

Hypertrofická kardiomyopatie

www.kardiomyopatie.cz

Josef Veselka

Kardiologická klinika 2. LFUK a FNM

Praha 11/2012



" DĚTI, ZAMÁVEJTE TATÍNKOVI, UŽ MU TO JEDE ! "

Úvod

- 1957 D. Teare popsal 8 případů zemřelých (14-44 let) s „asymetrickou hypertrofií srdce“
- 70. léta zvýraznění zájmu vzhledem k rozvoji jednorozměrné a později dvourozměrné echokardiografie
- 1970 (Goodwin) a 1979 (Maron) byl přijat název „hypetrofická kardiomyopatie“
- prevalence 0,2% (v ČR tedy lze očekávat asi 20 000 nemocných s HCM)

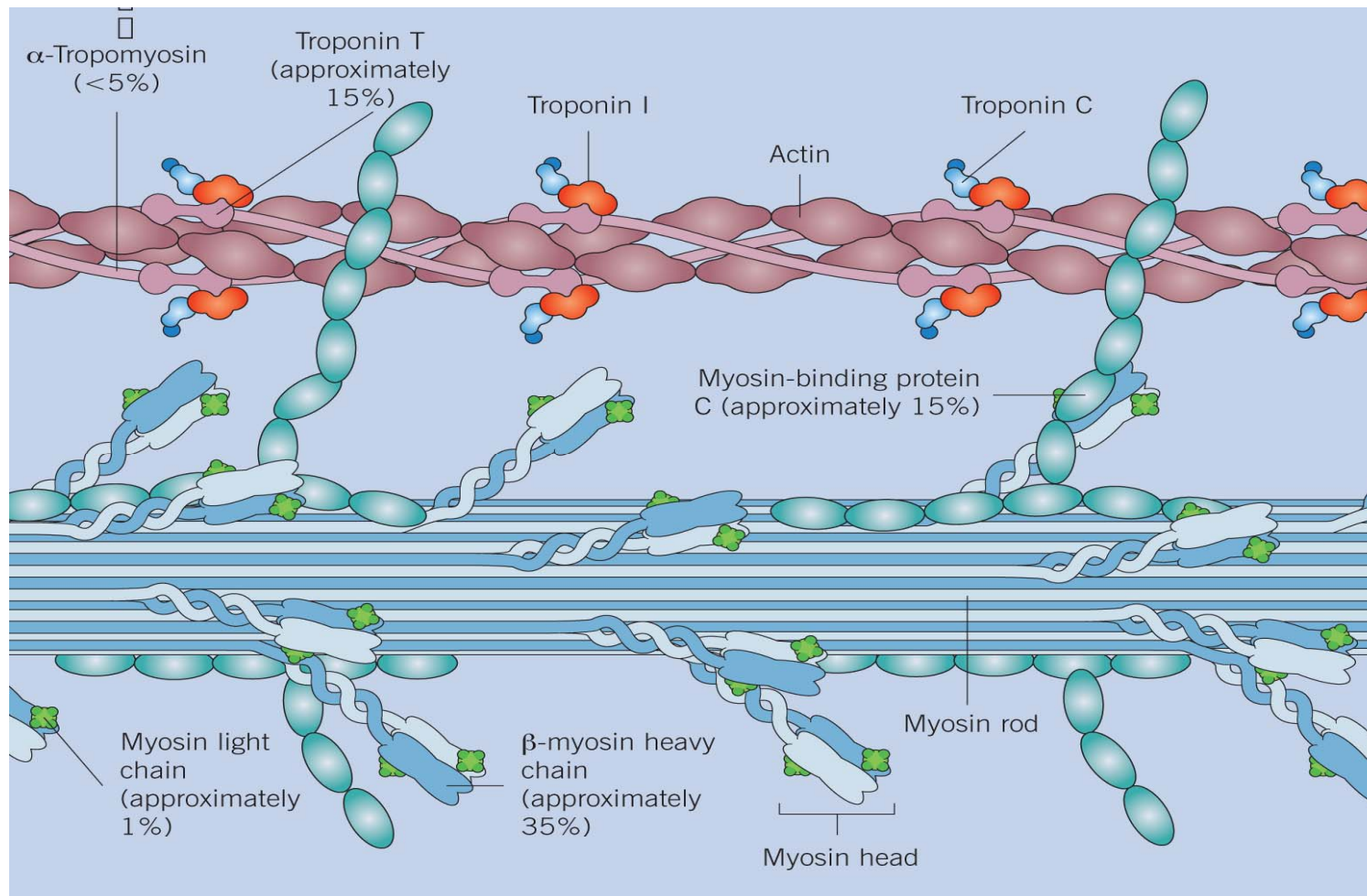
Definice HCM

- **Klinická** – primární srdeční onemocnění charakterizované jinak nevysvětlitelnou hypertrofií srdce (hypertenze, vada).
- **Patologická** – hypertrofie srdce s abnormálním uspořádáním svaloviny doplněné fibrózou a přítomností ložisek abnormální struktury myokardu
- **Genetická** – AD dědičné onemocnění způsobené geny kódujícími sarkomerické (avšak i nesarkomerické) proteiny

Genetika HCM

- mutace sarkomerických proteinů většinou na základě dědičnosti, ale i nové mutace
 - těžký řetězec β -myozinu (20-25%)
 - vazebný protein C (15-20%)
 - troponin T (3-5%) a I (1-2%)
 - α -tropomyosin (1-2%)
 - reg. podjednotka lehkého řetězce myozinu
 - ostatní méně než 1%
- celkem identifikujeme příčinné mutace u 50-60% pacientů

Genetika HCM



Geny – nositelé HCM

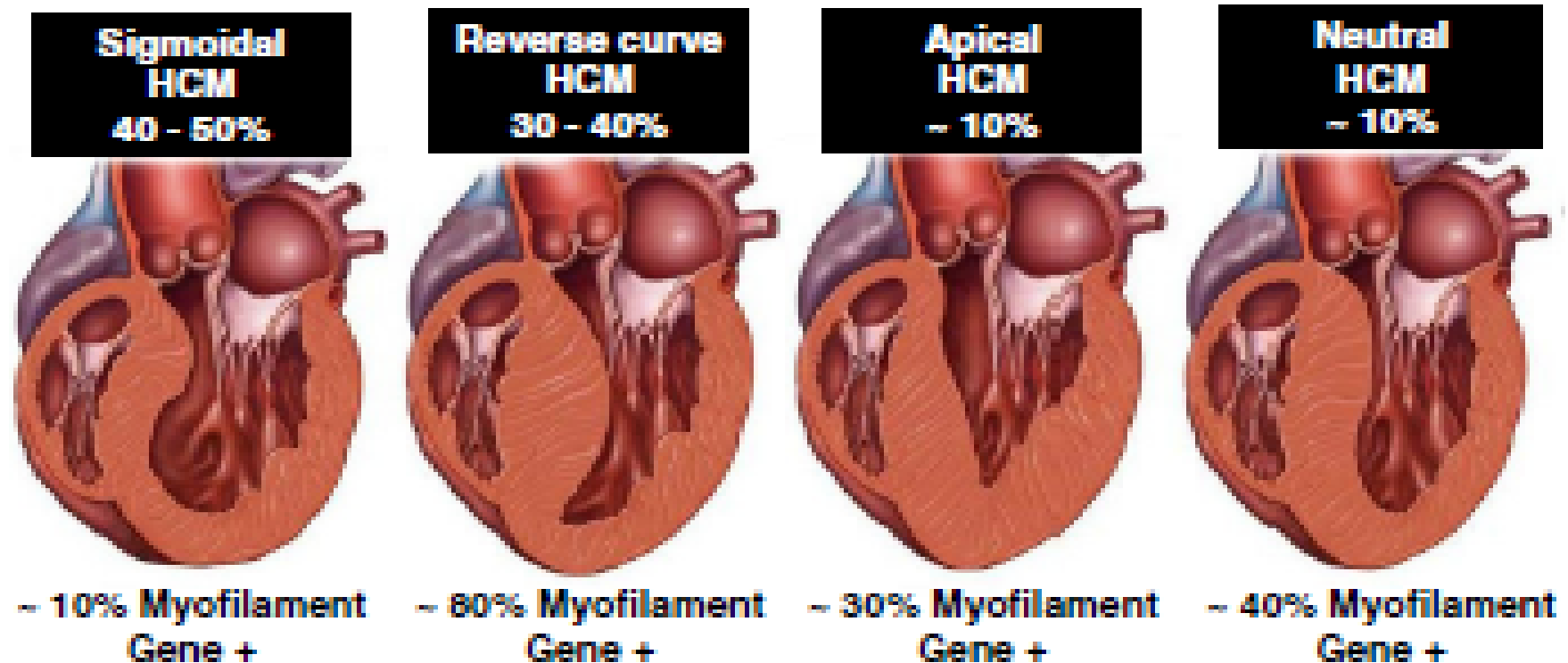
Gene	Locus	Protein	Frequency (%)
Myofilament HCM			
<i>TTN</i>	2q24.3	Titin	<1
<i>MYH7</i>	14q11.2-q12	Beta-myosin heavy chain	15-25
<i>MYH6</i>	14q11.2-q12	Alpha-myosin heavy chain	<1
<i>MYL2</i>	12q23-q24.3	Ventricular regulatory myosin light chain	<2
<i>MYL3</i>	3p21.2-p21.3	Ventricular essential myosin light chain	<1
<i>MYBPC3</i>	11p11.2	Cardiac myosin-binding protein C	15-25
<i>TNNT2</i>	1q32	Cardiac troponin T	<5
<i>TNNI3</i>	19p13.4	Cardiac troponin I	<5
<i>TPM1</i>	15q22.1	Alpha-tropomyosin	<5
<i>ACTC</i>	15q14	Alpha-cardiac actin	<1
<i>TNNC1</i>	3p21.3-p14.3	Cardiac troponin C	<1
Z-disc HCM			
<i>LBD3</i>	10q22.2-q23.3	LIM binding domain 3 (alias: ZASP)	1-5
<i>CSRP3</i>	11p15.1	Muscle LIM protein	<1
<i>TCAP</i>	17q12-q21.1	Telethonin	<1
<i>VCL</i>	10q22.1-q23	Vinculin/metavinculin	<1
<i>ACTN2</i>	1q42-q43	Alpha-actinin 2	<1
<i>MYOZ2</i>	4q26-q27	Myozenin 2	<1
Calcium-handling HCM			
<i>JPH2</i>	20q12	Junctophilin-2	<1
<i>PLN</i>	6q22.1	Phospholamban	<1

Fenokopie

Gene	Locus	Protein	Syndrome
TAZ	Xq28	Tafazzin (G4.5)	Barth syndrome/LVNC
DTNA	18q12	Alpha-dystrobrevin	Barth syndrome/LVNC
PRKAG2	7q35-q36.36	AMP-activated protein kinase	WPW/HCM
LAMP2	Xq24	Lysosome-associated membrane protein 2	Danon's syndrome/WPW
GAA	17q25.2-q25.3	Alpha-1,4-glucosidase deficiency	Pompe's disease
GLA	Xq22	Alpha-galactosidase A	Fabry's disease
AGL	1p21	Amylo-1,6-glucosidase	Forbes disease
FXN	9q13	Frataxin	Friedrich's ataxia
PTPN11	12q24.1	Protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11, SHP-2	Noonan's syndrome, LEOPARD syndrome
RAF1	3p25	V-RAF-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1	Noonan's syndrome, LEOPARD syndrome
KRAS	12p12.1	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	Noonan's syndrome
SOS1	2p22-p21	Son of sevenless homolog 1	Noonan's syndrome

Bos JM et al. JACC 2009

Genetika HCM



Vyšetřujeme nositele výrazného fenotypu a případně rodinné příslušníky (prvostupňové) a sportovce (druhostupňové)

Prevalence and spectrum of HCM-associated mutations among over 1000 unrelated patients with HCM

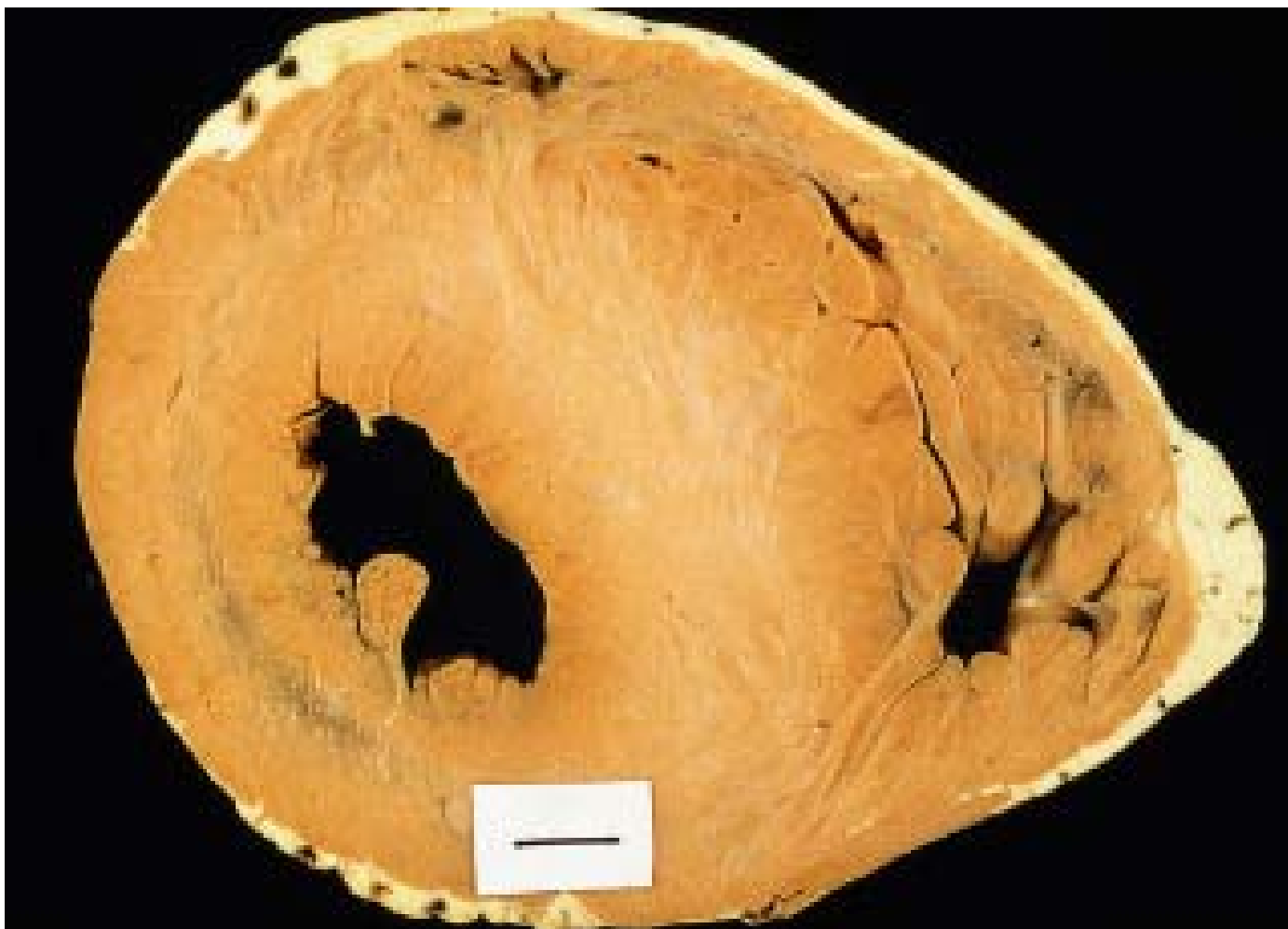
Bos JM et al. ACC 2012

- 1061 unrelated pts., direct DNA sequencing of 9 genes.
- **38%** of pts. positive for myofilament/sarcomeric HCM; **MYPBC3- and MYH7-HCM** were the most common genetic subtypes (19% and 12% resp.); 7% of pts. had multiple mutations.
 - **Pts. diagnosed at age <40 years and LV thickness >20 mm were in 63% G+.**
- G+ pts. were younger at diagnosis (37 vs 49 years; $p<0.01$), family history of HCM (43% vs 18%; $p<0.01$) and SD (26% vs 16%; $p<0.05$).

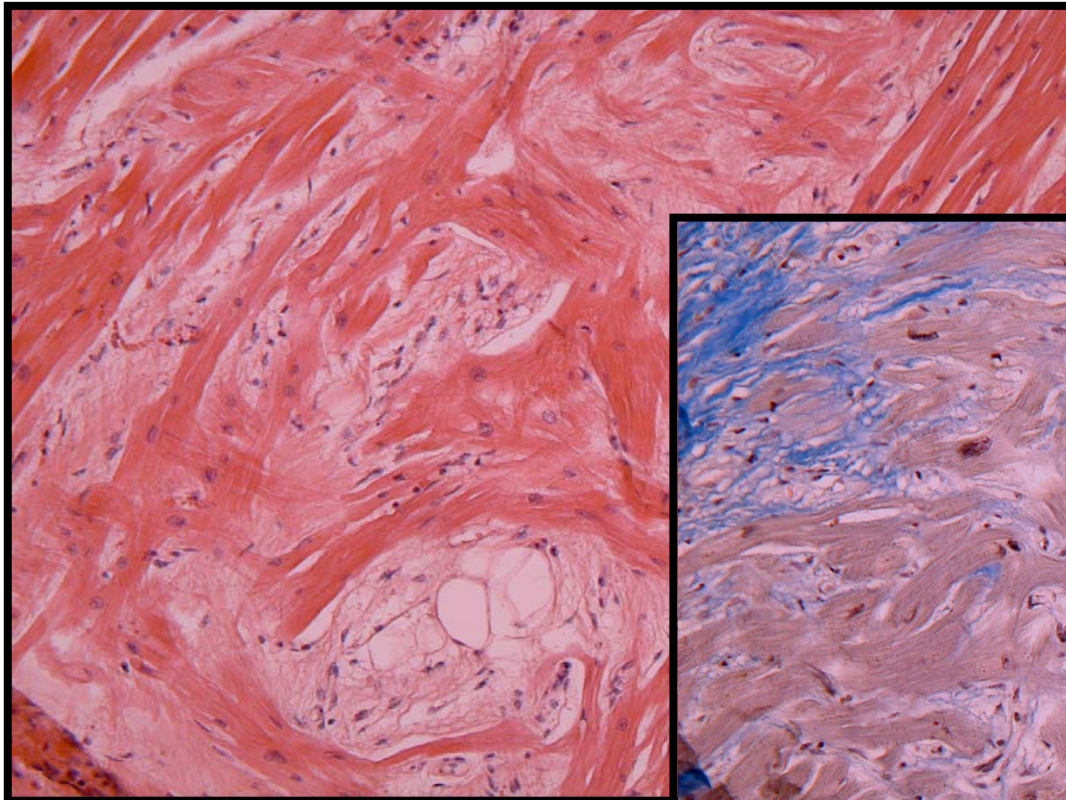
Patologicko – anatomický obraz

- Makroskopické změny
 - ztluštění komorového septa s/nebo bez ztluštění ostatních stěn
- Mikroskopická charakteristika
 - nepravidelné zvětšení kardiomyocytů
 - ložiska neuspořádanosti „disarray“
- Ultrastrukturální změny
 - zmnožení sarkomer, mitochondrií

Patologicko – anatomický obraz

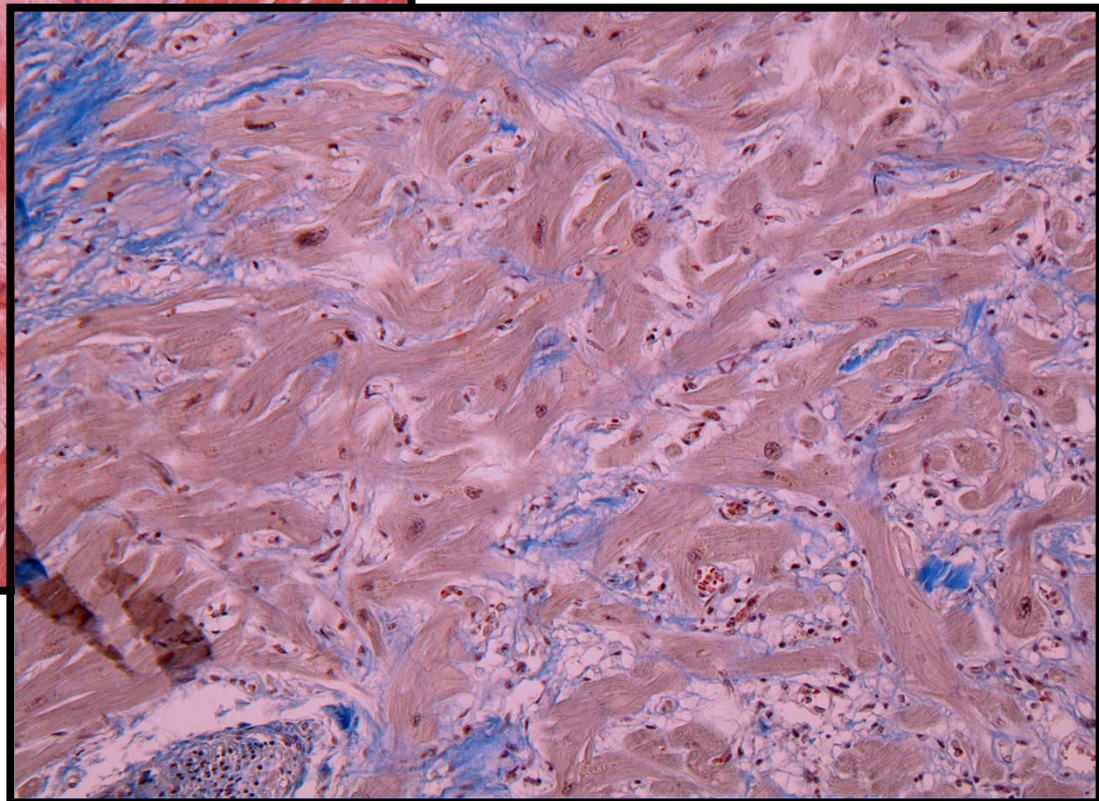


Mikroskopický obraz – „disarray“



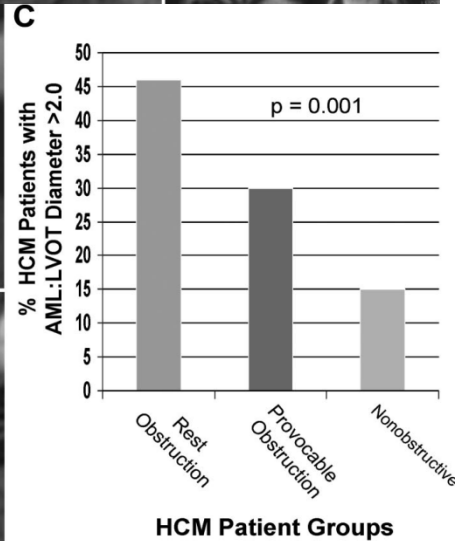
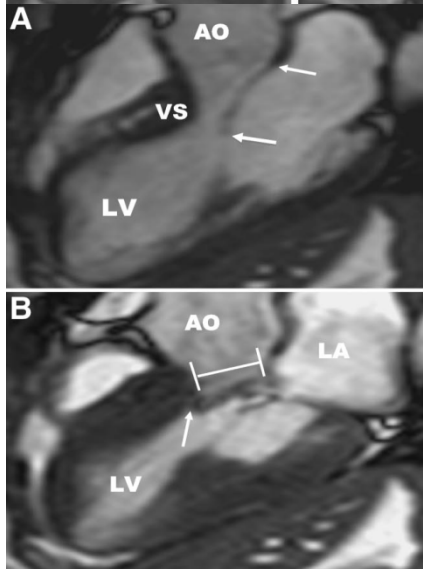
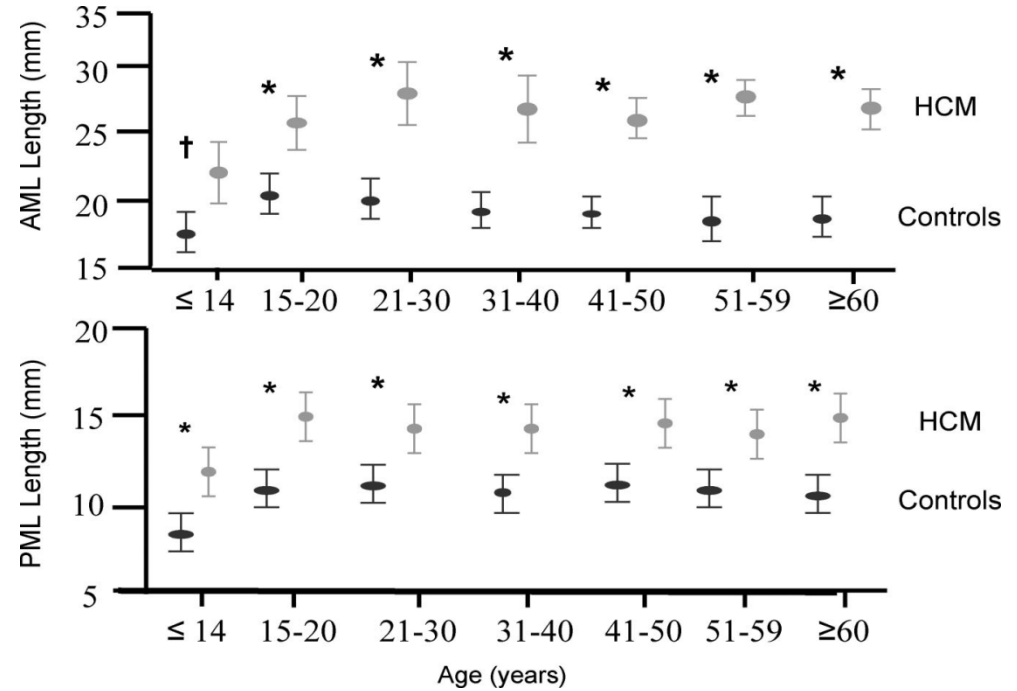
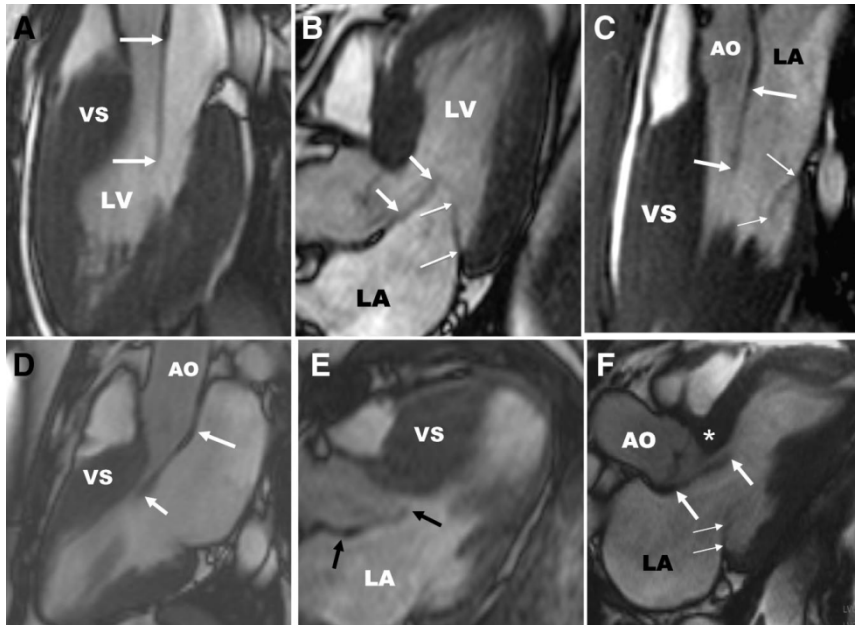
Barvení hematoxilyn-eosin

Barvení „modrý“ trichróm



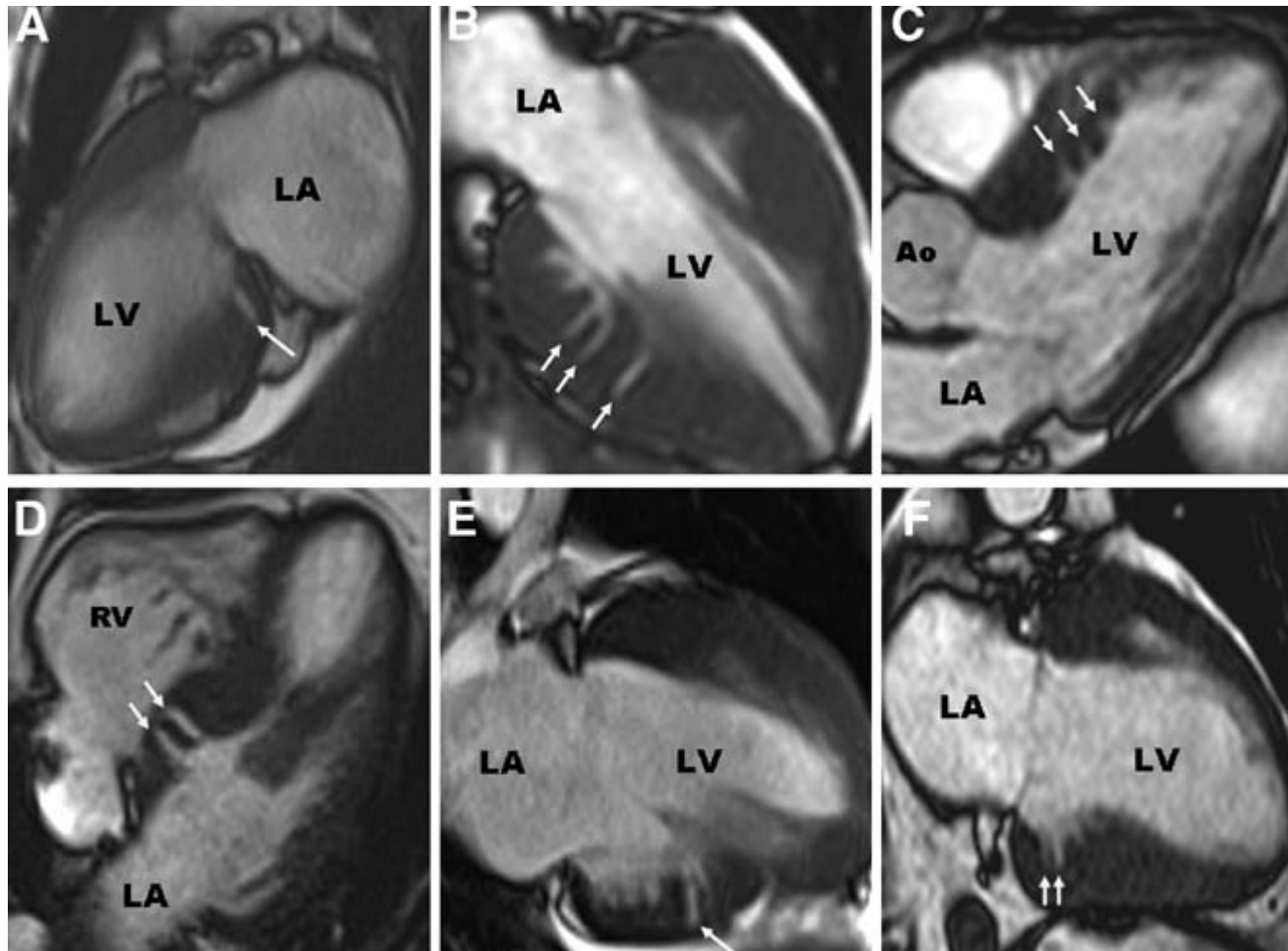
Mitrální chlopeň

Maron MS et al. Circulation 2011



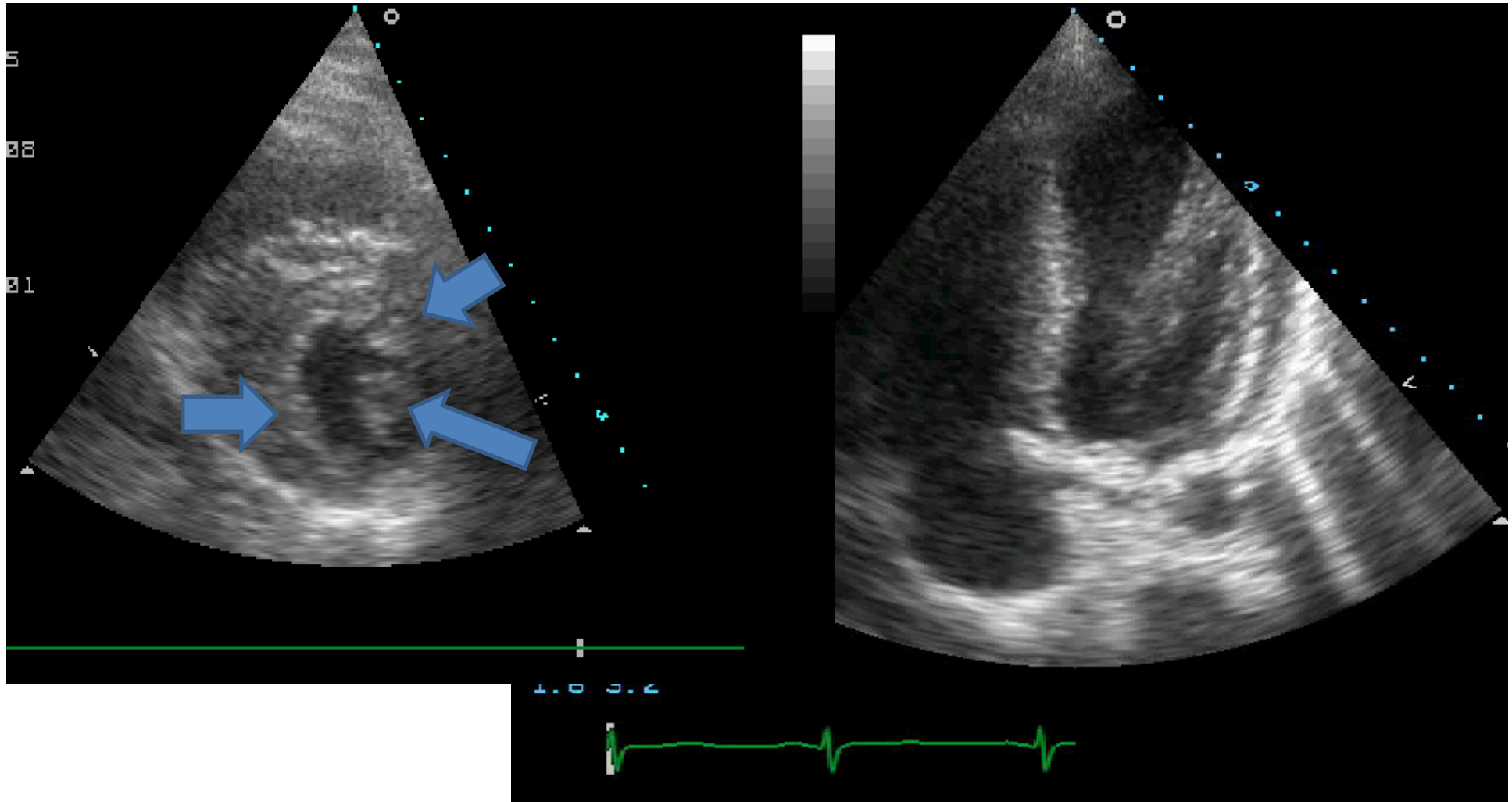
Conclusions—In HCM, mitral valve leaflets are elongated independently of other disease variables, likely constituting a primary phenotypic expression of this heterogeneous disease, and are an important morphological abnormality responsible for LV outflow obstruction in combination with small outflow tract dimension.

Krypty



Maron MS et al. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5:441-447.

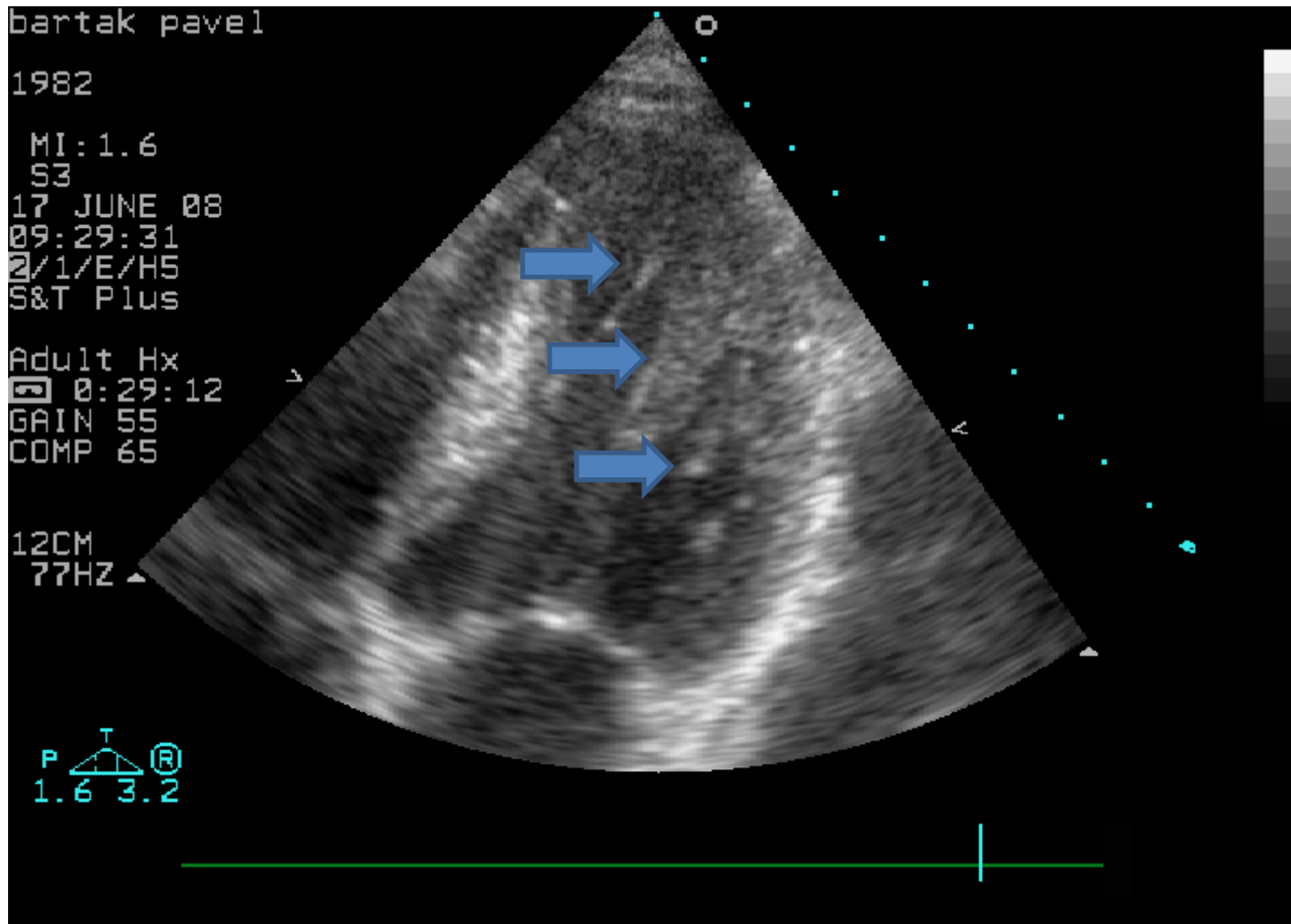
Anomalies of PMs



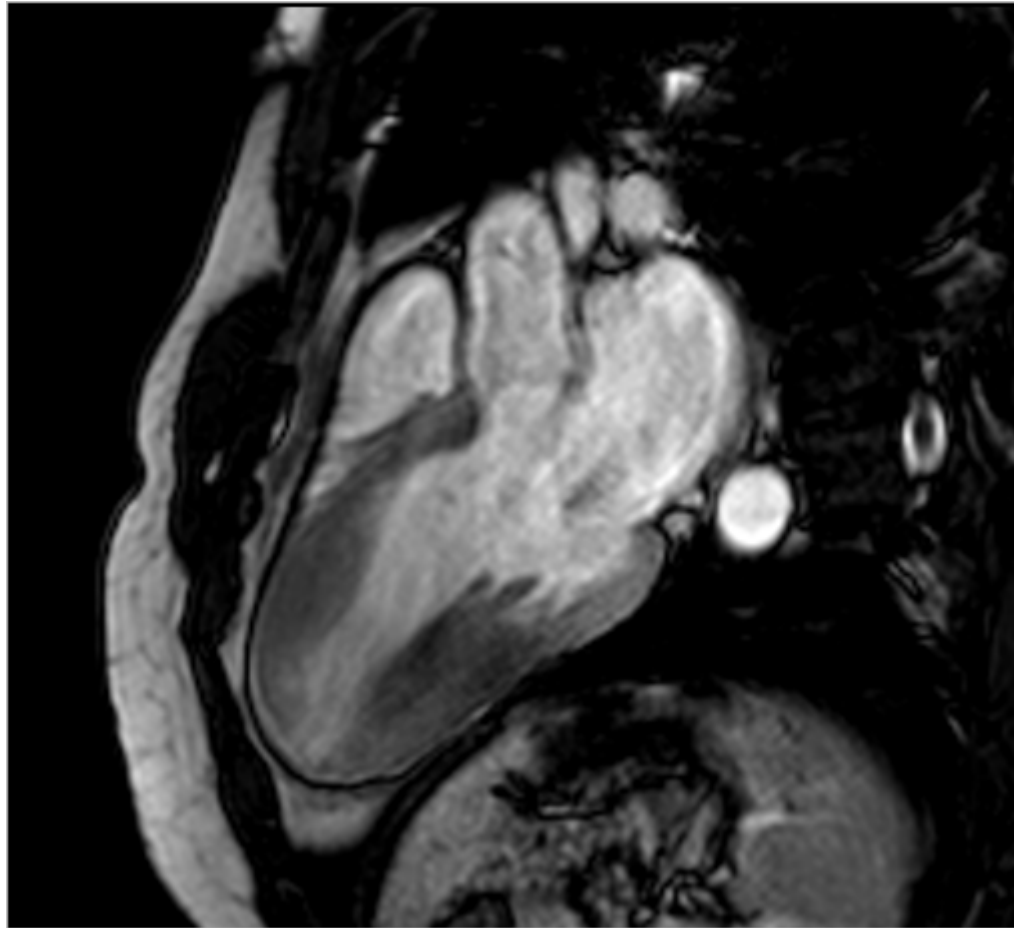
Desai M et al. 2008

Anomalies of PMs

(significant for non-pharmacological therapy)



Apical hypertrophy



Klinická symptomatologie

Velká část pacientů je asymptomatická,
odhadem asi 70%

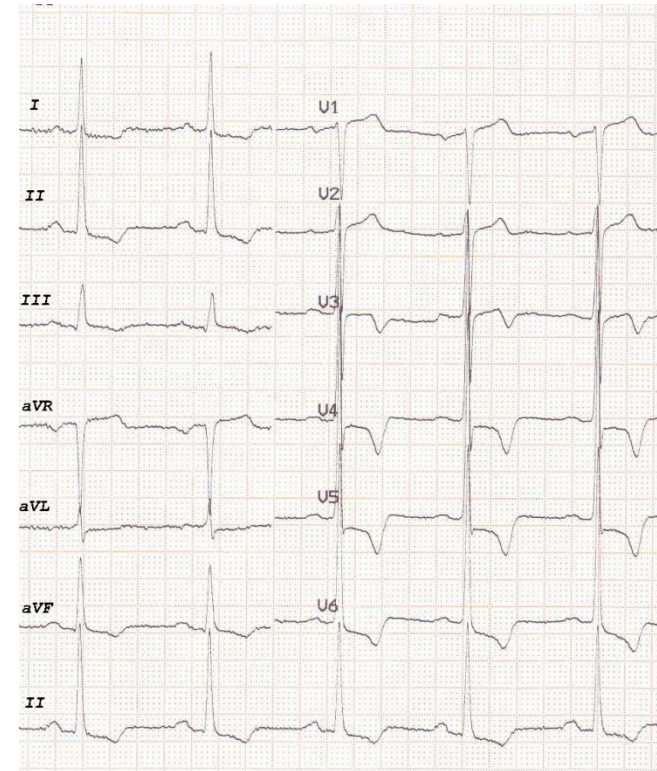
- **Dušnost** – nejčastější příznak, souvisí s diastolickou dysfunkcí
- **Angina pectoris** – multifaktoriální
- **Palpitace** – nespecifický příznak
- **Synkopy a presynkopy**
- **Náhlá smrt**

EKG

-na EKG může být cokoliv; bez EKG známek – lepší prognóza; ST deprese – horší prognóza.

-90% asymptomatických pacientů s HCM má abnormální EKG!

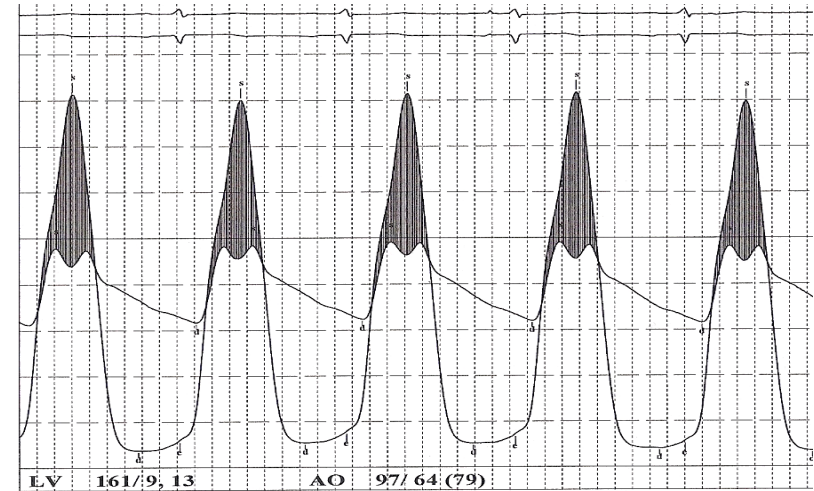
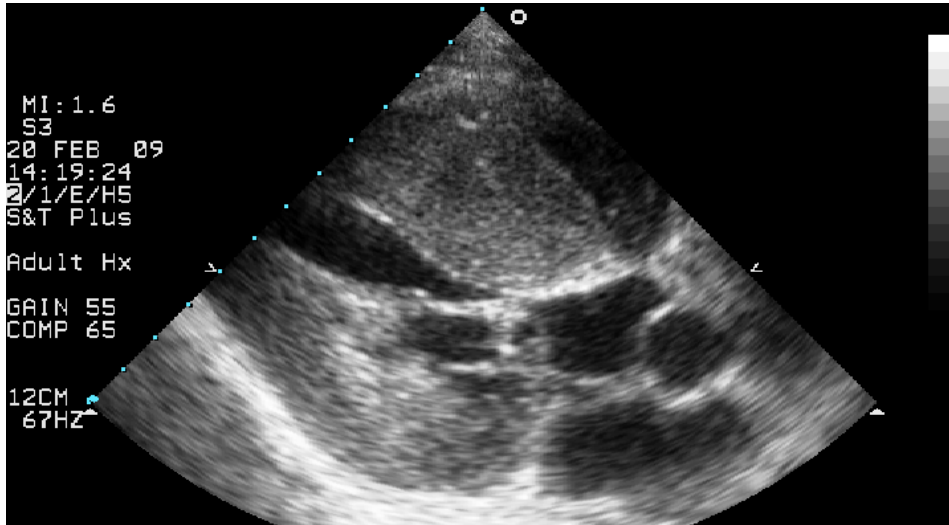
- Hypertrofie a zatížení levé komory
- LBBB nebo LAH
- Absence pozitivních kmitů R nebo jejich pomalé zvyšování voltáže
- Patologické kmity Q
- Změny ST-T úseku
- Holterovské 24-h monitorování EKG (nsKT)



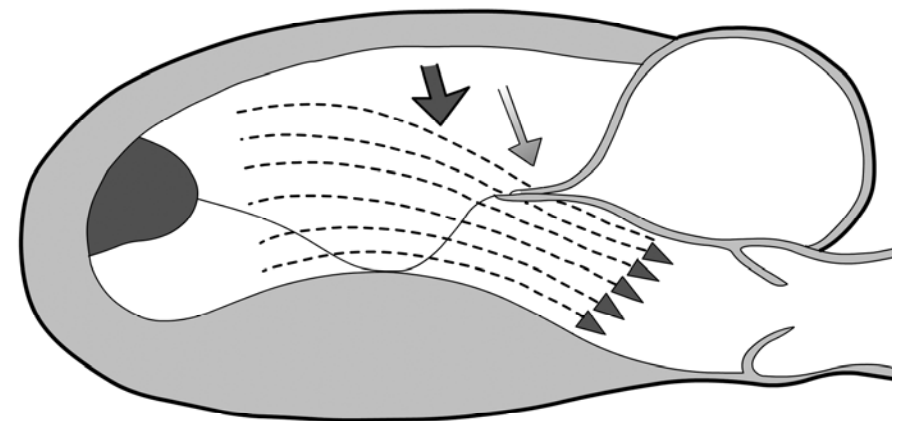
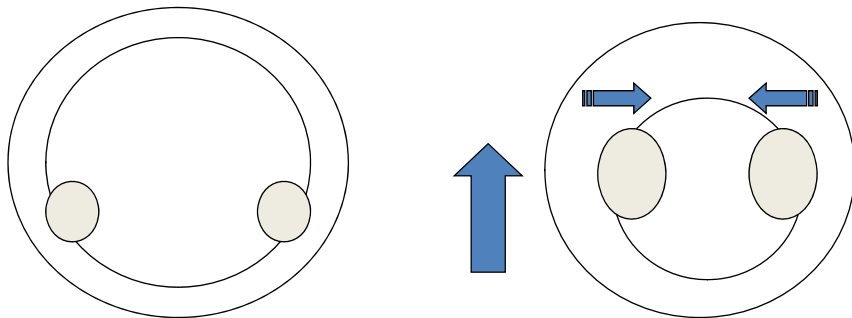
Echokardiografická diagnostika

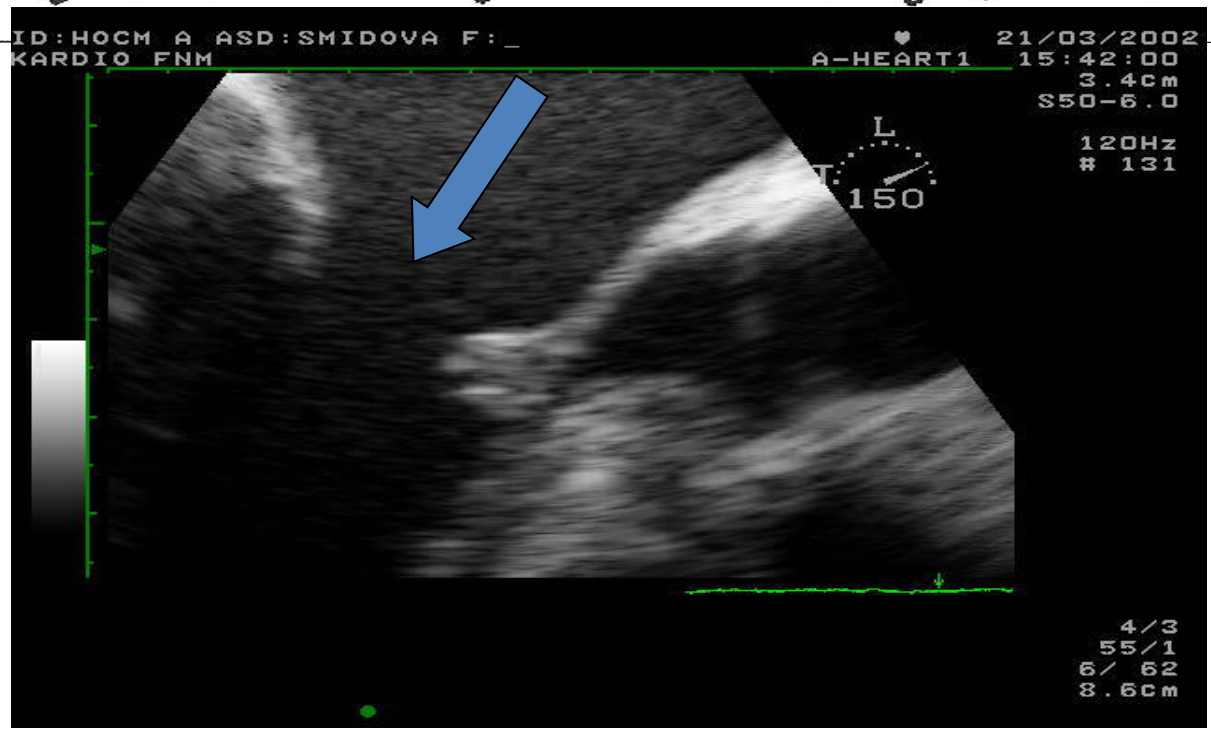
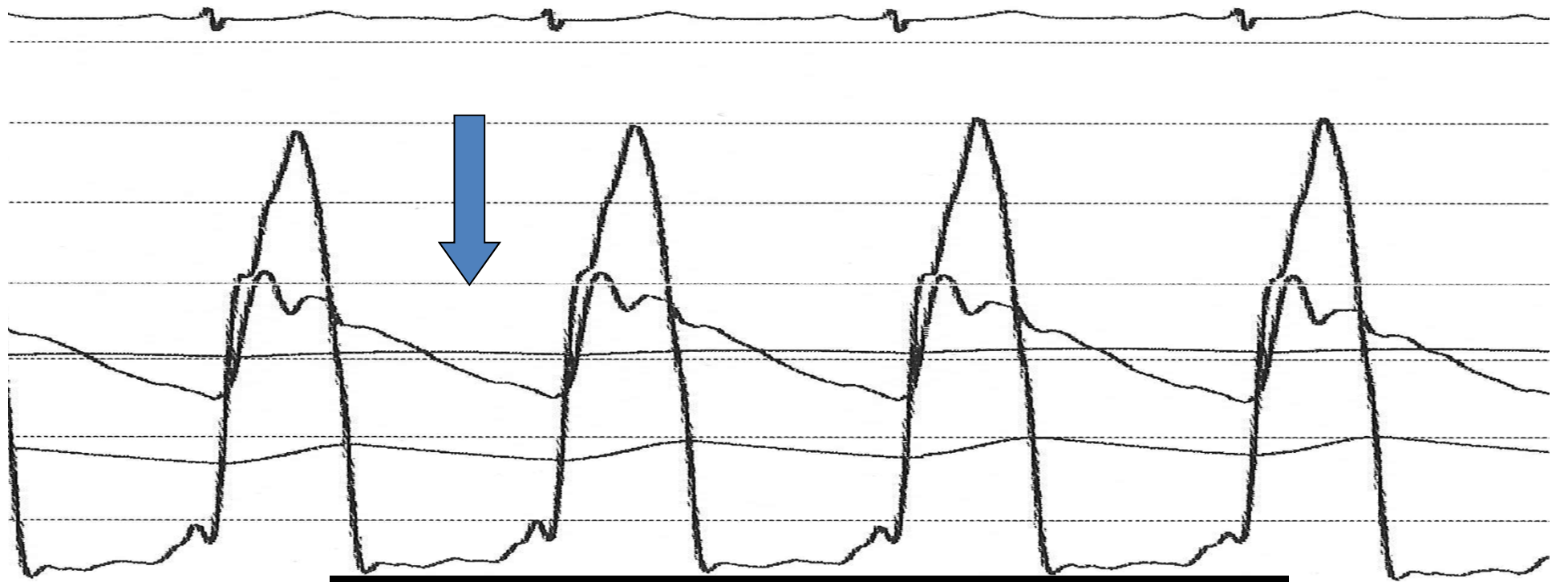
- Hypertrofie levé komory
- Velikost, tvar a funkce levé komory
- Nitrokomorová obstrukce
- SAM předního cípu mitrální chlopně nebo jeho závěsného aparátu
- Porucha relaxace levé komory
- Mitrální regurgitace

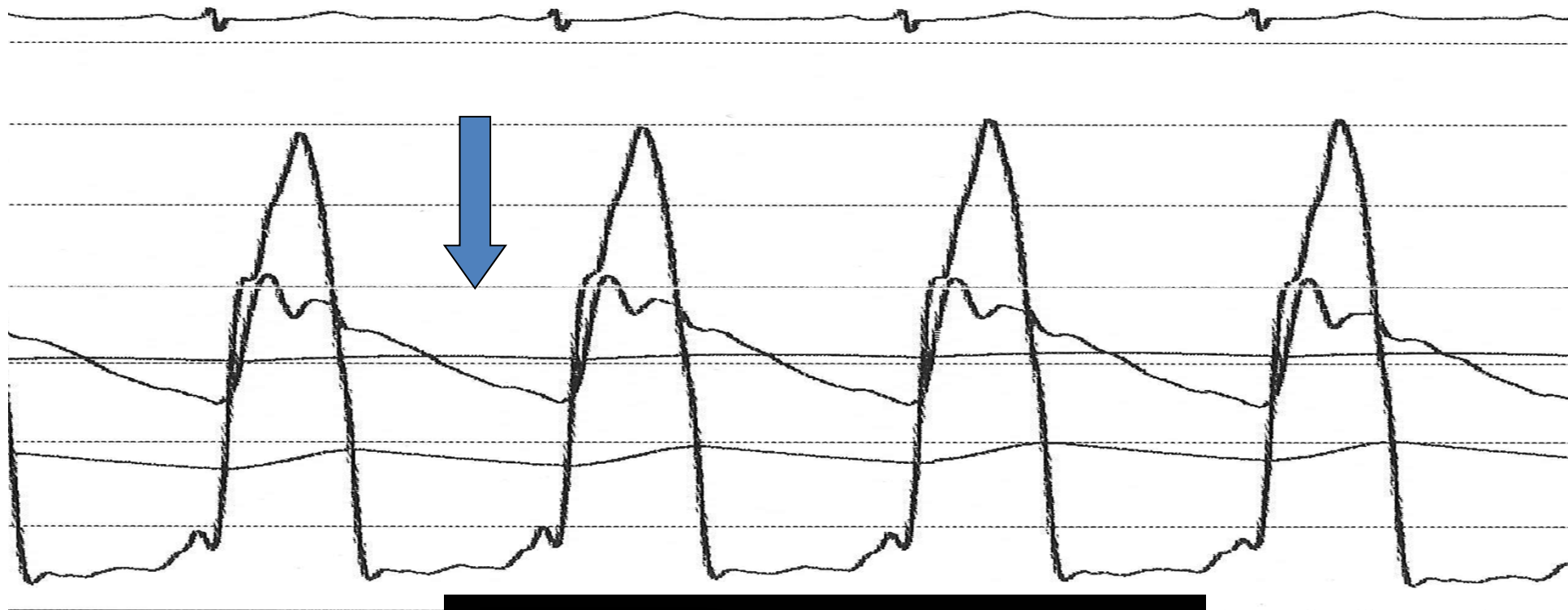
Nitrokomorová obstrukce

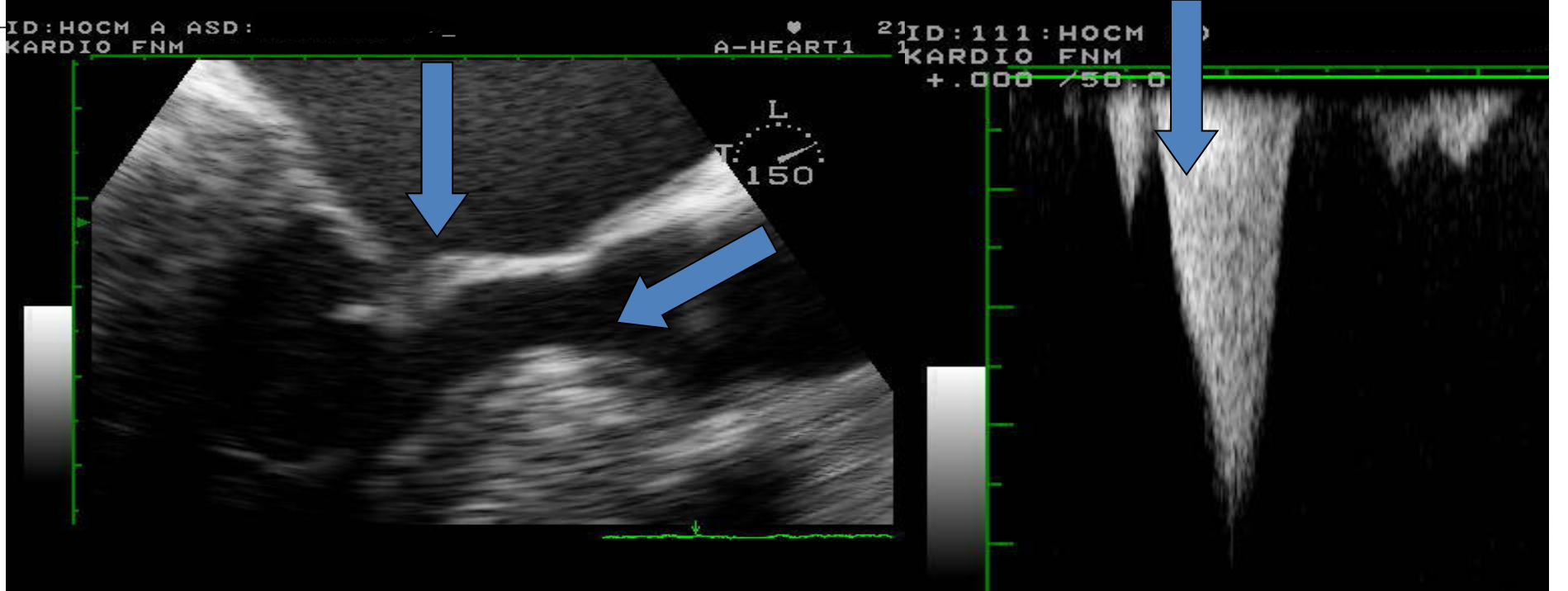
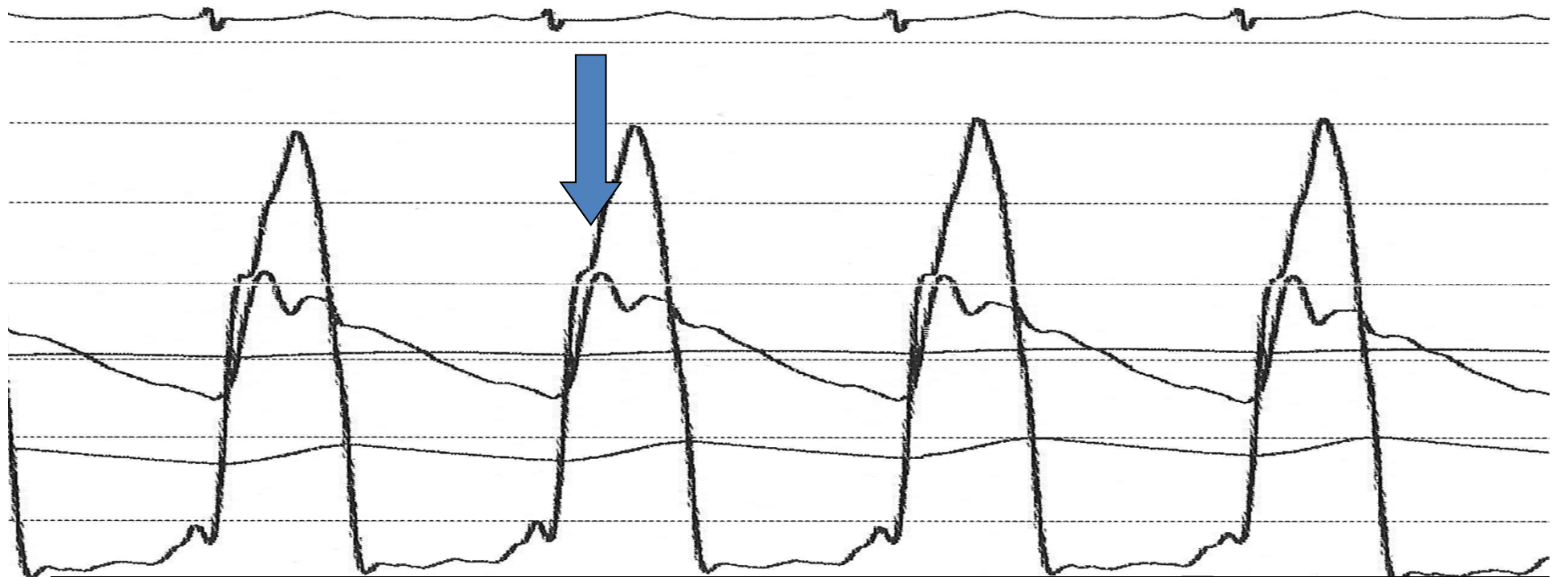


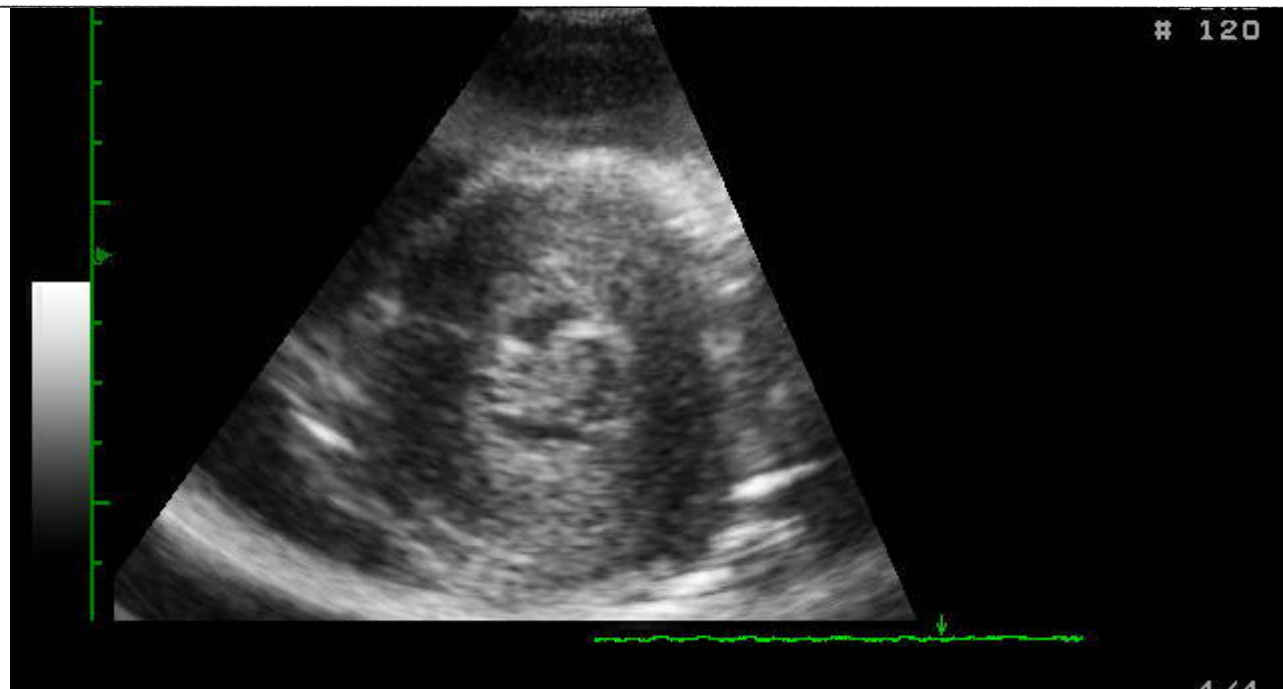
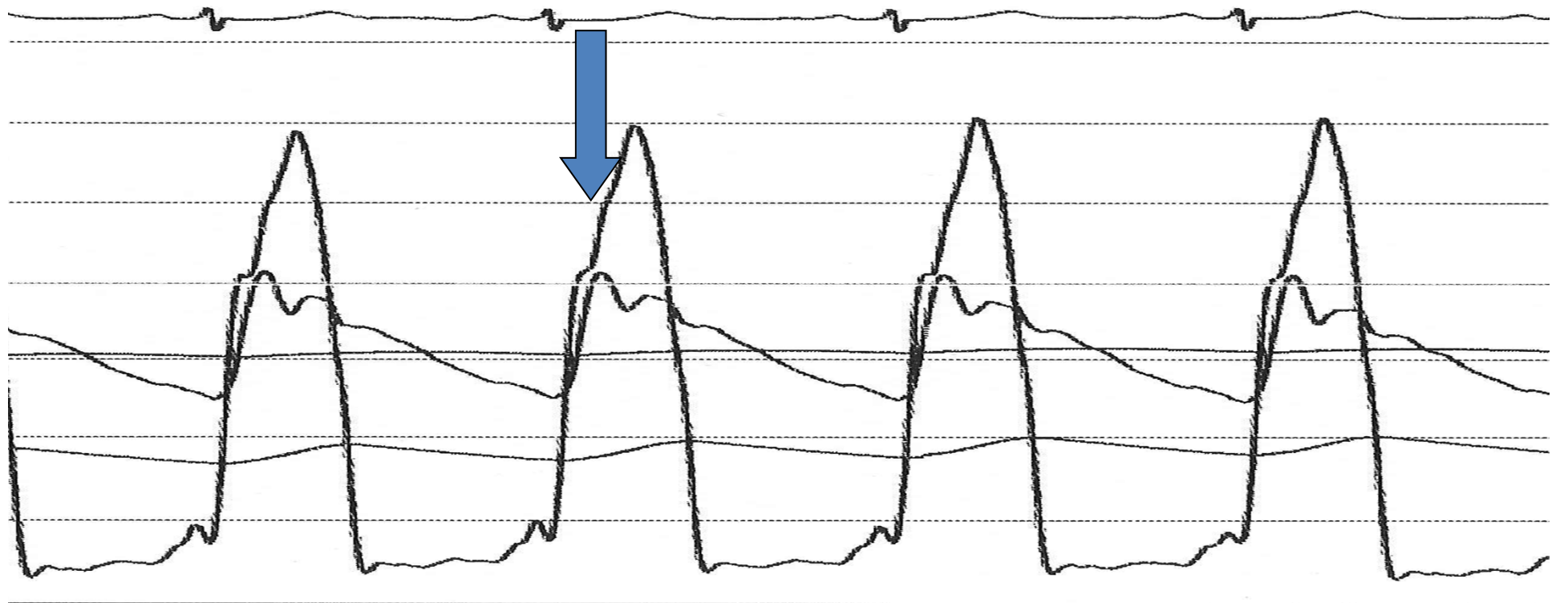
Změna morfologie a lokalizace papilárních svalů

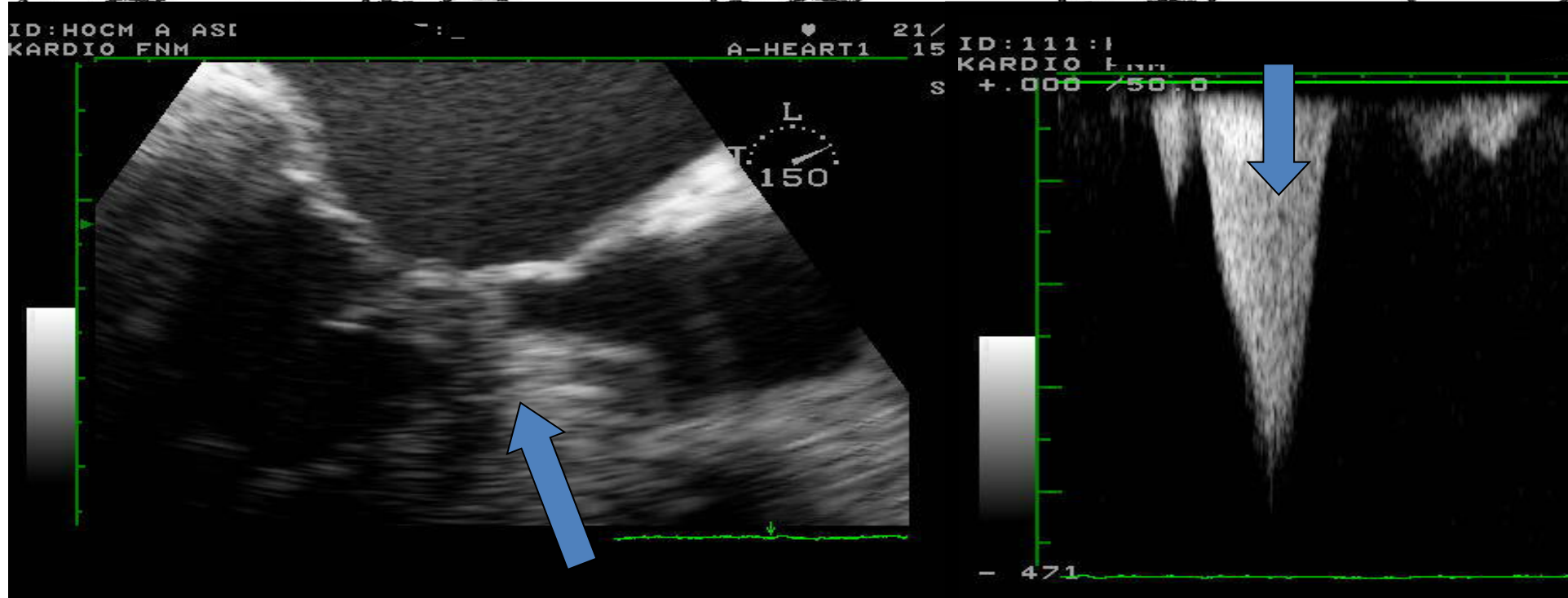
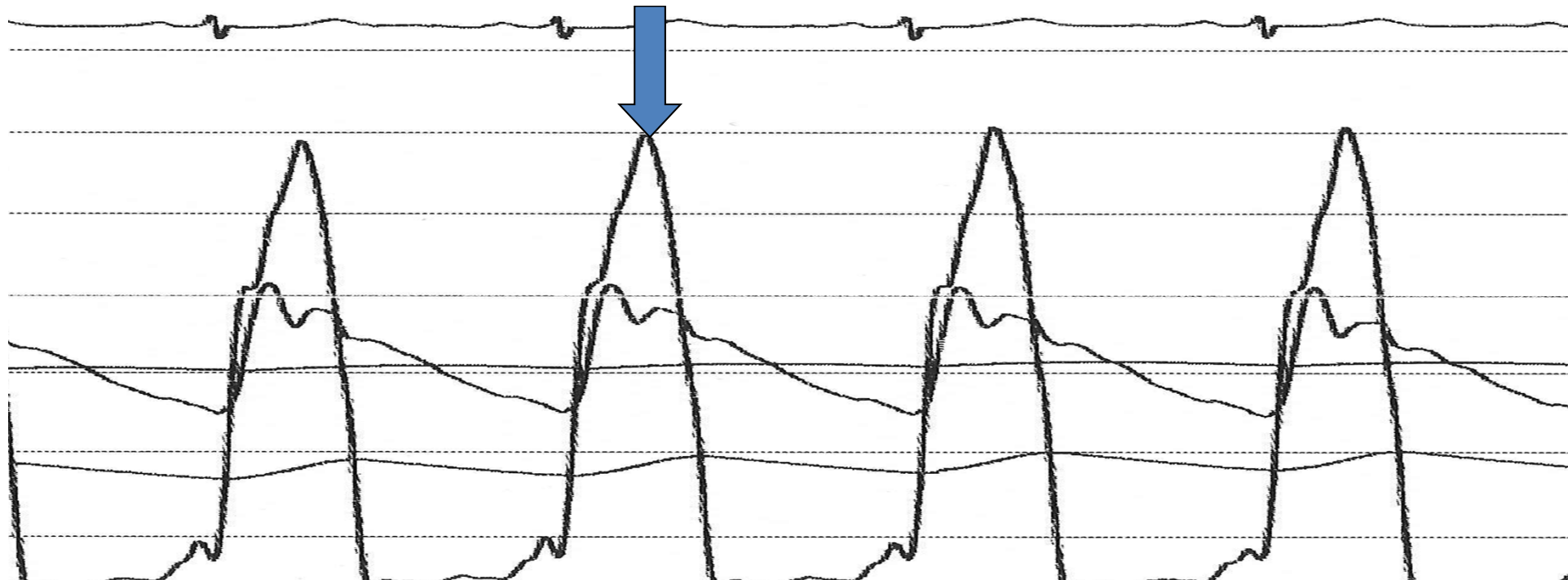


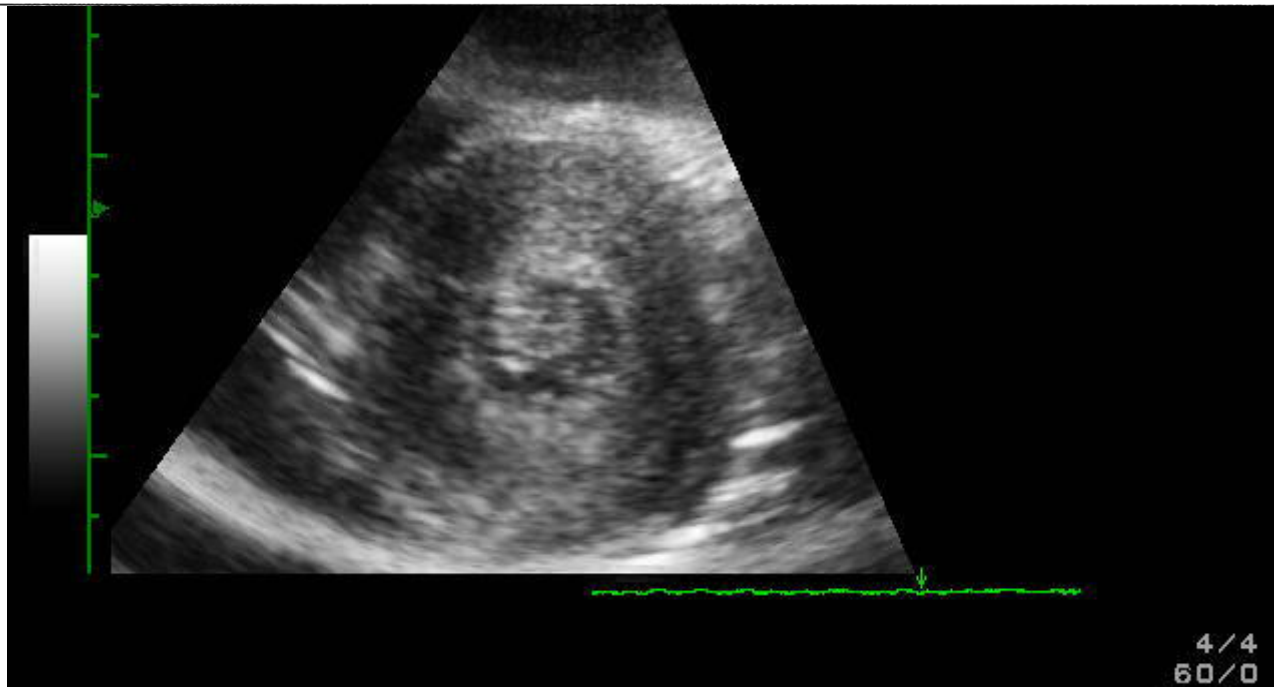
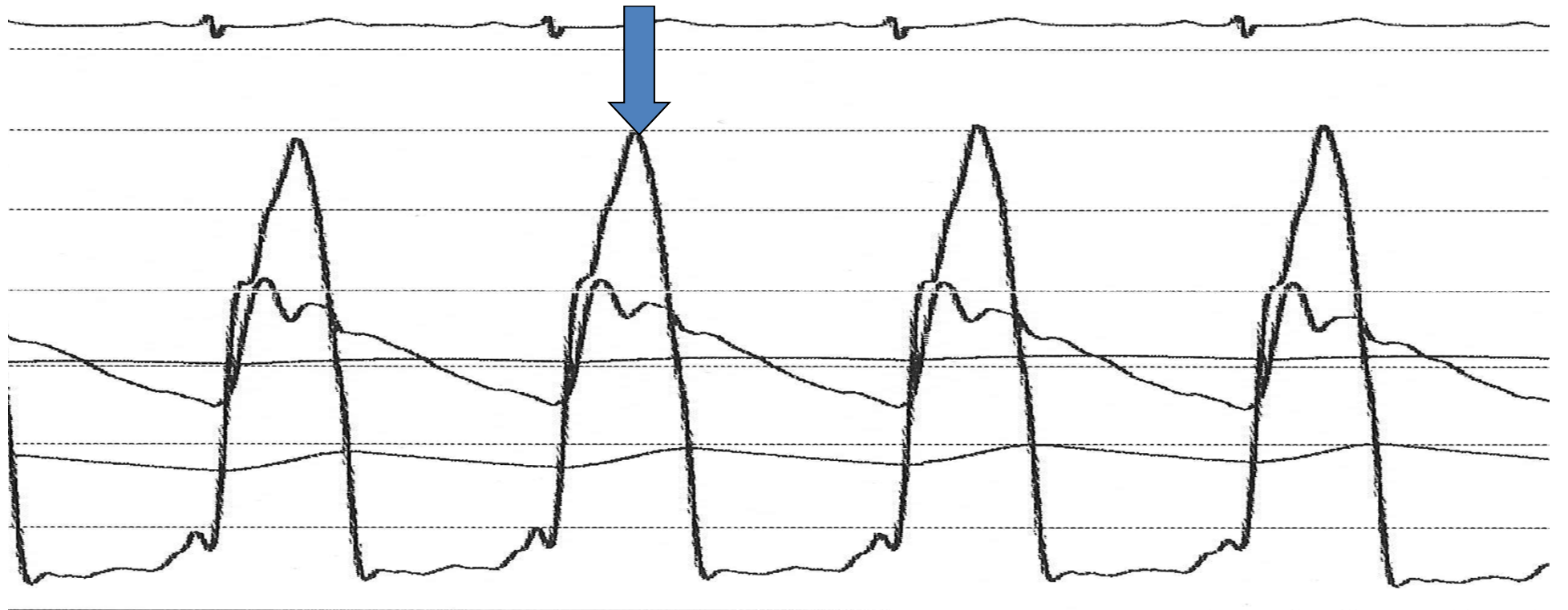


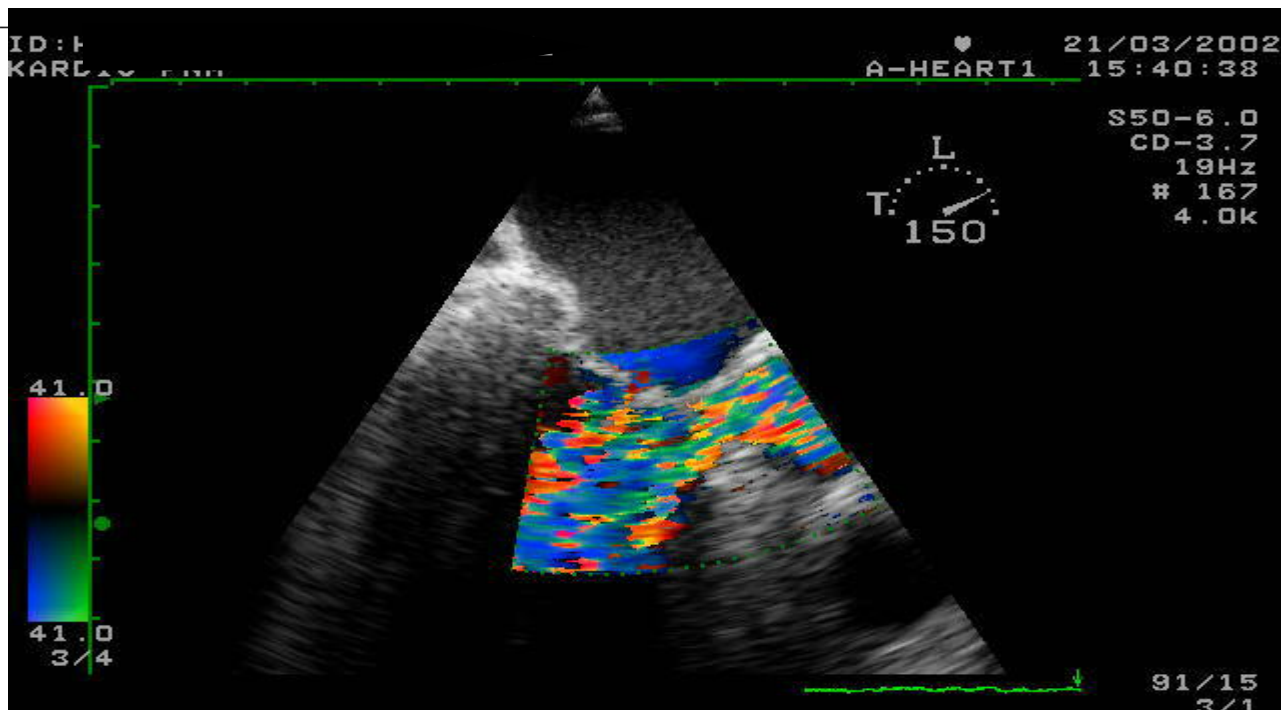
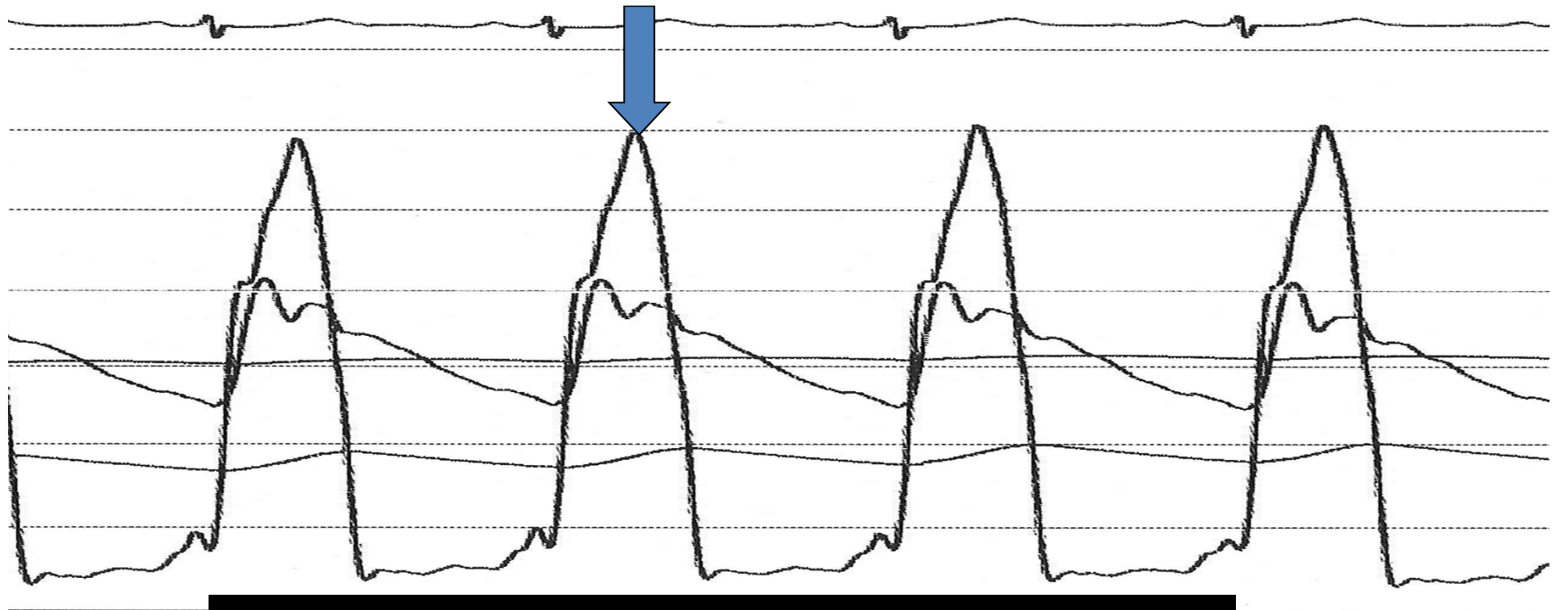


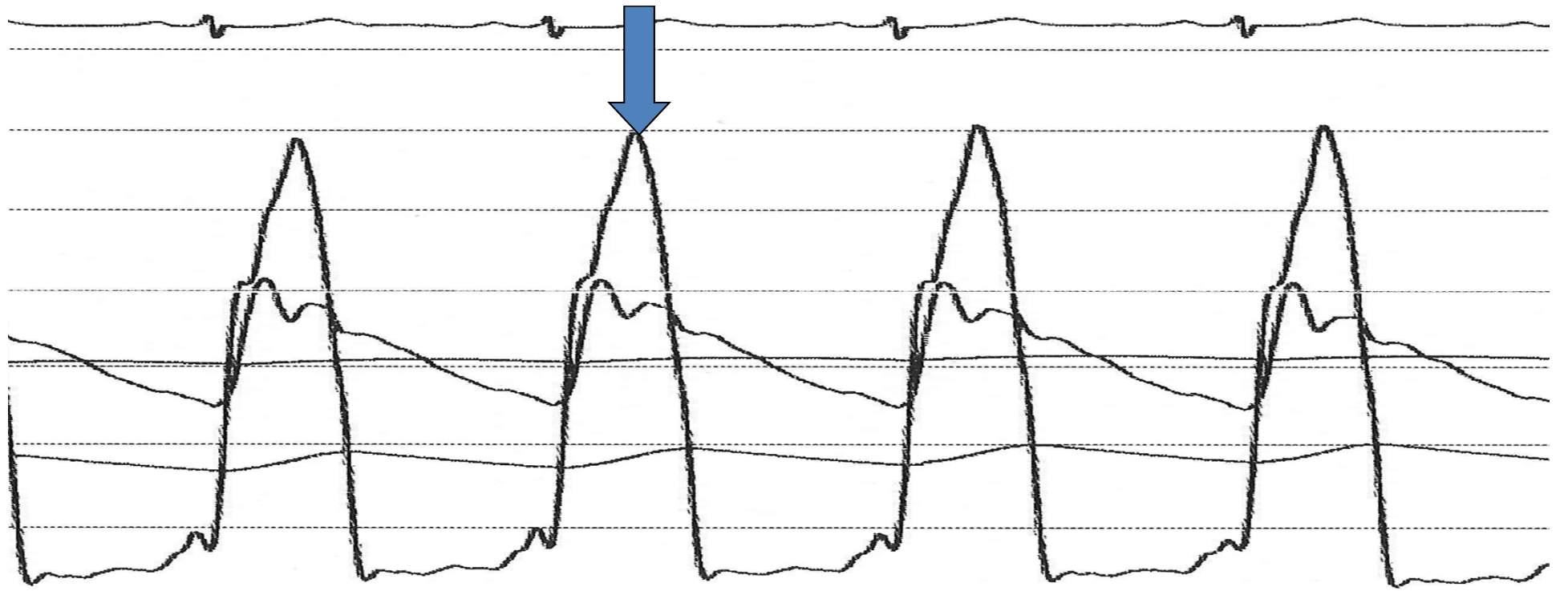








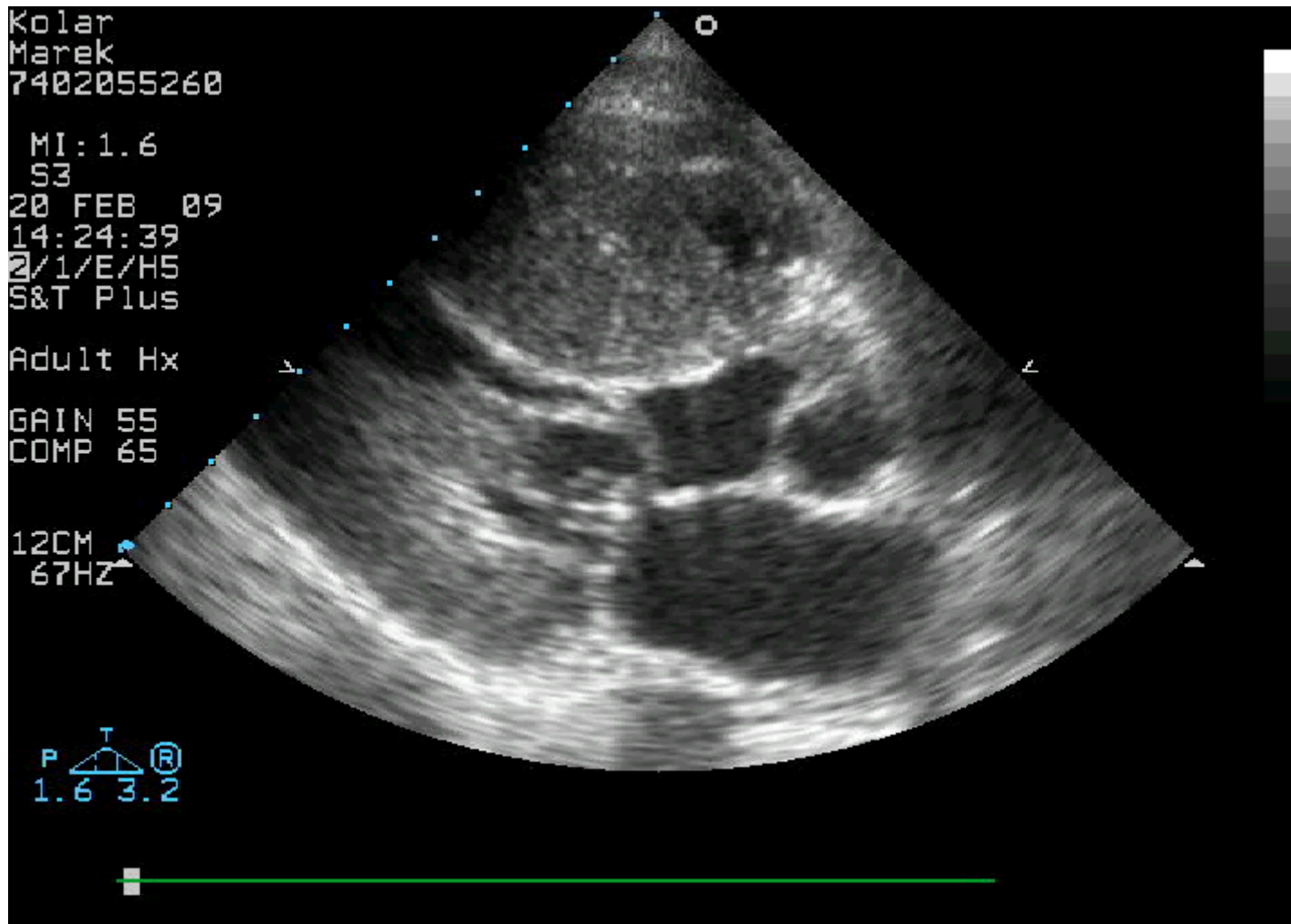




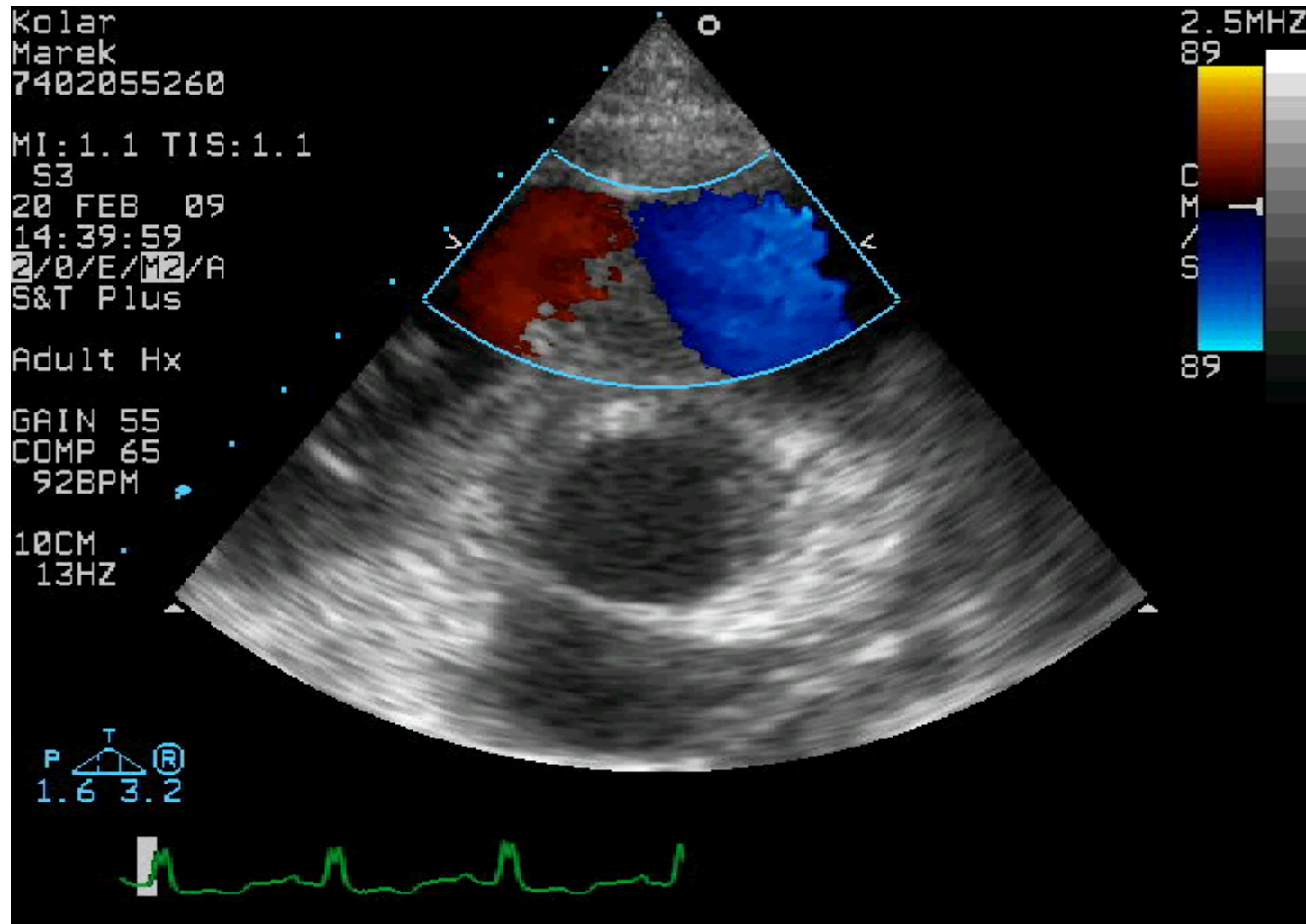
Provokace obstrukce

- Snížený preload
- Snížený afterload
- Zvýšení síly kontrakce
- Postextrasystolický stah
- Nitráty
- Valsalvův manévr
- Dobutamin
- Fyzická zátěž

Levostranná obstrukce

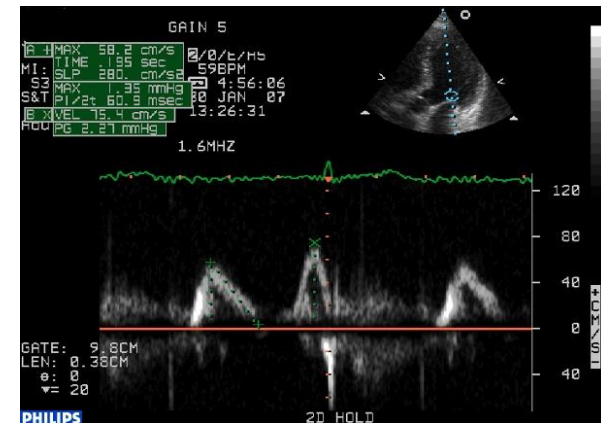
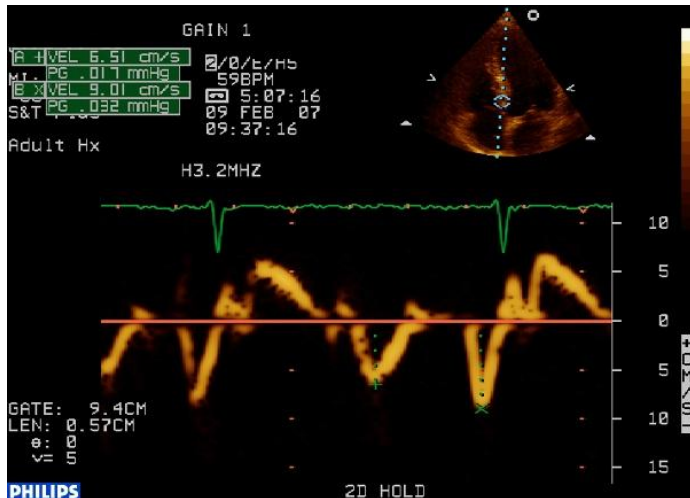


Pravostranná obstrukce



Porucha relaxace levé komory

Transmitrální tok (vlna E menší než vlna A, prodloužená decelerace), nejsou příliš specifické



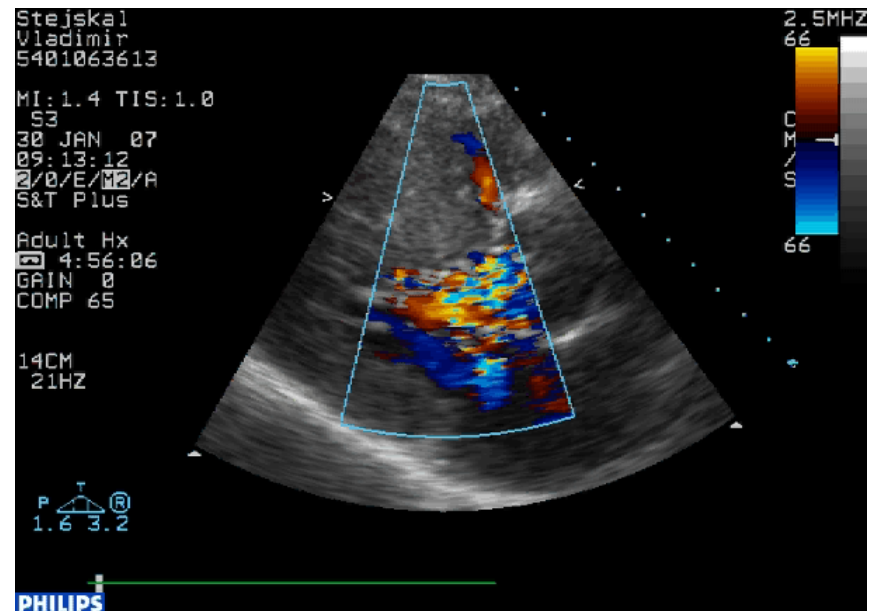
TDI mitrálního anulu (vlna E' menší než A', absolutní hodnota vlny E' < 14 cm/s), tento parametr je vysoce specifický (Nagueh, 2001)

Mitrální regurgitace u HCM

Příčiny:

- zvětšení plochy Mi chlopně
- SAM předního cípu chlopně
- nesoulad mezi velikostí předního a zadního cípů
- apikální posun papilárních svalů
- obstrukce

10-20% Mi reg. nesouvisí s HCM



Diferenciální diagnostika HCM

- Hypertrofie LK s obstrukcí
 - aortální stenóza
 - subaortální fibromuskulární stenóza
- Hypertrofie LK bez obstrukce
 - hypertenze
 - atletické srdce
 - amyloidóza
 - Fabryho, Pompeho, Danonova, Niemann-Pickova, Gaucherova choroba
 - PRKAG2 mutace, Friedrichova ataxie, sy Noanové

Dif. dg. HCM a „atletické srdce“

	HCM	Atletické srdce
Tloušťka stěny > 15mm (mladí 13mm)	++	-
LVED < 45mm	+	-
LVED > 45mm	-	+
Asymetrická septální hypertrofie	++	-
Obstrukce výtokového traktu	+++	-
Porucha plnění	+++	-
TDI Mi anulu vlna E' < 14 cm/s	+++	-
Zvětšení levé síně	+	-
Celková funkční zdatnost	-	+
Abnormality EKG	++	+/-
Regrese hypertrofie po přerušení tréninku	-	++
Klinické symptomy (synkopa, dušnost,	++	-
Rodinná anamnéza	++	-

Screening u příbuzných s HCM

EKG známky předchází echo obrazu HCM!

EKG

- Velká kritéria
 - známky LVH a repolarizační změny
 - negativita T vlny I, aVL nebo V3-V6 nebo II, III, aVF
 - patologické Q nejméně ve 2 svodech
- Malá kritéria
 - úplný BBB nebo AV převodní defekt
 - repolarizační změny V1-V6
 - hluboké S ve V2 (>25mm)

Echokardiografie

- Velká kritéria
 - LVH \geq 13mm anteroseptálně, nebo \geq 15mm posteroseptálně nebo u volné stěny
 - významný SAM
- Malá kritéria
 - LVH \geq 12mm anteroseptálně, nebo \geq 14mm posteroseptálně nebo u volné stěny
 - střední SAM
 - redundantní Mi cípy

Dg. HCM je pravděpodobná u příbuzných 1.st. pokud platí 1 velké kritérium, nebo 2 malá ECHO, nebo 1 malé ECHO a 2 malá EKG kritéria

Doporučení pro dg. a sledování

- První kontakt:

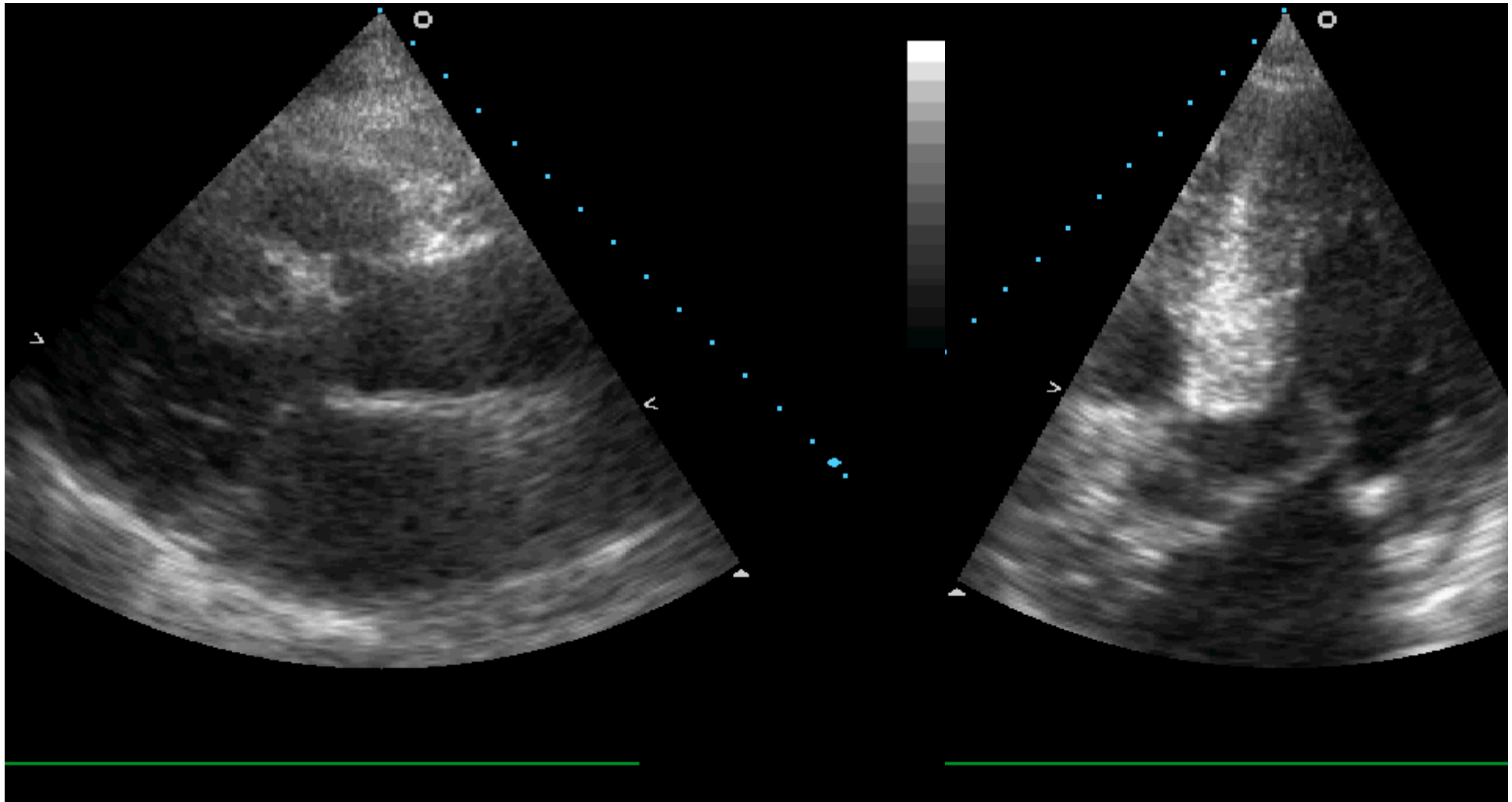
- anamnéza, EKG, ECHO vždy
- provokační test, Holter EKG, ergometrie

- Sledování:

- symptomatictí a 3 měsíce
- asymptomatictí a 12 měsíců
- screening příbuzných 1. stupně
 - děti 12-18 let kontrola po 12-18 měsících
 - dále kontroly po 5 letech

Sourozenci s HCM

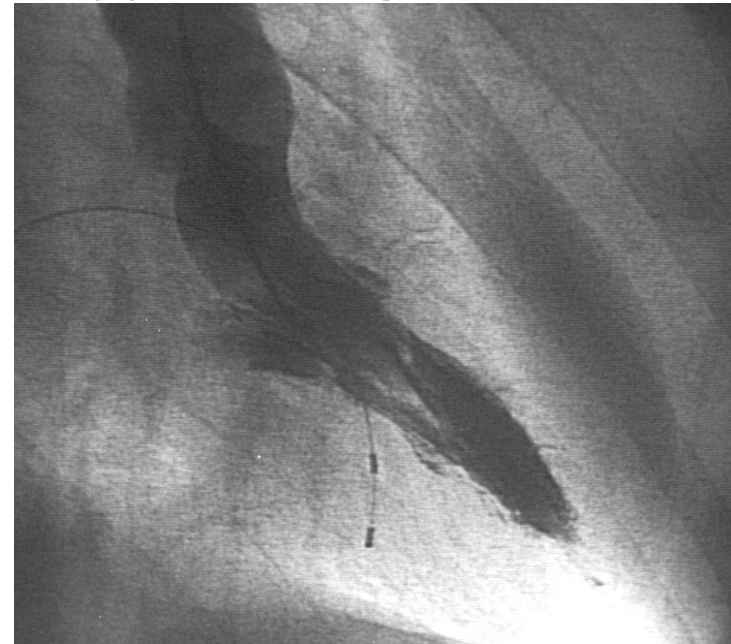
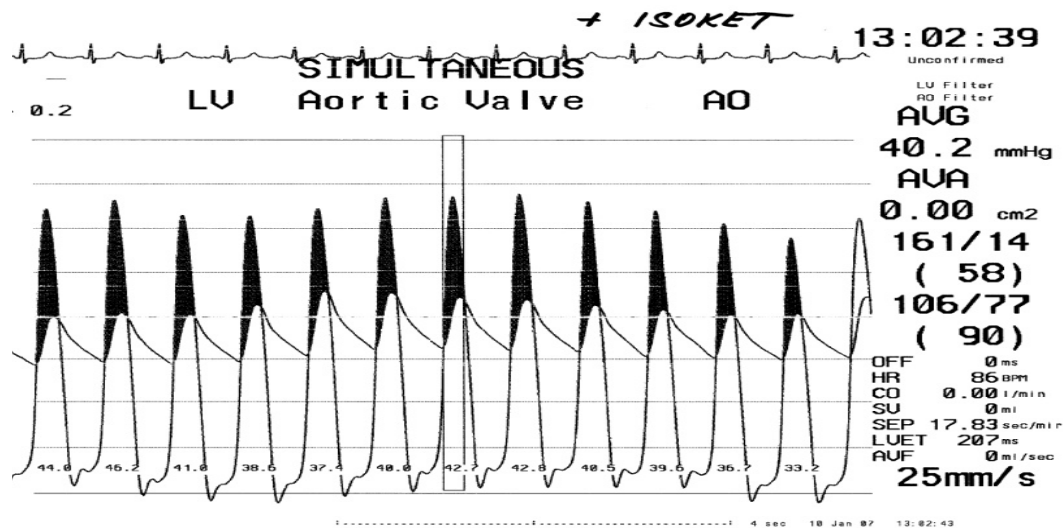
(věkový rozdíl 16 let)



Katetrizační vyšetření

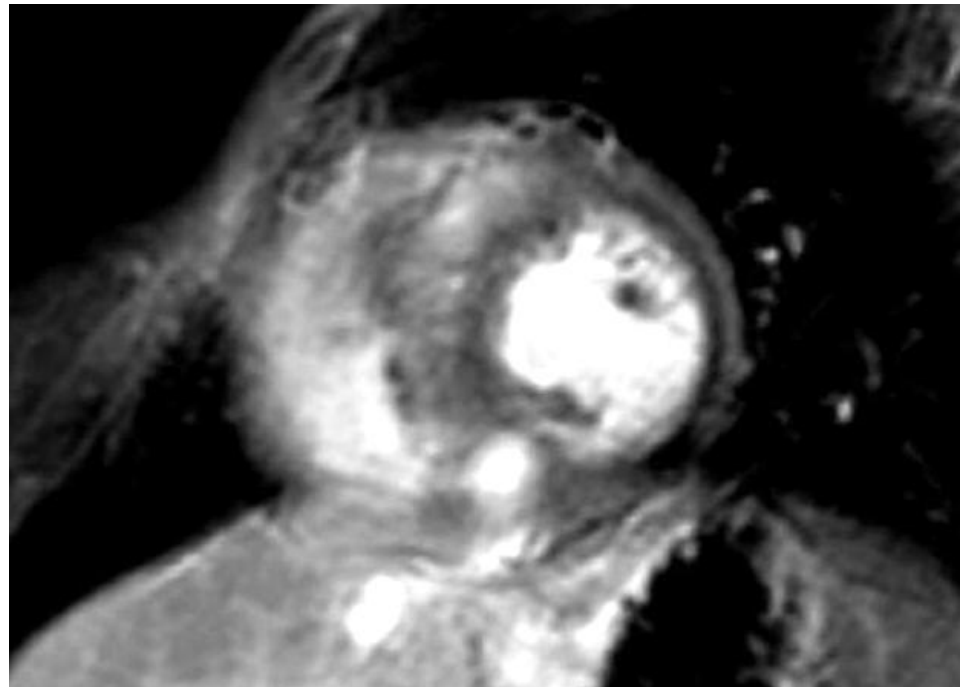
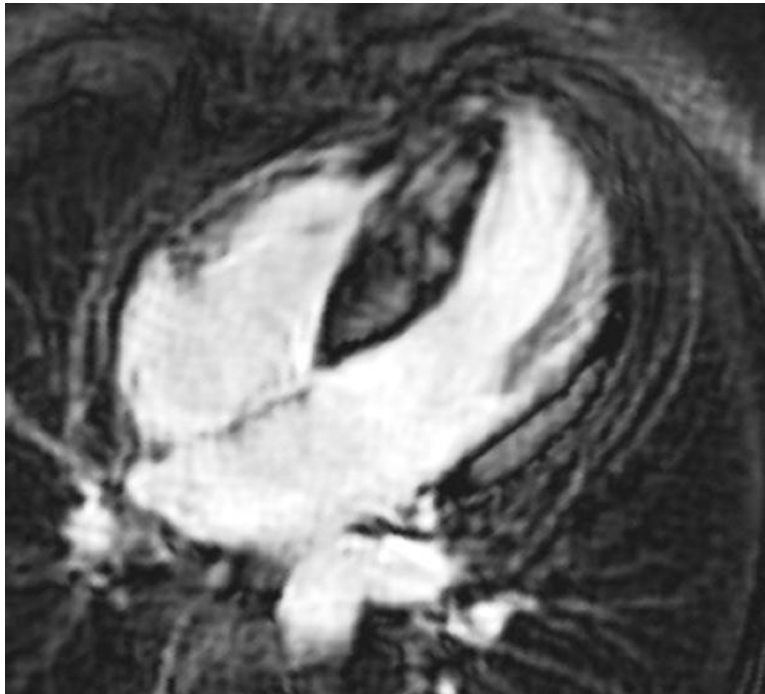
Dříve „zlatý standard“

- **SKG** – především k vyloučení ICHS
- **Levostranná ventrikulografie** – tvar LK, EF, Mi reg.
- **Hemodynamické vyšetření** – typický je nárůst gradientu v pozdní fázi systoly

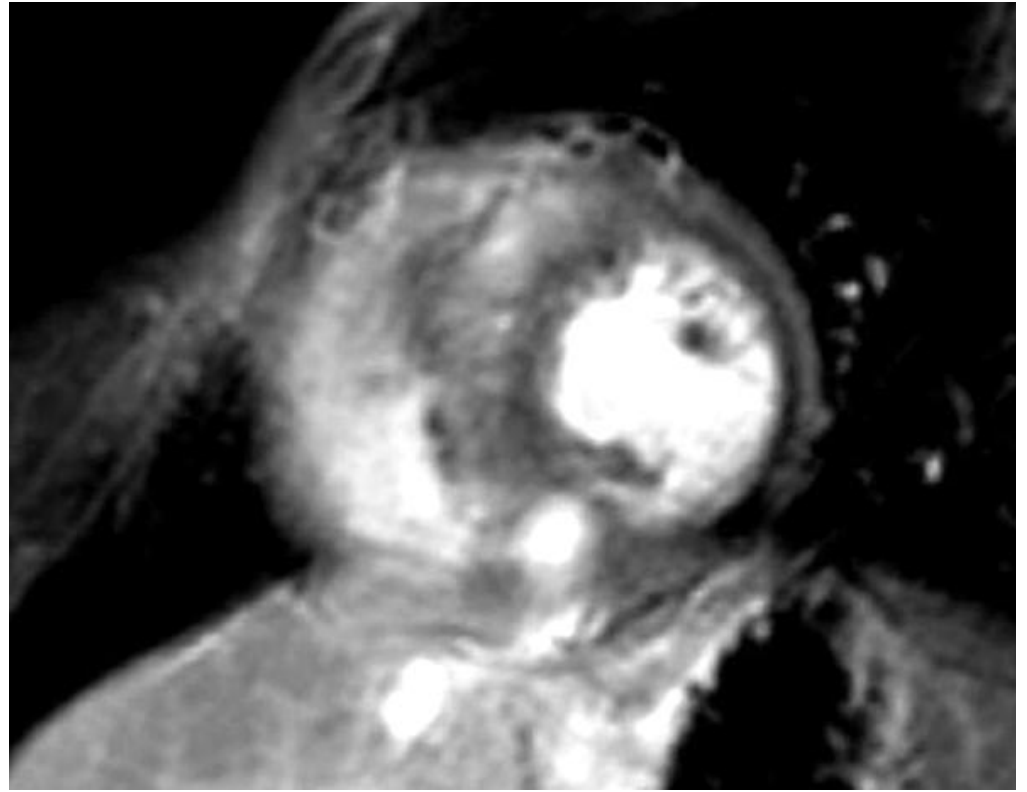
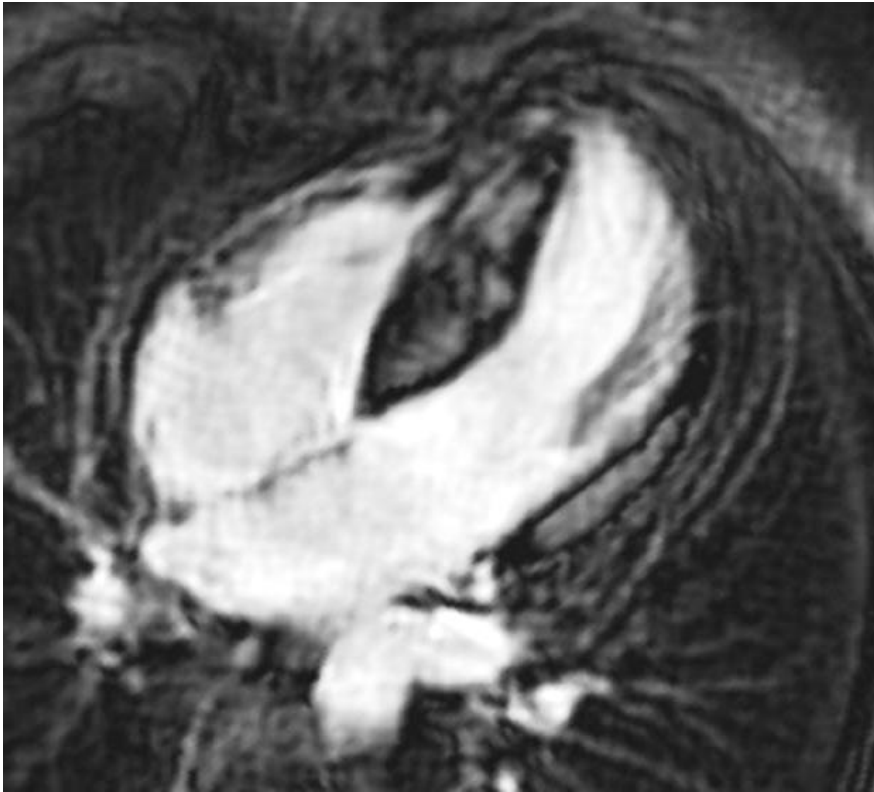


Nové zobrazovací metody

- **MSCT** – umožňuje přesné zobrazení srdeční morfologie, nemožnost kvantifikace obstrukce, nevýhoda radiace
- **Magnetická resonance** – přesná kvantifikace morfologie, dobré zobrazení fibrotických ložisek; prognostický význam



GLE



Cardiac MR (LE) and sudden death in HCM pts
a systematic review

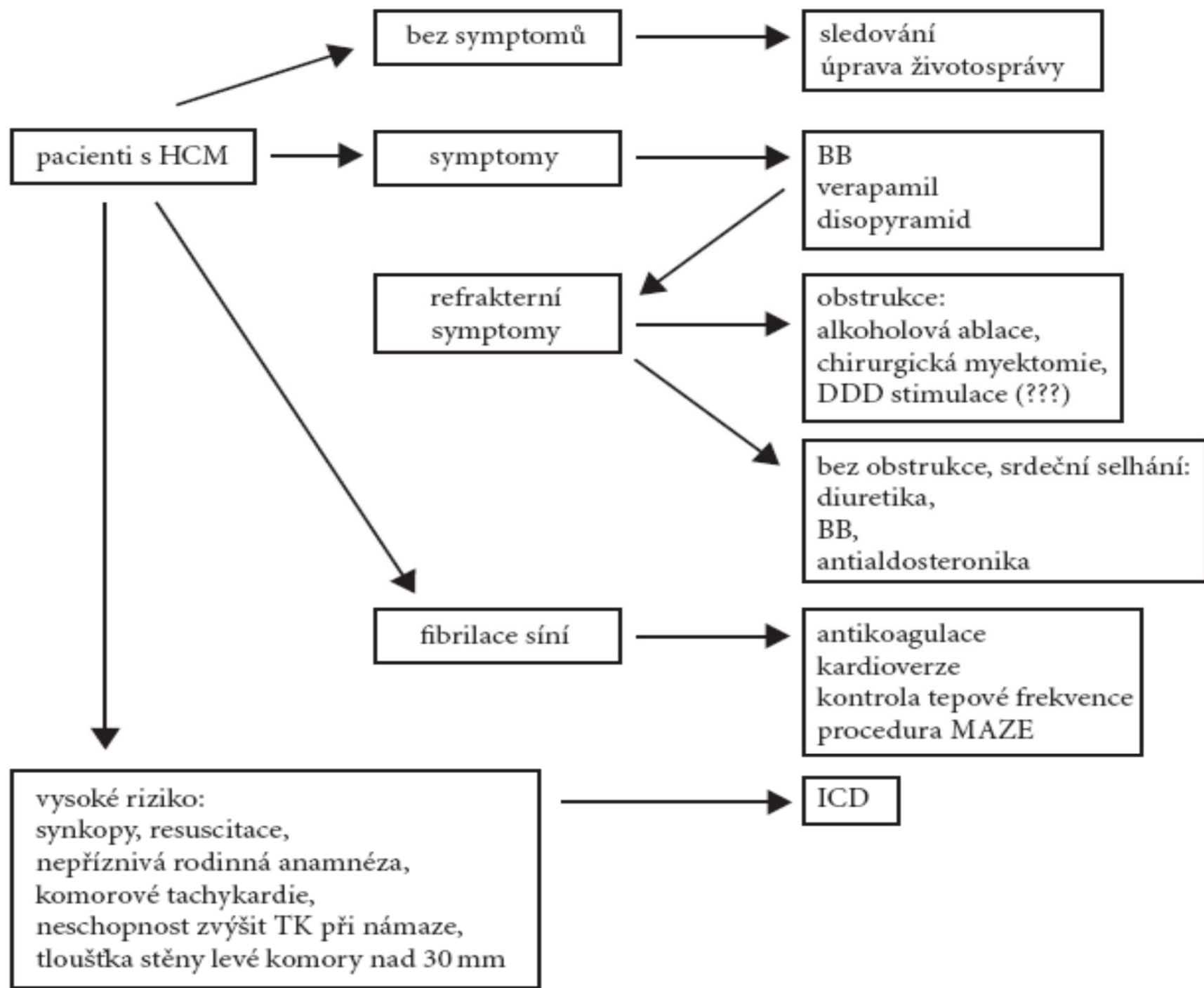
Reddy ST et al; ACC 2012

- 1063 pts., LE detected in 60% of pts., F-U 43 months.
- LE was associated with VT/VF (OR=9;p<0.05)
- LE predicted SD (OR=3.3; p<0.05)
- Conclusion: LE consistently predicted VT/VF and was a predictor of SD

Prognóza

- Mortalita/rok:
 - Celková 1,3%
 - Kardiální 0,8%
 - Náhlá smrt 0,6%
- Přežití:
 - 5 let 96%
 - 10 let 91%
 - 15 let 78%





Riziko náhlé smrti

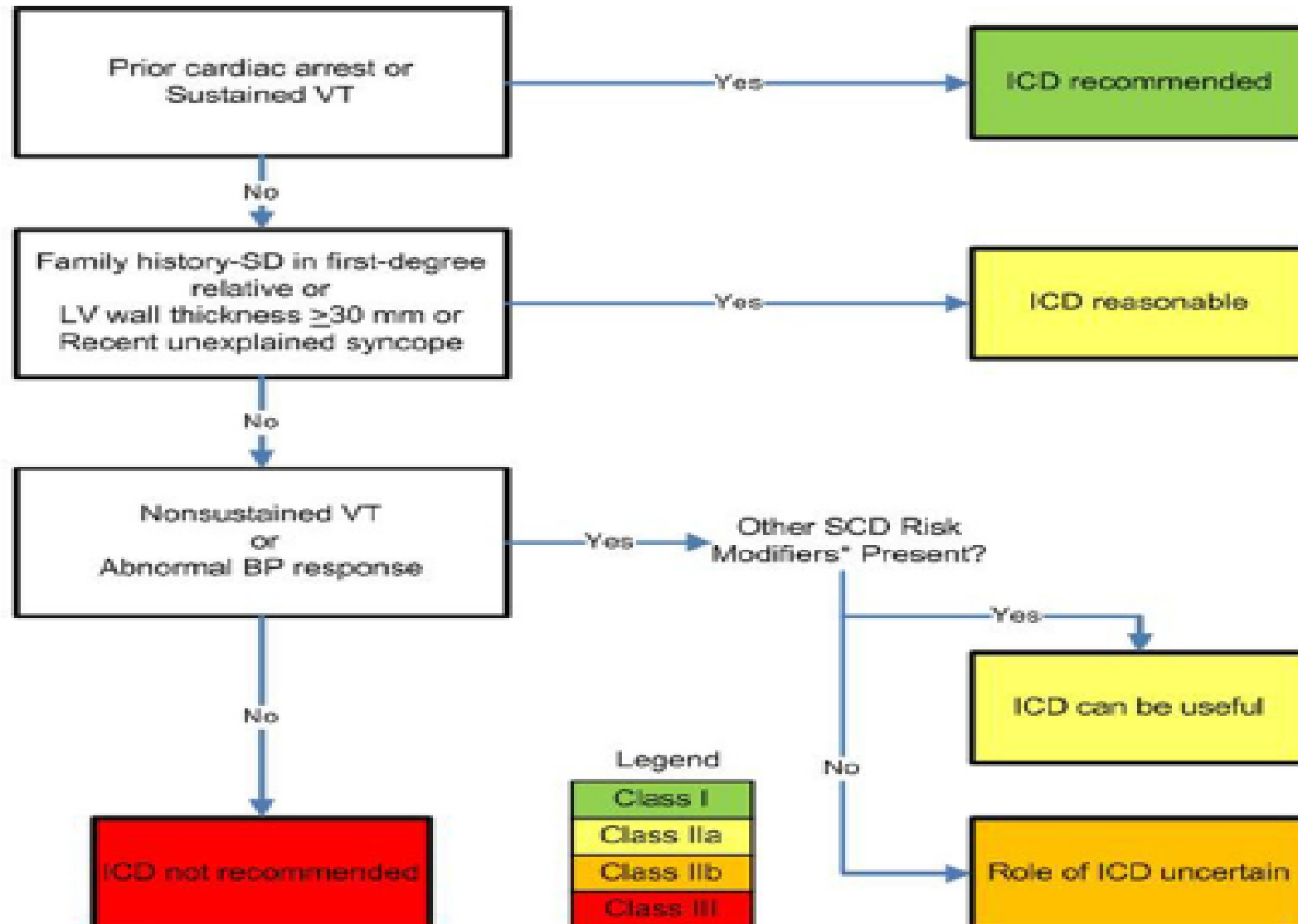
- **Velká kritéria**

- Spontánně vznikající komorové tachykardie
- Anamnéza kardiopulmonální resuscitace
- Synkopa nejasné etiologie
- Rodinná anamnéza náhlé smrti
- Tloušťka stěny LK > 30 mm
- Hypotenzní reakce na zátěž
- NS VT

- **Malá kritéria**

- Koronární nemoc
- Mikrovaskulární dysfunkce
- Nitrokomorová obstrukce > 30 mmHg
- „Maligní“ genotyp
- Rozsáhlá fibróza myokardu

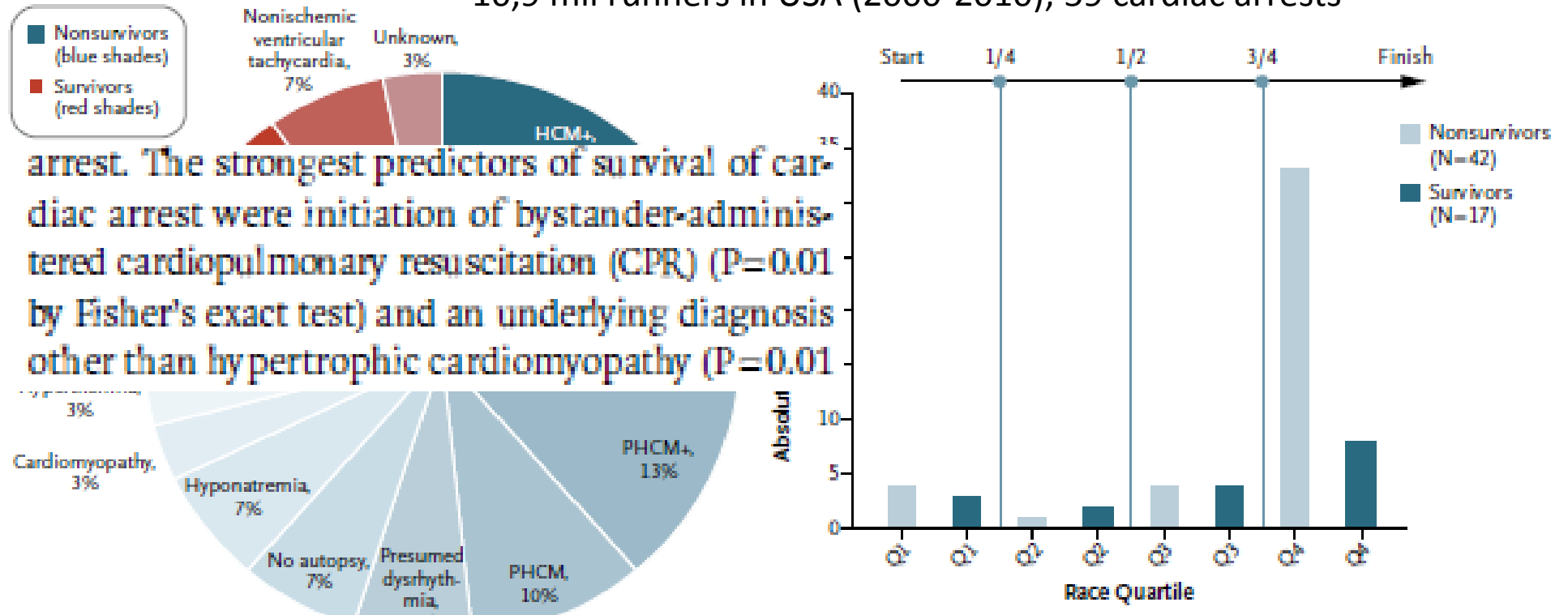
Riziko NS dle US Guidelines



HCM a vytrvalostní běh

Kim JH et al. NEJM 2012

10,9 mil runners in USA (2000-2010); 59 cardiac arrests

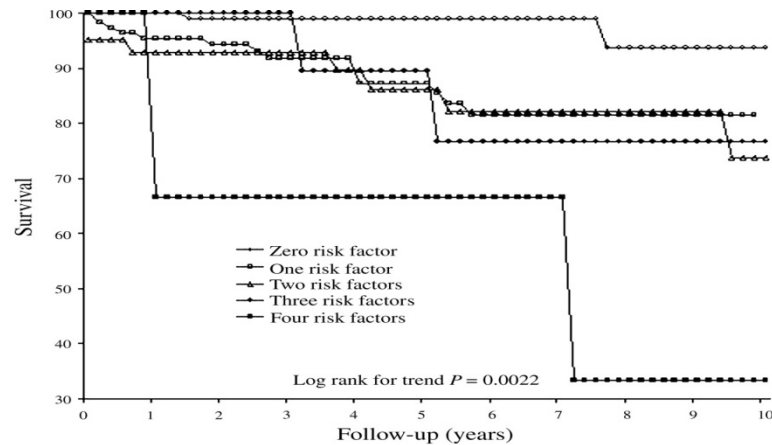


Marathons and half-marathons are associated with a low overall risk of cardiac arrest and sudden death. Cardiac arrest, most commonly attributable to hypertrophic cardiomyopathy or atherosclerotic coronary disease, occurs primarily among male marathon participants; the incidence rate in this group increased during the past decade.

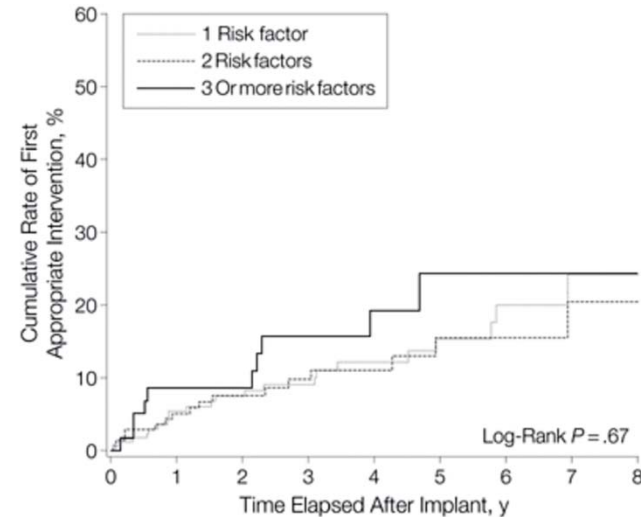
Doporučení týkající se fyzické zátěže a sportu u pacientů s HCM

Zcela nevhodné	Fotbal Hokej Basketbal Házená Squash Sprinty Tenis (dvouhra) Windsurfing Posilování Potápění
K individuálnímu posouzení	Volejbal Lyžování Vytrvalostní běh Tenis (čtyřhra) Jízda na kole Jízda na koni Plavání
Možné	Golf Plavání – koupání Šnorchlování Bruslení Rychlá chůze

Risk of SCD in HCM: risk factors



Number of risk factors	Number of patients at risk			
	0-year follow-up	3-year follow-up	6-year follow-up	9-year follow-up
Zero	117	71	35	9
One	114	72	35	11
Two	42	31	20	12
Three	12	10	5	2
Four	3	2	1	1



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8
1 Risk factor	173	150	119	98	70	48	31	18	16
2 Risk factors	143	123	95	71	53	34	28	16	6
3 Or more risk factors	59	52	38	32	23	11	9	8	6

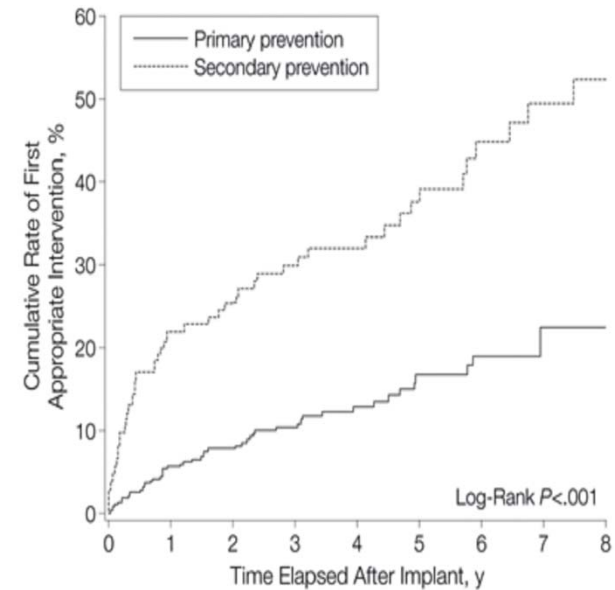
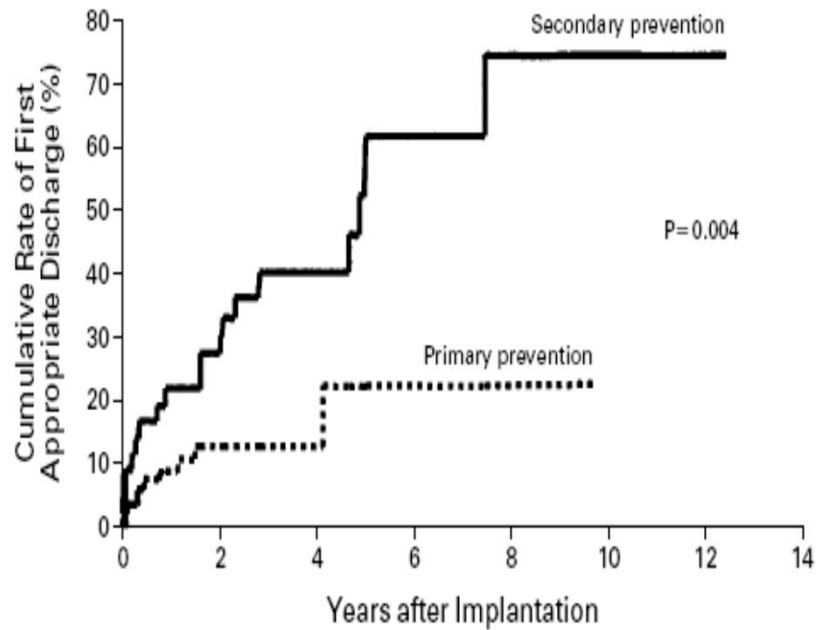
Elliott PM et al., Eur Heart J 2006

An important proportion of ICD discharges occurred in primary prevention patients who had undergone implantation for a single risk factor.

Therefore, **a single marker of high risk for sudden death may be sufficient to justify consideration for prophylactic defibrillator** implantation in selected patients with HCM

Maron BJ, Spirito P, et al. JAMA 2007

ICD and SCD in HCM



No. at risk

Primary prevention	383	332	256	205	148	95	70	43	28
Secondary prevention	123	95	85	70	51	39	28	18	16

Maron BJ et al., N Engl J Med 2000

Maron BJ, Spirito P, et al. JAMA 2007

Device complications and inappropriate ICD shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy.

Lin G et al. Heart 2009

- Device complications and inappropriate ICD shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
- A total of 181 patients were included (mean age 44 (SD 17) years; 62% males). During a mean follow-up of 59 (42) months (4.92 years; 830.75 patient-years), 65 patients (36%) had a total of 88 device complications, including 42 (23%) patients with inappropriate shocks.
- The rate of inappropriate shocks was 5.3% per year (vs 4% risk of appropriate shocks).
- The rate of inappropriate ICD shocks and frequency of device complications in HCM patients are not insignificant and are most common in younger patients and those with atrial fibrillation

Medikamentózní terapie

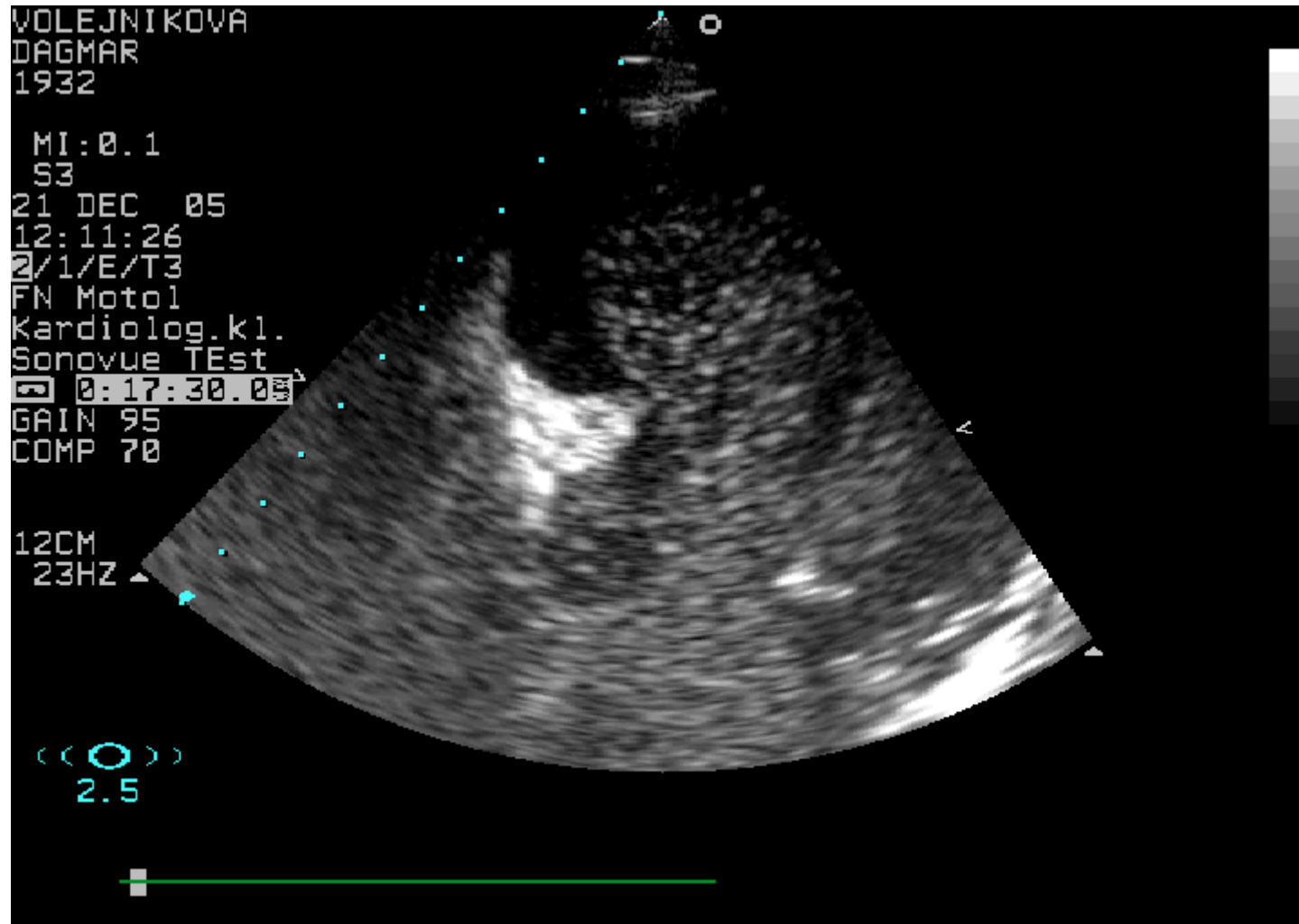
- Betablokátory a/nebo verapamil
- Disopyramid
- Srdeční selhání – burn-out fáze
 - ACE inhibitory, sartany, diuretika, antialdosteronika
- Sartany?
- Terapie FS

ASA

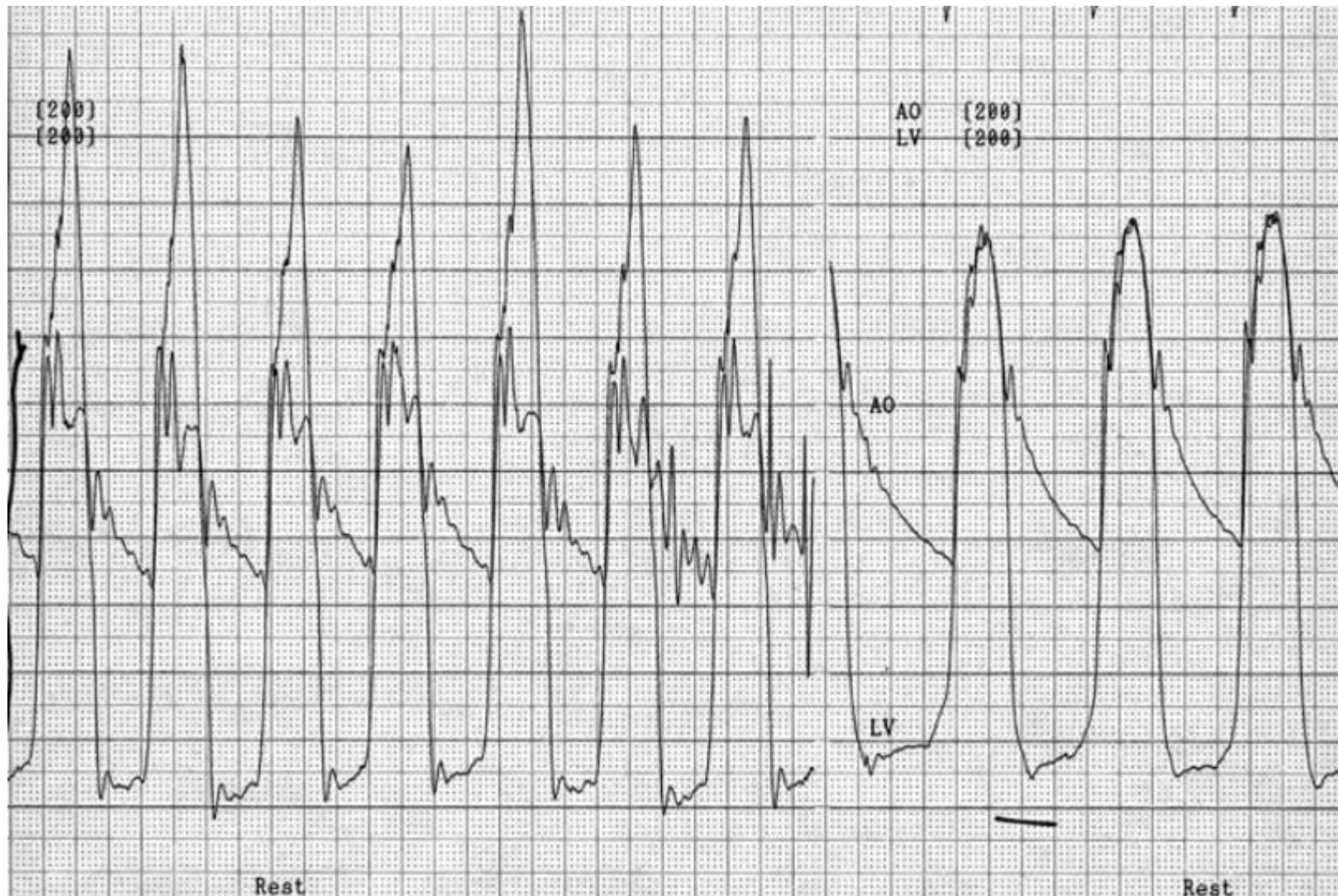
alkoholová septální ablace

- Podstatou je aplikace několik ml alkoholu do septální větve zásobující bazální septum s indukci nekrózy, remodelace LK

Real-time imaging

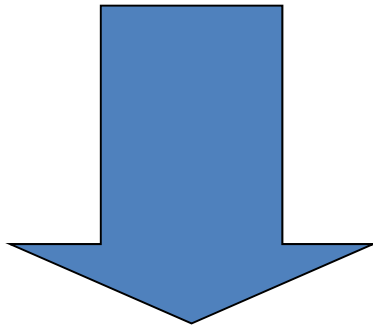


Optimální hemodynamický efekt



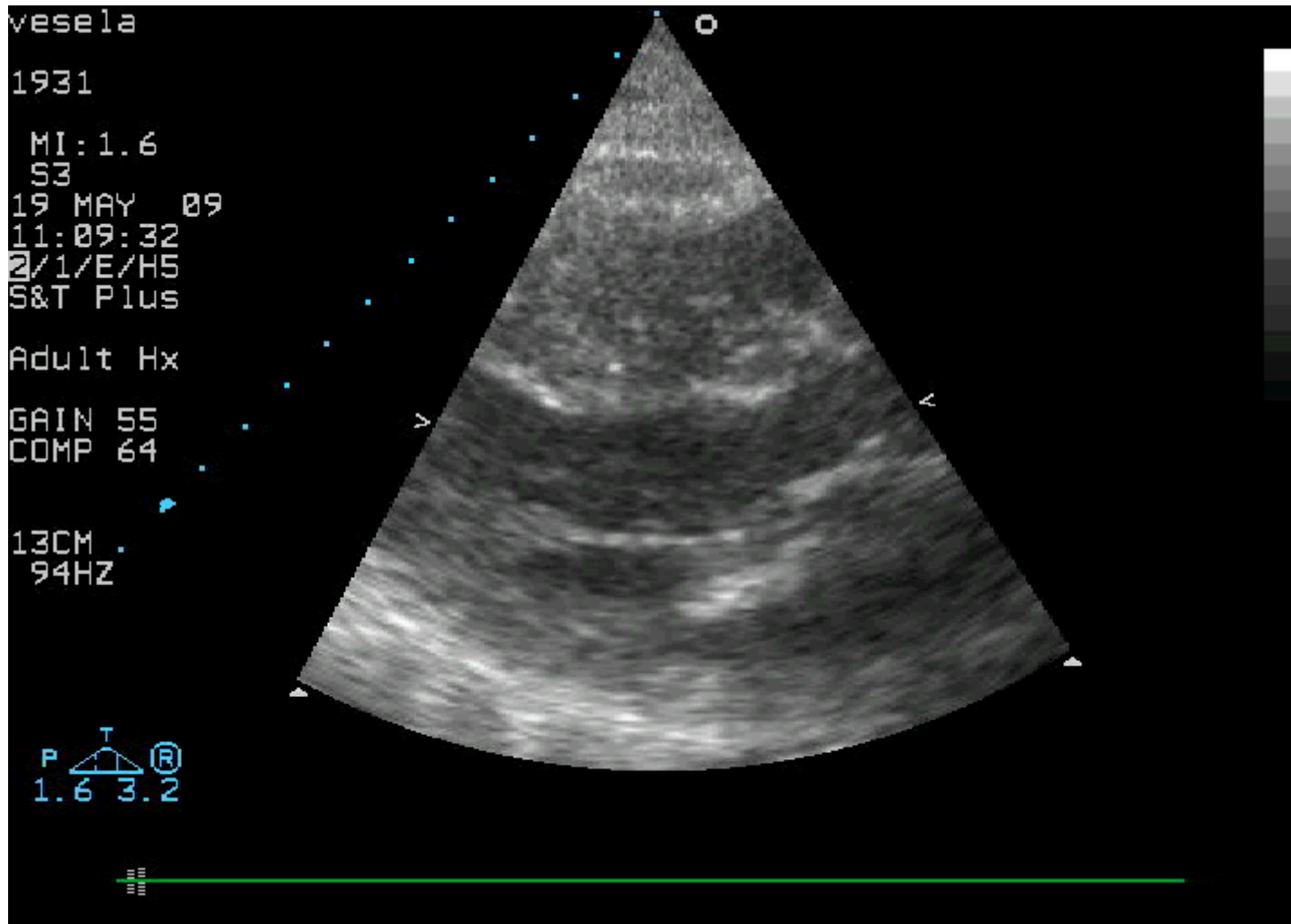
Změna ablační techniky

- „Superselektivní“ podávání menšího množství alkoholu do sekundárních větví septální tepny

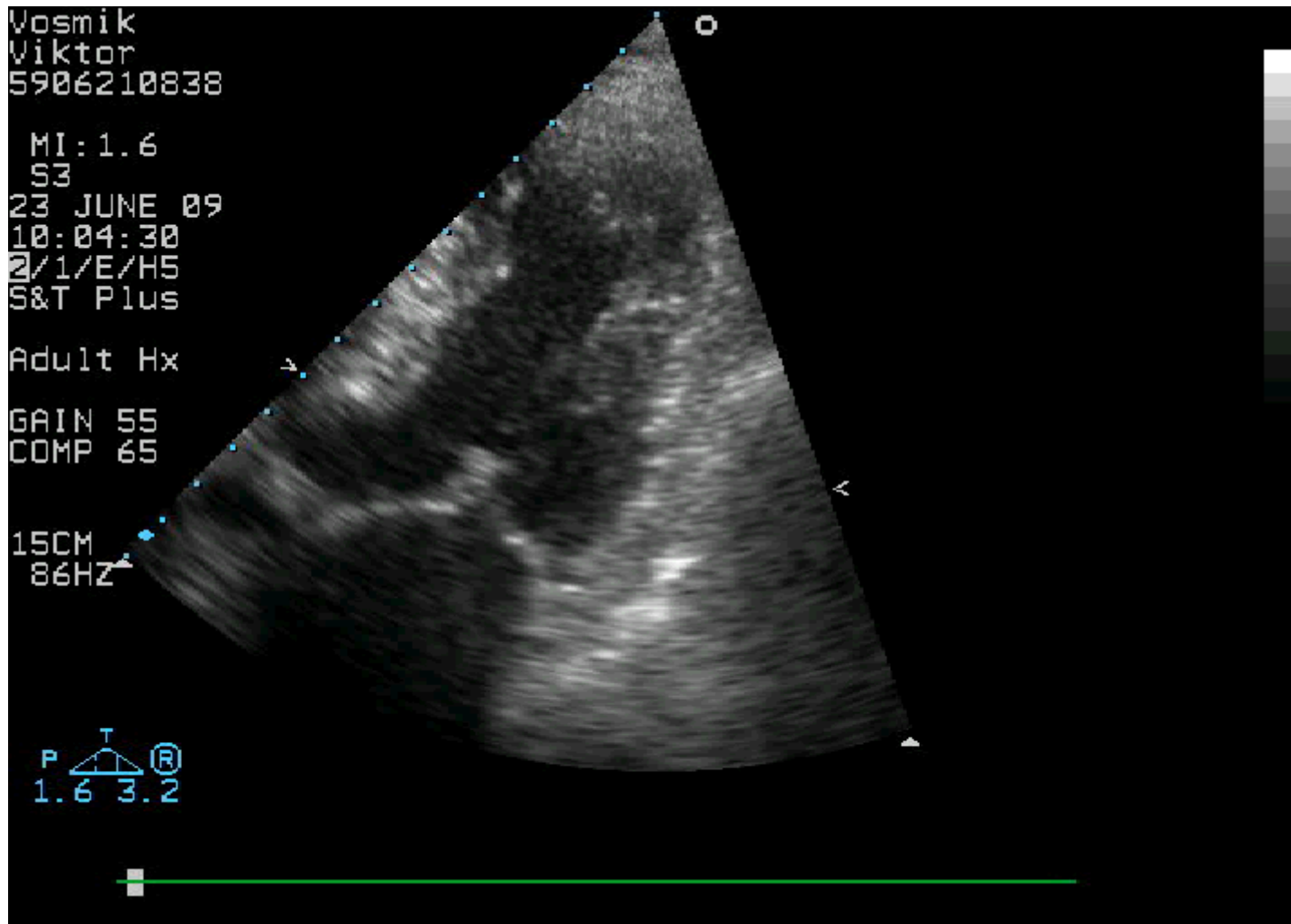


- Zmenšení reziduálních defektů nemajících již „morfologii chirurgické myektomie“

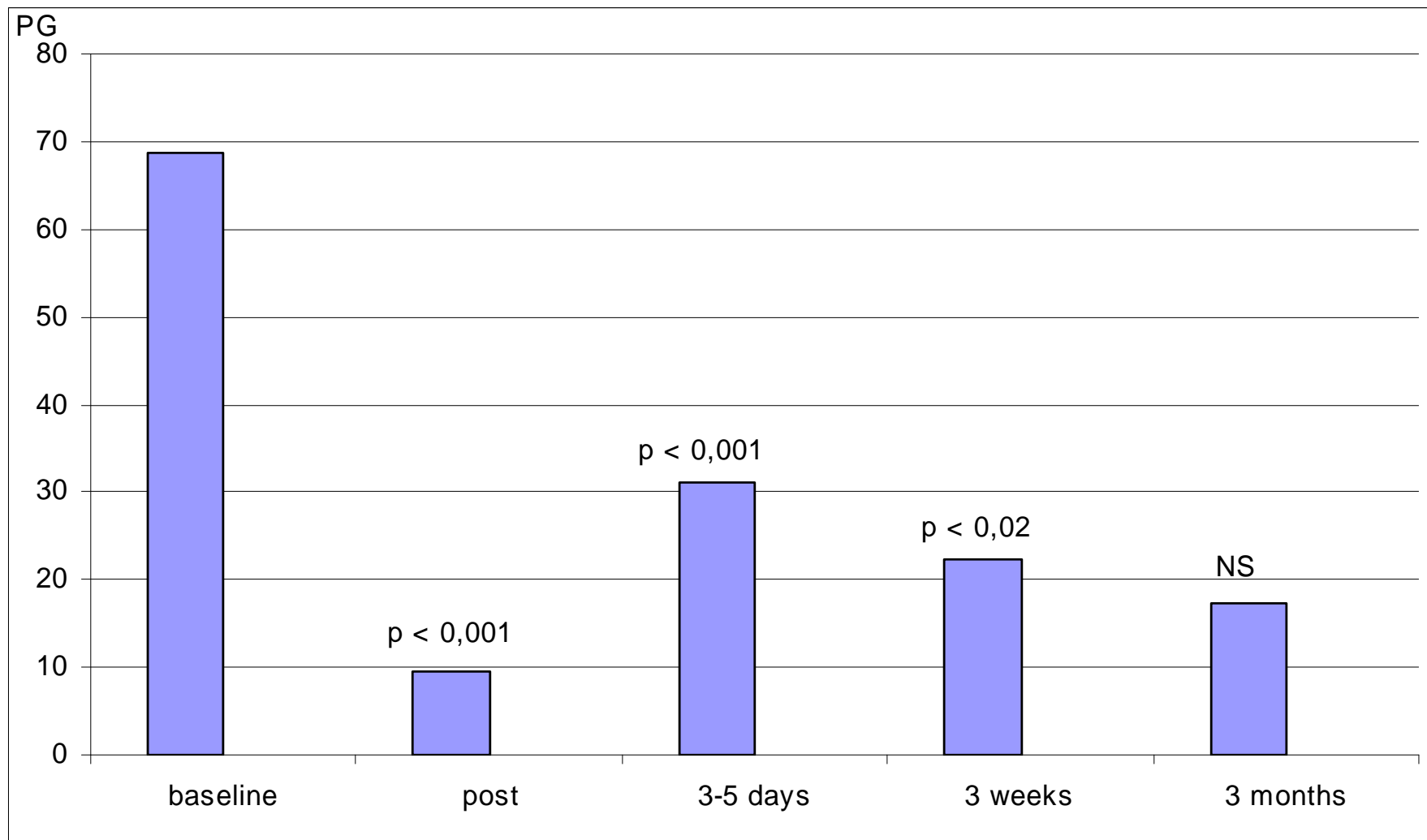
Myectomy-like ASA



Low-dose ASA



Časový průběh změn po ASA



ASA: Multicenter European Study

	Baseline n=421	Follow-up n=394	P value
Age, years – median (IQR)	59 (48-67)		
Alcohol volume, ml – median (IQR)	1.5 (1-2)		
Left ventricular outflow gradient, mmHg	89 (60-130)	21.5 (11-42)	<0.01
Septum thickness, mm	21 (19-24)	17 (14-20)	<0.01
Left ventricular diameter, mm	43 (39-46)	45 (41-48)	<0.01
Left atrium diameter, mm	46 (42-50)	44 (41-48)	<0.01
Left ventricular ejection fraction, %	70 (60-78)	65 (60-75)	<0.01
Dyspnea, class (New York Heart Association)	3 (3-3)	1.5 (1-2)	<0.01
Angina pectoris, class (Canadian Cardiovascular Society)	2 (1-3)	1 (0-1)	<0.01

ASA: Multicenter European Study

Major complications and therapeutic interventions during early post-ASA period

Death, n (%)	<u>3 (0.7)</u>
Resuscitation for complete heart block, n (%)	<u>5 (1.2)</u>
Syncope, n (%)	1 (0.2)
Pericardial effusion or cardiac tamponade, n (%)	2 (0.4)
No-reflow phenomenon, n (%)	1 (0.2)
Alcohol leakage into the left anterior descending artery, n (%)	1 (0.2)
Pulmonary embolism, n (%)	1 (0.2)
Post-interventional sustained ventricular tachycardia/fibrillation, n (%)	3 (0.7)
Non-sustained ventricular tachycardia, n (%)	<u>12 (2.9)</u>
Post-interventional cardiac failure, n (%)	1 (0.2)
Implantation of cardioverter-defibrillator for post-ASA ventricular arrhythmia, n (%)	1 (0.2)
Implantation of cardioverter-defibrillator in primary prevention of sudden death, n (%)	7 (1.7)
Electrical cardioversion for atrial fibrillation, n (%)	1 (0.2)
Radiofrequency catheter ablation for supraventricular tachycardia, n (%)	1 (0.2)
Pacemaker implantation for hypersensitive carotid sinus, n (%)	1 (0.2)

ASA: Multicenter European Study

Complete heart block

	N = 421
Early CHB/Pacemaker yes, n (%)	16 (3.8)
Early CHB/Pacemaker no, n (%)	33 (7.8)
Late and recurrent CHB/Pacemaker yes, n (%)	19 (4.5)
Late CHB/Pacemaker no, n (%)	2 (0.5)

70 pts. (17%) CHB; 21 pts. (5%) late CHB; 35 pts. (50%) PPM.

Ninety-seven percent of CHB occurred until the fifth post-ASA day.

Multivariate analysis identified the post-procedural bundle branch block and age as independent predictors of CHB.

**ASA je zavedená
klinická metoda v léčbě
symptomatických
pacientů s HOCM.
Dlouhodobé výsledky
jsou uspokojivé.**

**Dochází ke snížení PG,
remodelaci LK, zlepšení
diastolické funkce a
výkonnosti LK.**

**Symptomatologie se
výrazně zlepšuje.**

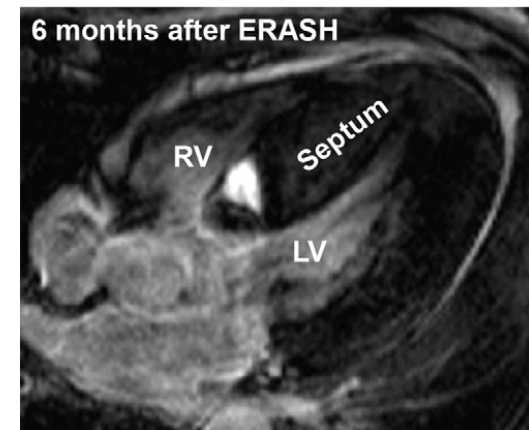
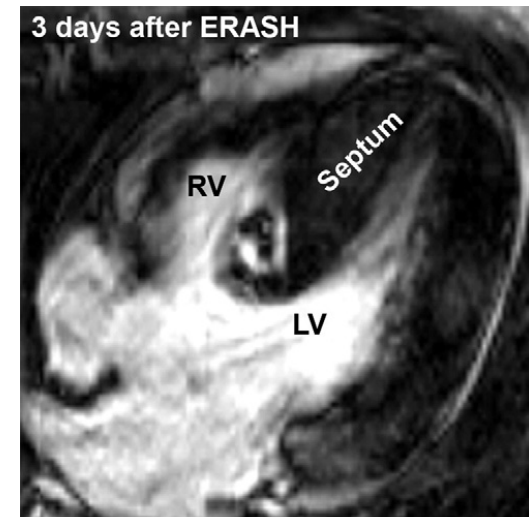
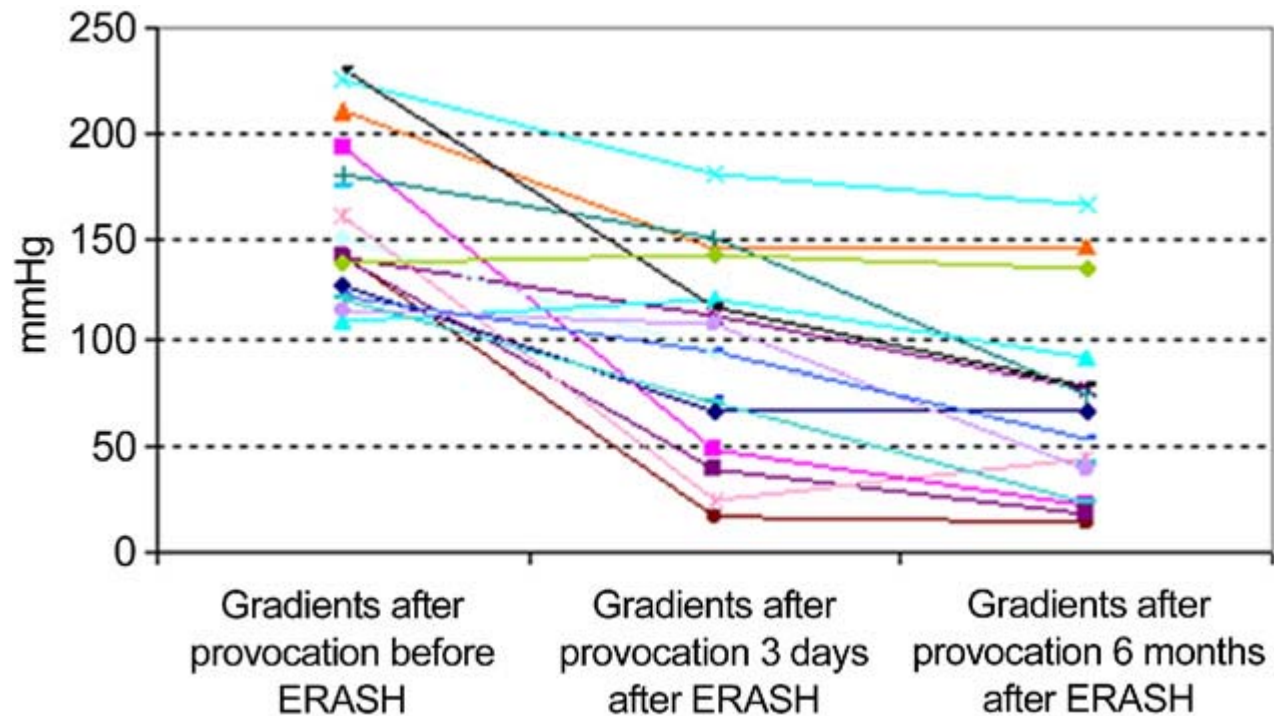
Alternativní techniky

- Implantace stentgraftu s uzavřením odstupu septální větve (neuspokojivé střednědobé výsledky).
- Embolizace pomocí:
 - Spirálek (coils)
 - Částí vodičů
 - Polyvinylalkoholové pěny

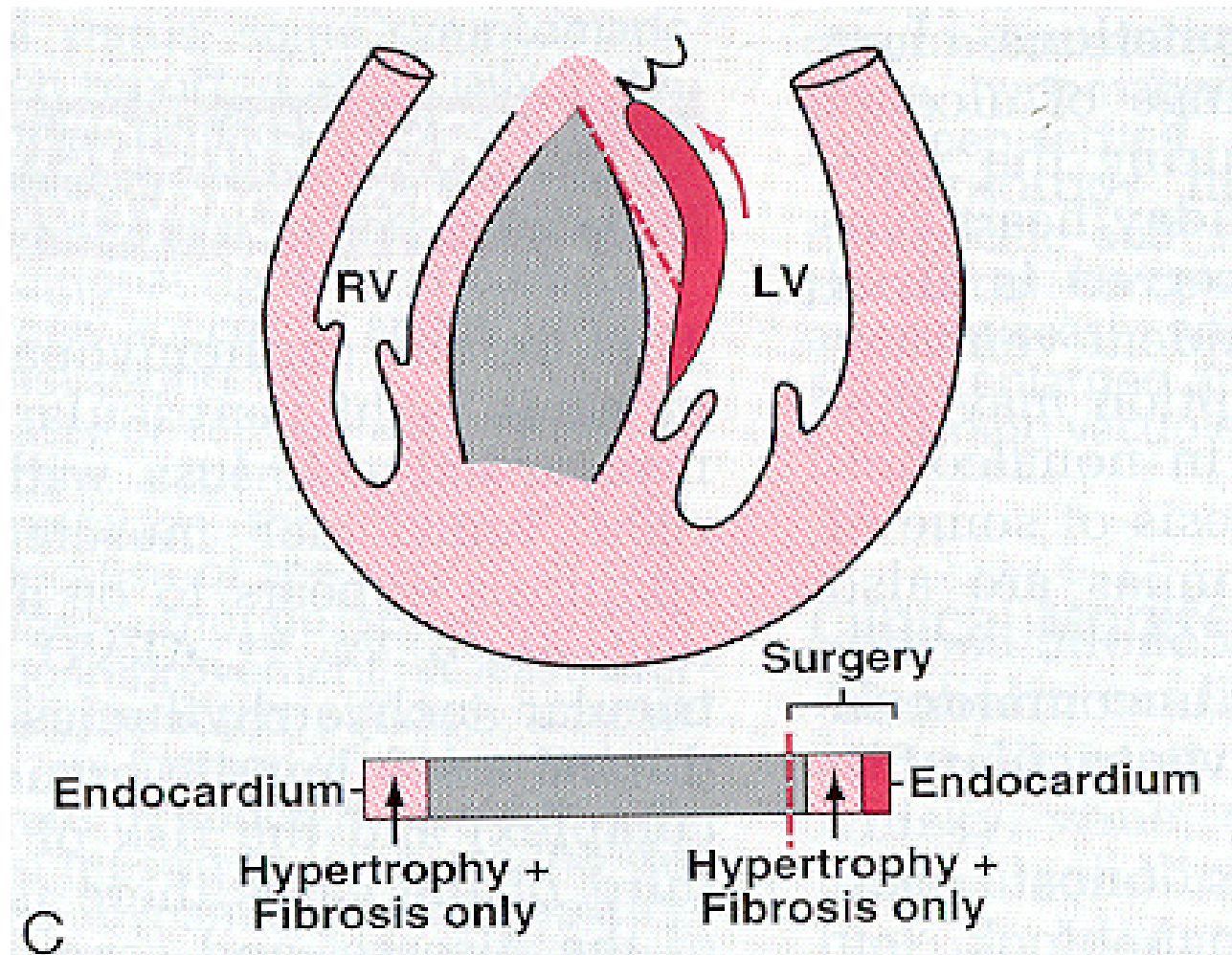
ERASH

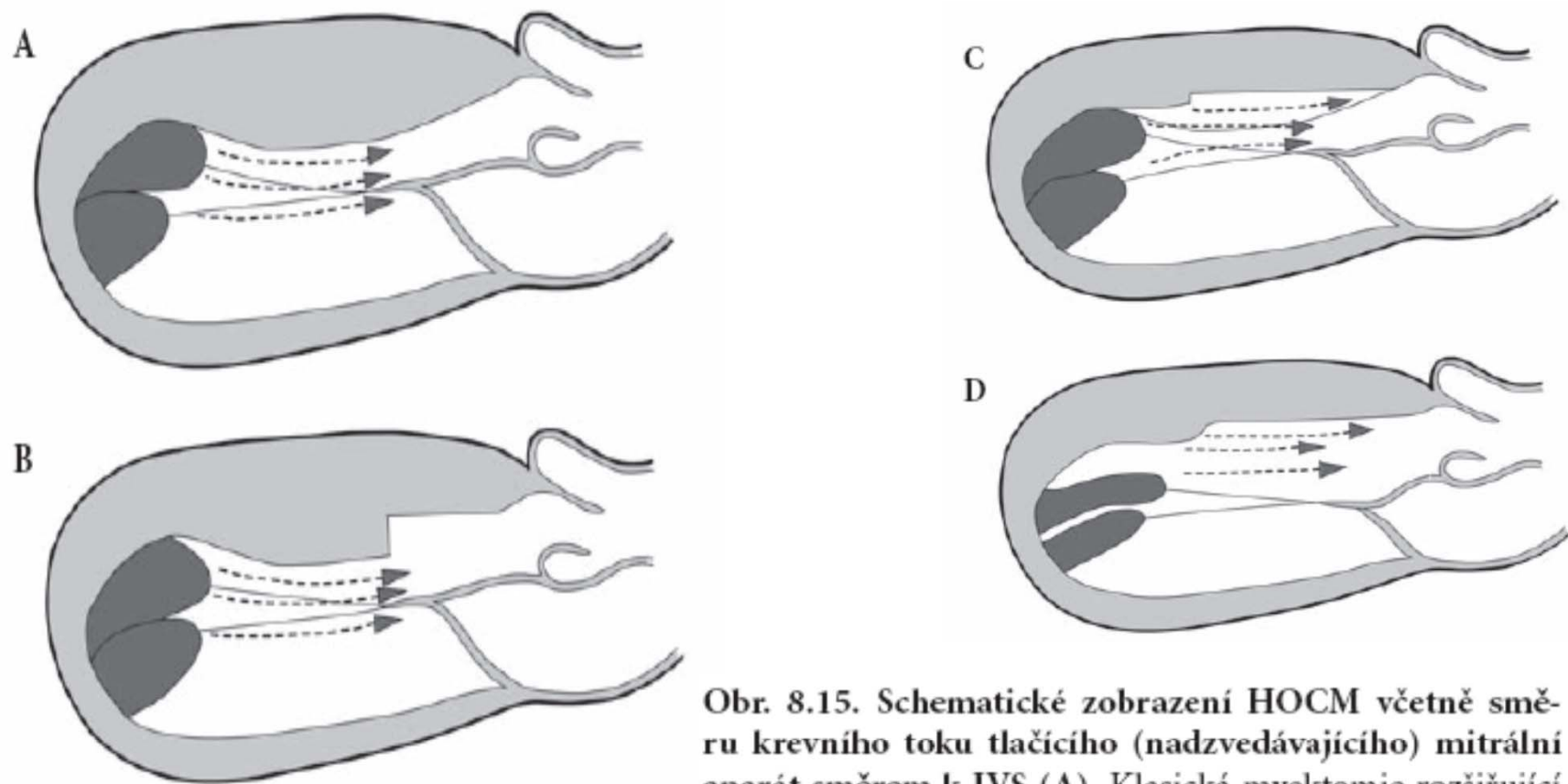
(**E**ndocardial **R**adiofrequency **A**blation of **S**eptal **H**ypertrophy
Lawrenz T et al. JACC 2011)

Endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy allows significant and sustained gradient reduction and symptomatic improvement of patients with severe HOCM.



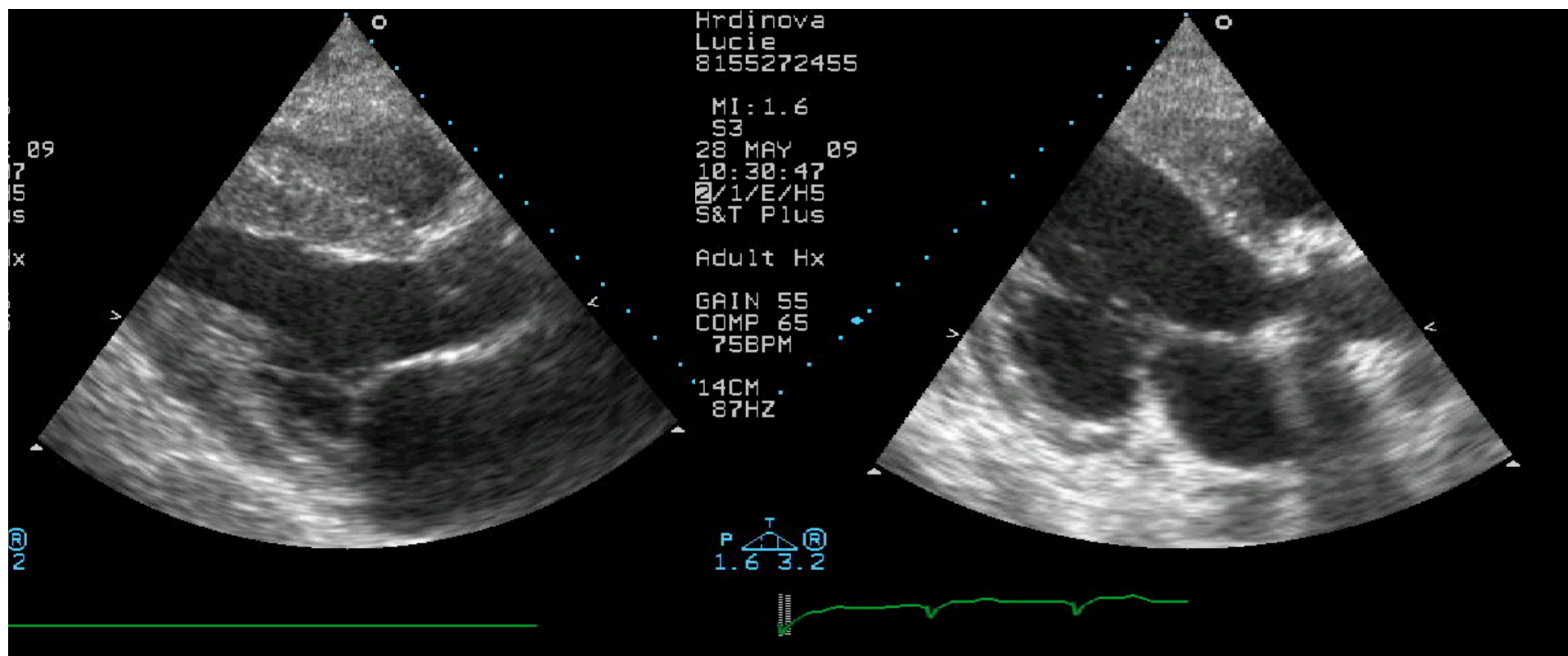
Chirurgie – myektomie („NADĚJE“)





Obr. 8.15. Schematické zobrazení HOCM včetně směru krevního toku tlačíciho (nadzvedávajícího) mitrální aparát směrem k IVS (A). Klasická myektomie rozšiřující výtokový trakt LK, avšak nemění významně směr systolického krevního proudu v LK (B). Rozšířená myektomie zajišťující nejen rozšíření výtokového traktu LK, ale i změnu směru systolického krevního proudu v LK, který již nevede ke vzniku SAM (C). Mobilizace a parciální resekce papilárních svalů odstraňující midventrikulární obstrukci a vedoucí k potlačení SAM (D)

Myektomie



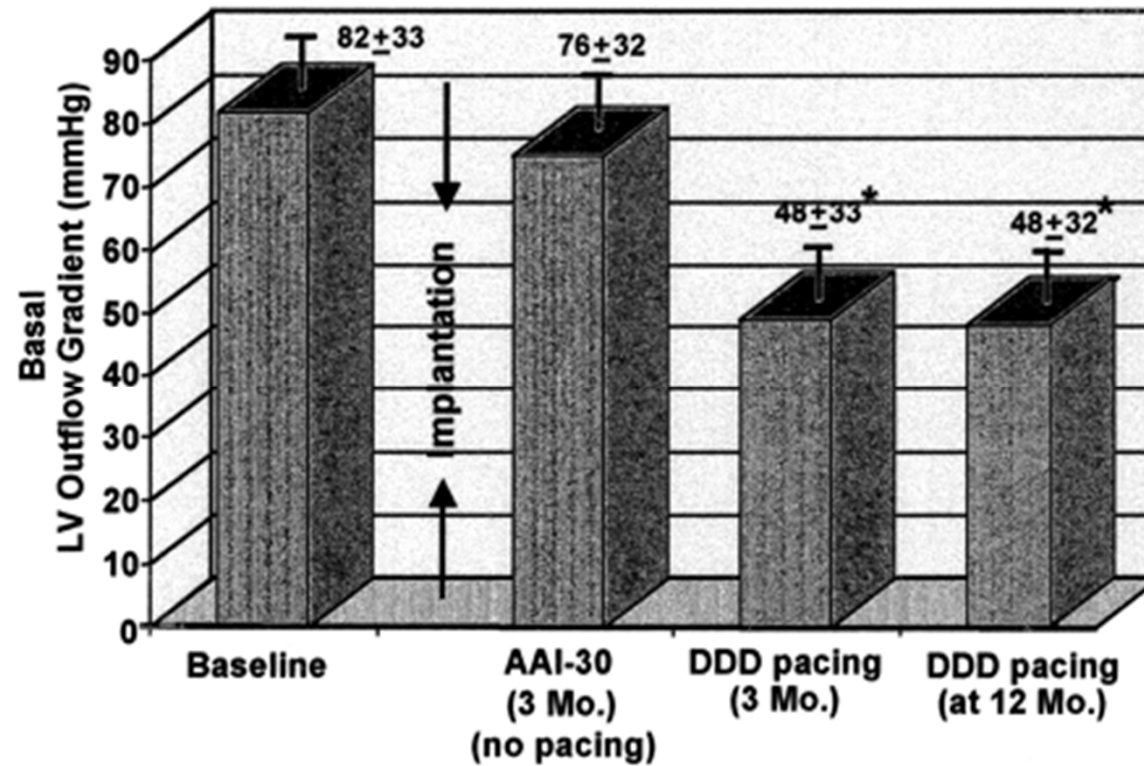
Myektomie

- Snížení gradientu
- Zvýšení tolerance zátěže
- Zvýšení VO₂ max
- Snížení symptomatologie
- V nejlepších centrech mortalita pod 2 % u nerizikových pacientů

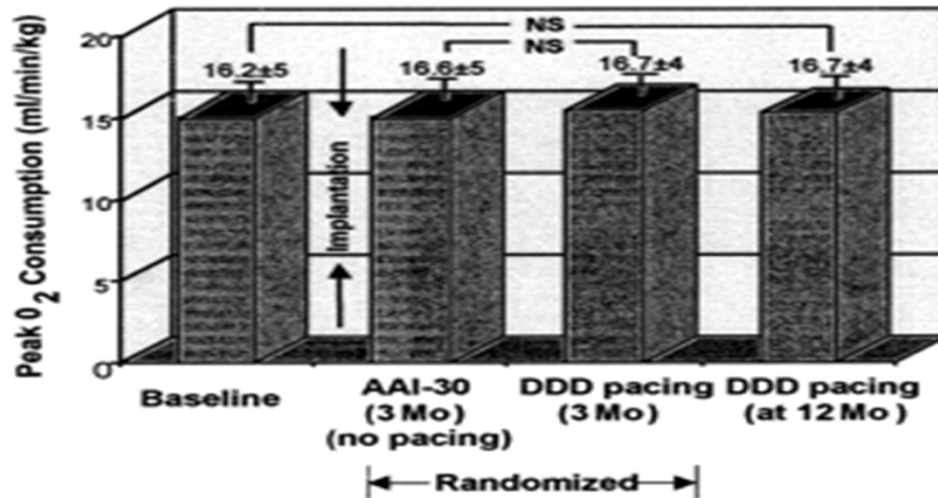
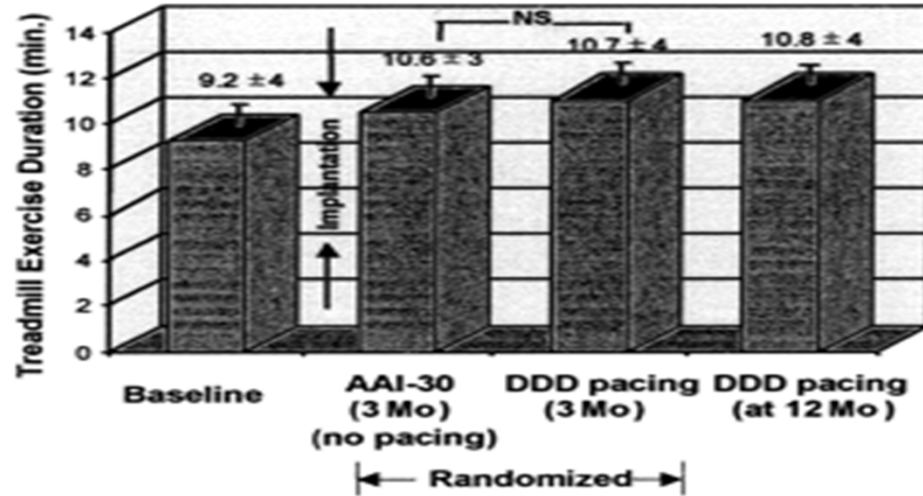
Kardiostimulace

- Metoda vzniklá na základě kazuistických sdělení.
- DDD pacing se zkrácení a optimalizací AV delay.
- Provedeny 3 randomizované studie.

Obstrukce po KS



Výkonnost po KS



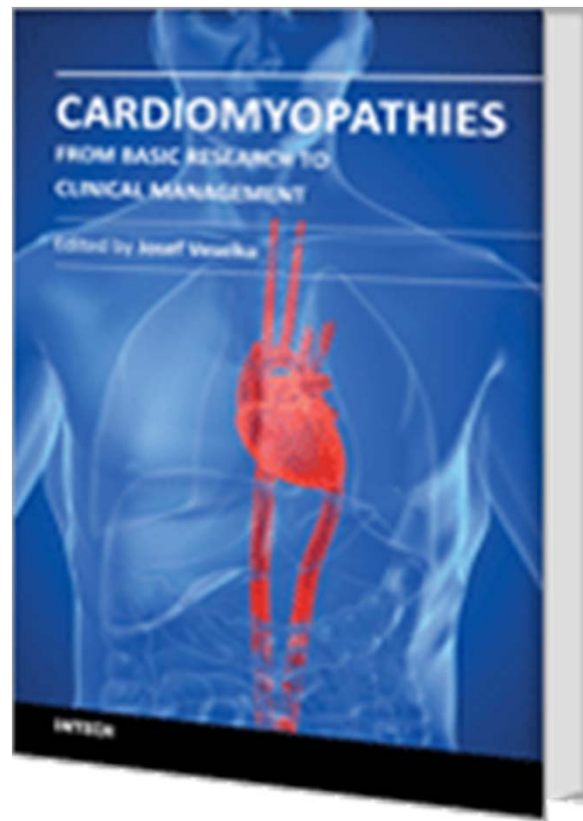
Terapie HCM je zaměřena na snížení případného **rizika náhlé smrti**, eliminaci případné obstrukce a zlepšení **symptomatologie** pomocí (především) beta-blokátorů.

Důkaz o zlepšení prognózy existuje pouze po implantaci **ICD**.

Terapie se během několika let zřejmě změní s ohledem na zlepšení a zpřesnění diagnostiky (genetika a zobrazovací metody).

Cardiomyopathies - From Basic Research to Clinical Management

ISBN 978-953-307-834-2, Hard cover, 800 pages



<http://www.intechopen.com/books/show/title/cardiomyopathies-from-basic-research-to-clinical-management>