
17. *Stöllberger C, Finsterer J.* Left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:91–100.
18. *Junga G, Kneifel S, Von Smekal A i sur.* Myocardial ischemia in children with isolated ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 1999;20:910–6.
19. *Bleyl SB, Mumford BR, Brown-Harrison MC i sur.* Xq28-linked non-compaction of the ventricular myocardium: prenatal diagnosis and pathologic analysis of affected individuals. *Am J Med Genet* 1997;72:257–65.
20. *Hamamichi Y, Ichida F, Hashimoto I i sur.* Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: Ultrafast computed tomography and magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001;17:305–14.
21. *Belanger AR, Miller MA, Donthireddi UR i sur.* New classification scheme of left ventricular noncompaction and correlation with ventricular performance. *Am J Cardiol* 2008;102:92–6.
22. *Soler R, Rodriguez E, Monserrat L i sur.* MRI of subendocardial perfusion deficits in isolated left ventricular noncompaction. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:373–5.
23. *Nihei K, Shinomya N, Kabayama H i sur.* Wolf-Parkinson-White syndrome in isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation* 2004;68:82–4.
24. *Ritter M, Oechslin E, Sutsch G i sur.* Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997;72:26–31.
25. *Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS i sur.* Diagnosis of left ventricular non-compaction in patients with left ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J* 2008;29:89–95.
26. *Captur G, Flett AS, Jacoby DL, Moon JC.* Left ventricular non-compaction: the mitral valve prolapse of the 21st century? *Int J Cardiol* 2013;164:3–6.
27. *Gati S, Chandra N, Bennett RL i sur.* Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? *Heart* 2013;99:401–8.
28. *Jenni R, Oechslin E, Schneider J i sur.* Echocardiographic and patho-anatomic characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:666–71.
29. *Paterick TE, Tajik AJ.* Left ventricular noncompaction – a diagnostically challenging cardiomyopathy. *Circ J* 2012;76:1556–62.
30. *Shemisa K, Li J, Tam M, Barcena J.* Left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013;3:170–5.
31. *Jenni R, Wyss CA, Oechslin E, Kaufmann PA.* Isolated ventricular non-compaction is associated with coronary microcirculatory dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:450–4.
32. *Dewey M, Müller M, Eddicks S, Schnapauß D i sur.* Evaluation of global and regional left ventricular function with 16-slice computed tomography, biplane cineventriculography, and two-dimensional transthoracic echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2034–44.
33. *Petersen S, Selvanayagam J, Wiesmann F i sur.* Left ventricular non-compaction. Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:101–5.
34. *Jacquier A, Thuny F, Jop B i sur.* Measurement of trabeculated left ventricular mass using cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2013;31:1098–104.
35. *Nucifora G, Aquaro GD, Pingitore A, Masci PG, Lombardi M.* Myocardial fibrosis in isolated left ventricular non-compaction and its relation to disease severity. *Eur J Heart Fail* 2011;13:170–6.
36. *Steffel J, Hurlimann D, Namdar M, i sur.* Long term follow up of patients with isolated left ventricular noncompaction – role of electrocardiography in predicting poor outcome. *Circ J* 2001;75:1728–34.
37. *Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM.* Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation* 2004;109:2965–71.
38. *Božić I, Fabijanić D, Carević V, Bonacin D.* Isolated left ventricular non-compaction cardiomyopathy associated with ventricular preexcitation: a case report. *Coll Antropol* 2009;33:1415–9.
39. *Božić I, Fabijanić D, Carević V, Polić S.* Echocardiography in the diagnosis and management of isolated left ventricular non-compaction. *J Clin Ultrasound* 2006;34:416–21.
40. *Stöllberger C, Finsterer J.* Left ventricular hypertrabeculation/non-compaction and stroke or embolism. *Cardiology* 2005;103:68–72.
41. *Pauli RM, Scheib-Wixted S, Cripe L, Izumo S, Sekhon GS.* Ventricular noncompaction and distal chromosome 5q deletion. *Am J Med Genet* 1999;85:419–23.
42. *Toyono M, Kondo C, Nakajima Y, Nakazawa M, Momma K, Kusakabe K.* Effects of carvedilol on left ventricular function, mass, and scintigraphic findings in isolated left ventricular non-compaction. *Heart* 2001;86:e4.
43. *Blessing E, Rottbauer W, Mereles D i sur.* Isolated left ventricular non-compaction of the myocardium as a cause of embolic superior mesenteric artery occlusion. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:693.
44. *Stöllberger C, Finsterer J.* Thrombi in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction – review of the literature. *Acta Cardiol* 2004;59:341–4.

## Vijesti

### News

## Master tečaj Hrvatskoga reumatološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem o ulceracijama u sistemsnoj sklerozi

Dana 25. i 26. rujna 2015. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu održan je Master tečaj o ulceracijama u sistemsnoj sklerozi (*Master Course on ulcers in*

*systemic sclerosis*) u organizaciji Hrvatskoga reumatološkog društva (HRD) uz potporu Svjetske zaklade za sklerodermiju – SWF (*Scleroderma World Fondation*) koja je



Zajednička fotografija svih sudionika Master tečaja.

U sredini: prof. dr. sc. Marco Matucci Cerinic, prof. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna i prof. dr. sc. Oliver Distler



osnovana u suradnji znanstvenika i obitelji švicarskog slikara Paula Kleea koji je bolovao od sistemske skleroze te EUSTAR-a (Europske udruge za liječenje i istraživanje sklerodermije). Tečaj je uz reumatologe okupio i liječnike srodnih struka: specijaliste kliničke imunologije i alergologije, fizikalne medicine i rehabilitacije, infektologije te dermatologije.

Teška i bolna komplikacija oboljelih od sistemske skleroze (SSc) jesu ishemijske kožne promjene koje se javljaju u obliku površinskih ranica, zatim ulceracija i gangrena te nerijetko rezultiraju mutilacijom distalnih dijelova okrajina ili sepsom. Problem liječenja ulceracija i gangrena u SSc posljednjih je godina predmet interesa velikog broja centara izvrsnosti iz područja reumatologije, kliničke imunologije i dermatologije.

Tečaj je osmišljen tako da omogućiti pregled najnovijih smjernica, znanstvenih postignuća i stručnih standarda liječenja na globalnoj razini. Dakako, glavni je zadatak bila edukacija mladih reumatologa.

Tečaj je pozdravio prof. dr. sc. Branimir Anić, pročelnik Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Zagreb, ujedno i predsjednik HRD-a, dok su organizatori prof. prim. dr. sc. Dušanka Martinović Kaliterna, pročelnica Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split i predsjednik Svjetske zaklade za sklerodermiju, ujedno i osnivač EUSTAR-a, prof. dr. sc. Marco Matucci Cerinic sa Sveučilišta u Firenci upoznali sudionike sa sadržajem tečaja koji se održavao na engleskom jeziku.

Usljedila su predavanja svjetskih eksperata iz područja ulceracija u sistemske sklerozi. Pod moderatorstvom prof. dr. sc. Branimira Anića i prof. dr. sc. Jadranke Morović Vergles, pročelnice Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju, prof. dr. sc. Jean-Luc Cracowski iz Francuske prikazao je najnovije dijagnostičke postupnike procjene makrovaskularnih i mikrovaskularnih oštećenja kod digitalnih ulceracija.

U drugoj sekciji kojom su predsjedali doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović i doc. dr. Mislav Radić iz Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split zanimljivo predavanje održao je infektolog iz Italije Alessandro Bartolini, ali je još intrigantnija bila rasprava. Prof. dr. sc. Jelena Blagojević iz Velike Britanije dala je izvrstan prikaz klasifikacije ulceracija u sistemske sklerozi, dok je prof. dr. sc. Jasminka Milas Ahić iz Osijeka potaknula zanimljivu diskusiju. Sekciju je zaključio prof. dr. sc. Marco Matucci Cerinic iz Firence predavanjem o globalnom pristupu lokal-

nom liječenju ulceracija u sistemske sklerozi nakon čega je uslijedila dinamična i plodna rasprava.

U trećoj sekciji pod vodstvom prof. dr. sc. Dušanke Martinović Kaliterna i prof. dr. sc. Srđana Novaka, pročelnika Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Rijeka, troje je mladih reumatologa prikazalo zanimljive slučajeve bolesnika s digitalnim ulceracijama u sistemske sklerozi: doc. dr. sc. Mislav Radić, dr. Marko Barešić iz KBC-a Zagreb i dr. Silva Pukšić iz KB Dubrava.

Drugog dana tečaj se nastavio pod moderatorstvom prof. dr. sc. Neire Puizine Ivić, predstojnice Klinike za kožne bolesti KBC-a Split, i prof. dr. sc. Asje Stipić, predstojnice Odjela za kliničku imunologiju i alergologiju KB Sveti Duh, predavanjem o patofiziologiji nastanka vaskularnih lezija kod sistemske skleroze o čemu je govorio prof. dr. sc. Oliver Distler sa Sveučilišta u Zürichu.

U kratkim prezentacijama izložena su zanimljiva klinička iskustva pri liječenju digitalnih ulceracija u sistemske sklerozi. Moderatoru te sekcije bile su prof. dr. sc. Jadranka Morović Vergles i prof. dr. sc. Jasminka Milas Ahić, reumatologinja iz Zavoda za reumatologiju KBC-a Osijek. Predavači su bili mladi specijalizanti reumatologije i kliničke imunologije: dr. Ivona Božić, dr. Boris Karanović i dr. sc. Marina Ikić Matijašević. Predavanje prof. Marca Matuccija Cerinica o pristupu liječenju digitalnih ulceracija potaknulo je zanimljivu diskusiju u kojoj je najviše sudjelovao prof. dr. sc. Oliver Distler iz Švicarske. Pristupi i stajališta nisu se uvijek podudarali, ali držimo da je ovakva diskusija najbolji način za oblikovanje vlastitog mišljenja.

Predsjednica Udruge bolesnika oboljelih od SSc Jadranka Brozd zahvalila je u ime bolesnika i rekla da joj ovakvi sastanci daju nadu da će se ipak naći put liječenja ove teške bolesti.

Na kraju su doneseni zajednički zaključci o pristupu bolesnicima s ulceracijama u sistemske sklerozi, planiran je nastavak aktivne edukacije u studenome ove godine.

Osim edukacijskih predavanja i razmjene vlastitih iskustava te izvrsnih rasprava tečaj je pružio priliku mladim kolegama da upoznaju vodeće europske reumatologe i ujedno ostvare potrebne kontakte radi edukacije i suradnje s centrima EUSTAR-a (Engleska, Italija, Švicarska, Njemačka).

*Dr. Ivona Božić,  
specijalizant reumatologije  
doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović,  
internist-reumatolog u KBC-u Split*

