

Cardiomyopathie: de stand van zaken

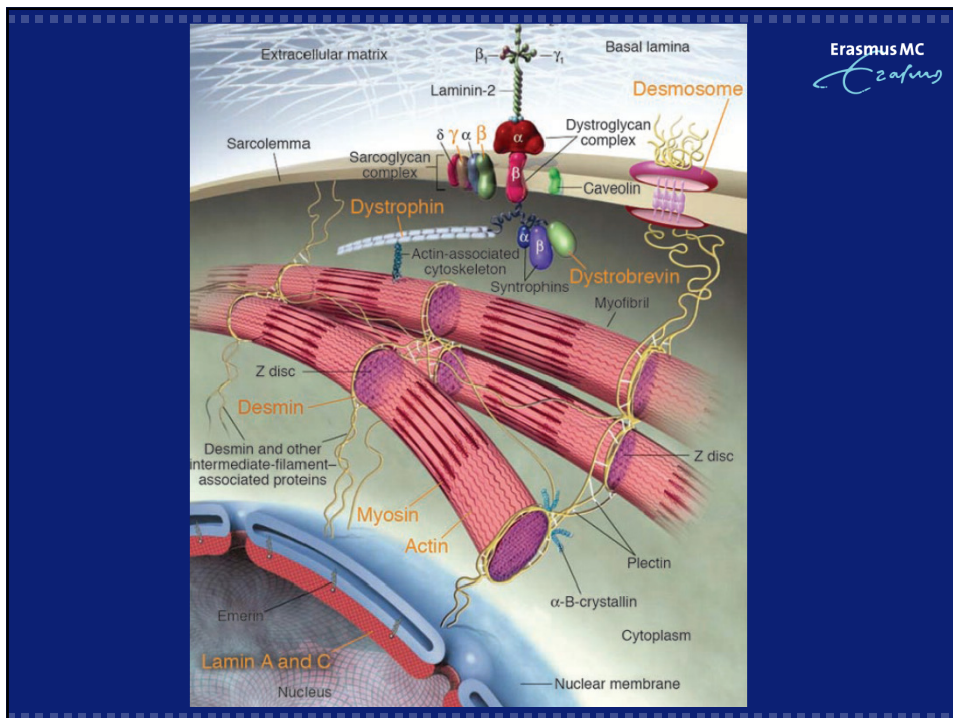


Cardiomyopathie

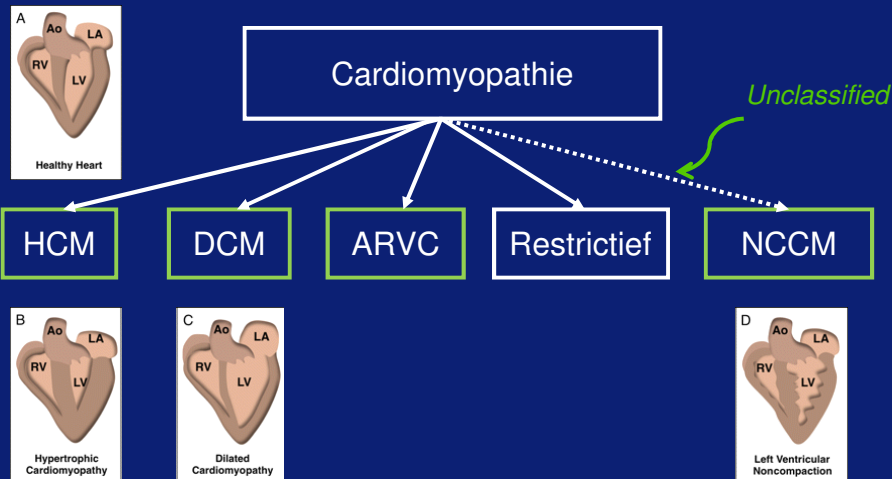
- **Cardiomyopathie** = ziekte van de hartspier: hartspier structureel en functioneel abnormaal in **afwezigheid van oorzakelijke ziekte** (coronaire hartziekte, hypertensie, klepziekte of aangeboren hartziekte), die de afwijking kan verklaren.

Cardiomyopathieën

- Meeste cardiomyopathieën zijn monogenetische ziekten.
- Autosomaal dominante overerving.
- Pathologische mutaties in genen, die coderen voor eiwitten die verantwoordelijk zijn voor:
 - Kracht generatie en transmissie
 - Metabolisme
 - Calcium homeostasis



Classificatie cardiomyopathieën



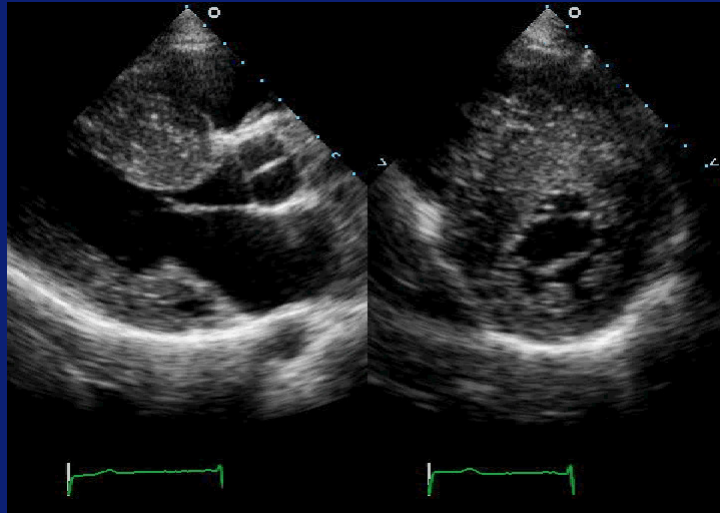
Elliott P et al. Eur Heart J 2008;29:270-276

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM)

- Verdikking van de hartspier; die niet te verklaren is op basis van een andere aandoening, zoals bv. hoge bloeddruk of aortaklepstenose.
- Wanddikte ≥ 15 mm (normaal < 13 mm).
- Prevalentie 1/500!
- Belangrijke oorzaak plots overlijden < 35 jaar.

Elliott et al. Eur Heart J 2008;29, 270-276.

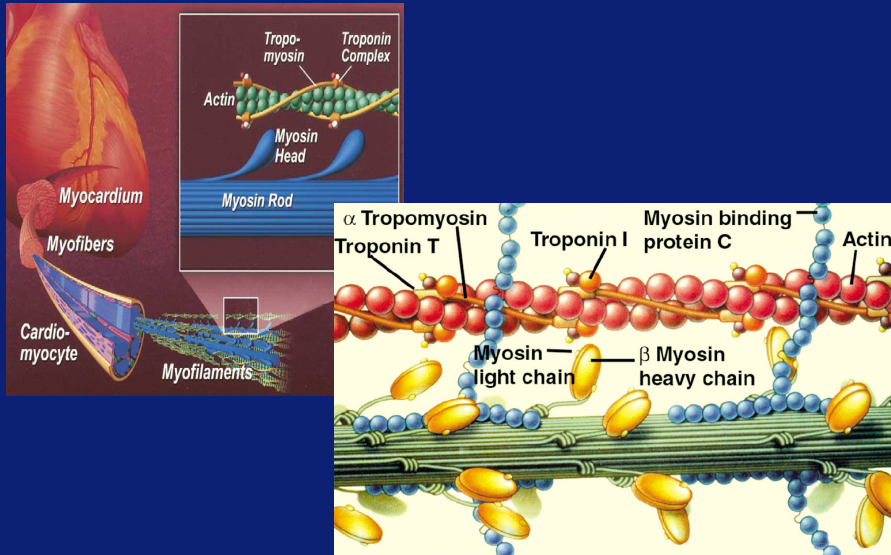
HCM: Echocardiografie



Oorzaken HCM

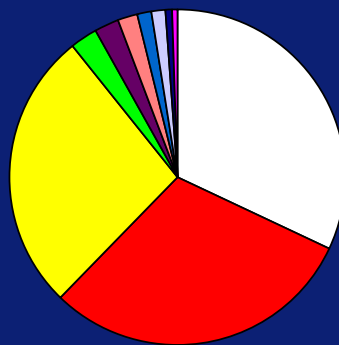
- Mutaties in genen, die coderen voor sarcomeeiwitten
- Glycogeen stapelingsziekten (Pompe, PRKAG2)
- Lysosomale storage stapelingsziekten (Anderson-Fabry)
- Mitochondriale afwijkingen
- HCM bij syndroom bv Noonan

Sarcomeer



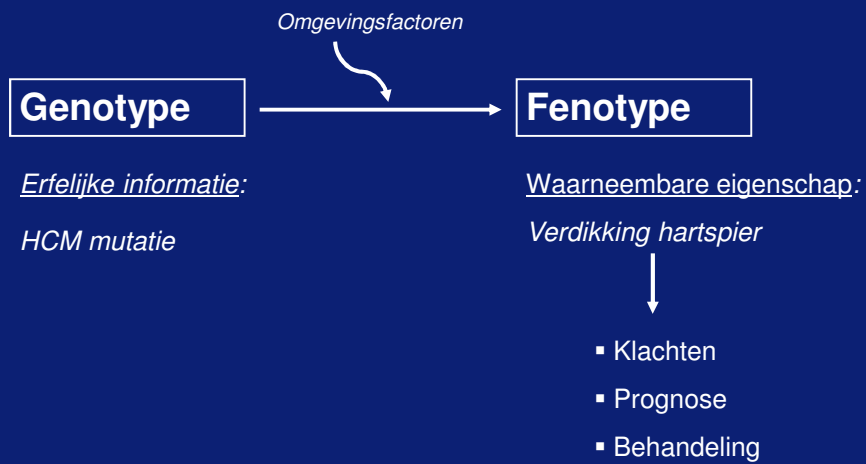
HCM populatie Erasmus MC

500 Index patiënten – 68% mutatie gevonden

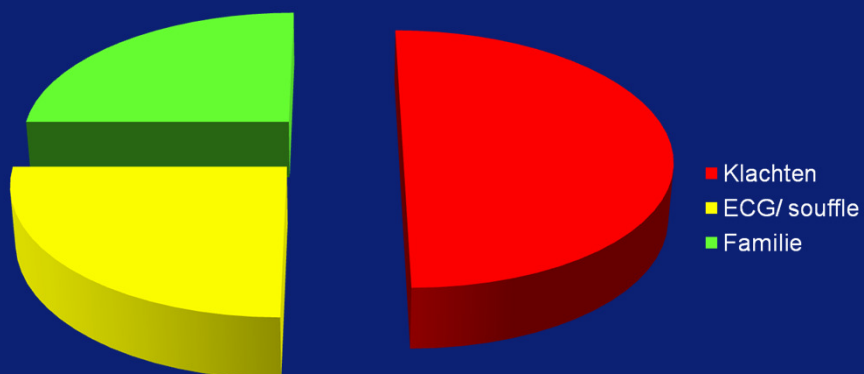


- Geen mutatie
- MyBPC3
- MYH7
- TNNT2
- TNNI3
- MYL2
- CSRP3
- TPM1
- MYL3
- TCAP

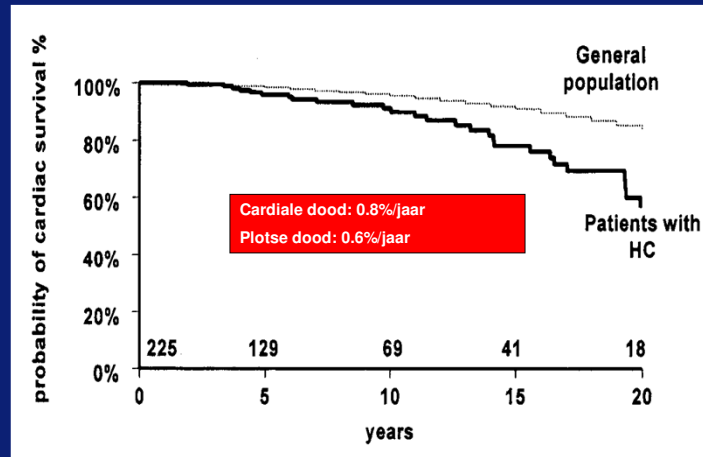
Genotype – Fenotype relatie



Klinische presentatie van HCM

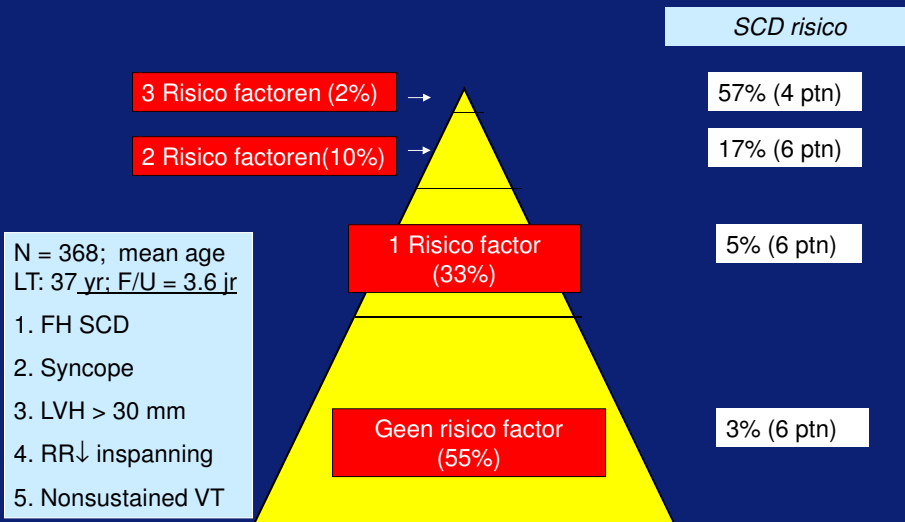


Prognose HCM



Kofflard et al. J Am Coll Cardiol 2003; 41(6):994-6

Risico op plotse dood in HCM

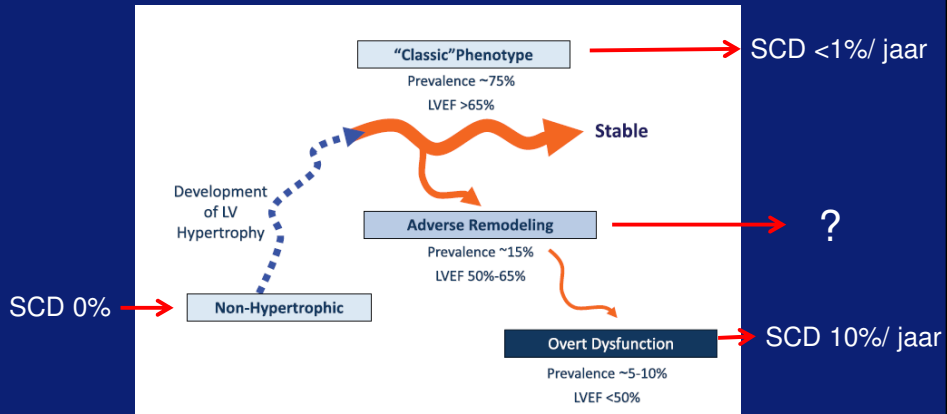


N = 368; mean age
LT: 37_yr; F/U = 3.6 jr

1. FH SCD
2. Syncope
3. LVH > 30 mm
4. RR↓ inspanning
5. Nonsustained VT

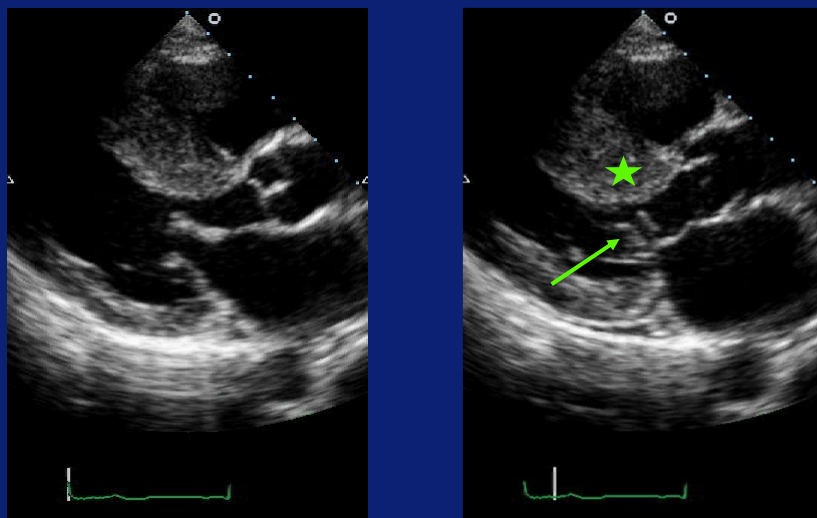
Elliott et al. J Am Coll Cardiol 2000; 36:2212-2218

Prognose HCM : stadiëring HCM

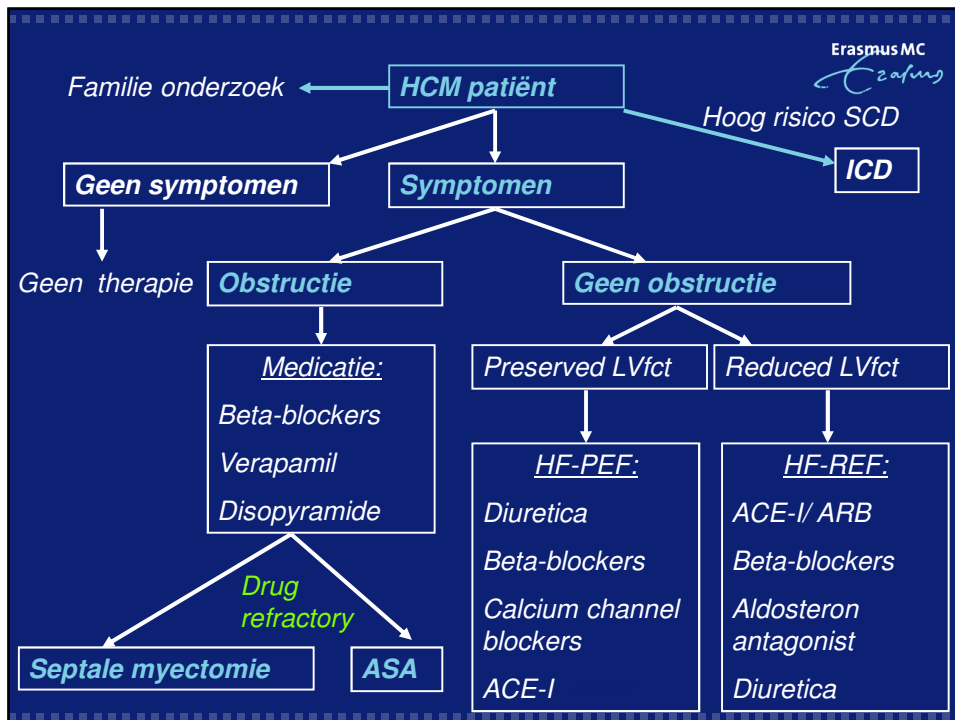
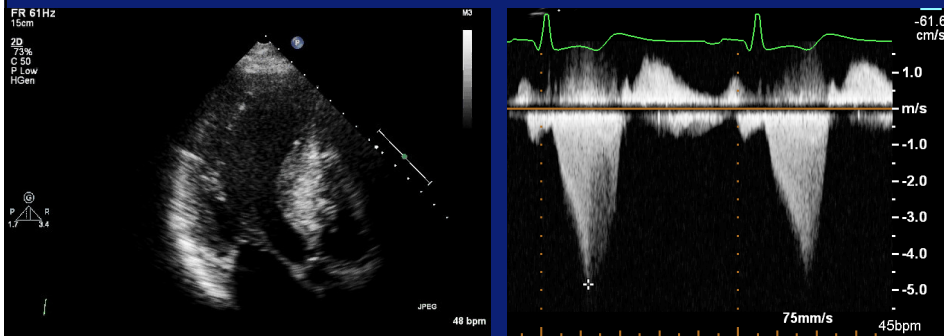


Olivotto et al. Circ Heart Fail. 2012;5:535-546

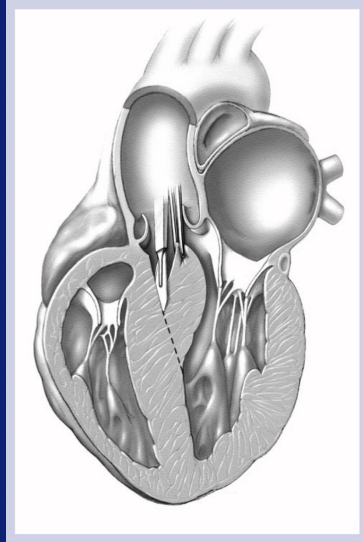
Obstructieve HCM



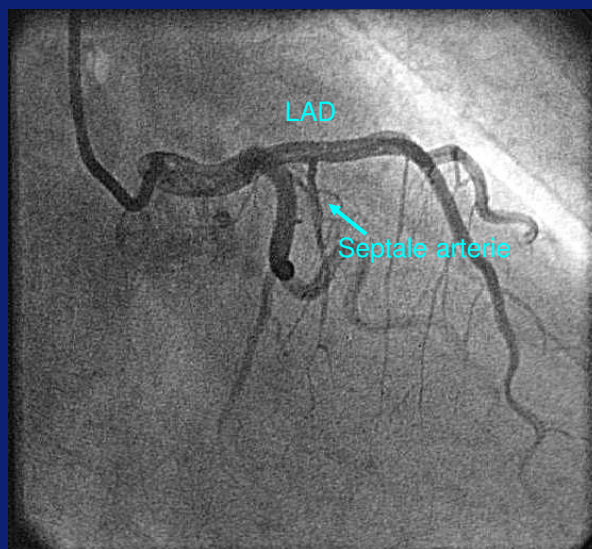
SAM – CW Doppler peak gradient



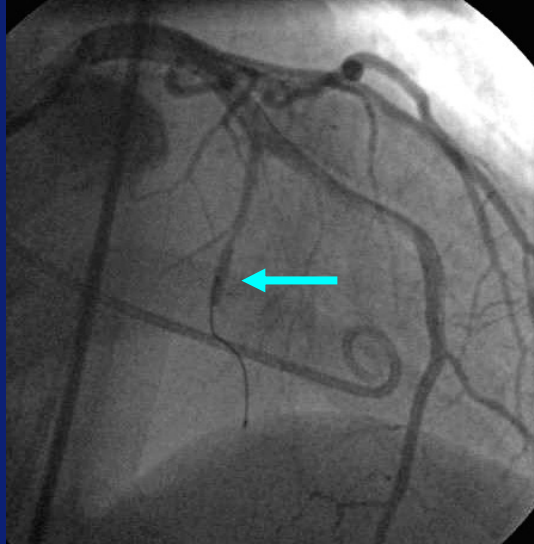
Septale Myectomie (Morrow)



Alcohol septum ablation

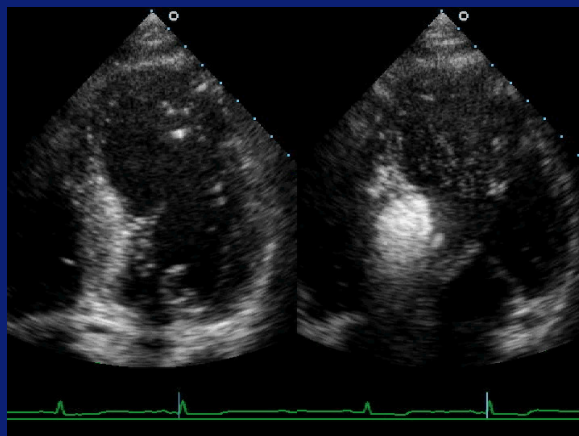


Alcohol septum ablatie

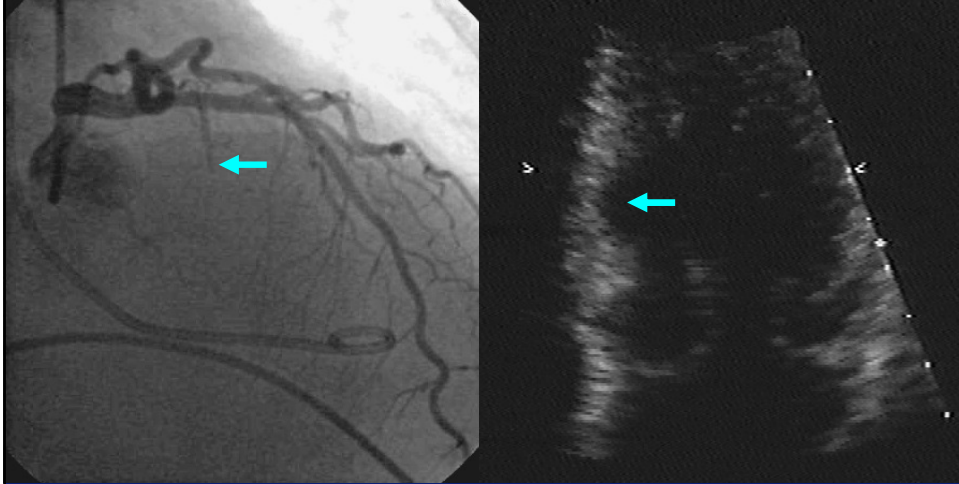


Ballon in septale arterie

ASA: contrast echo



After ASA

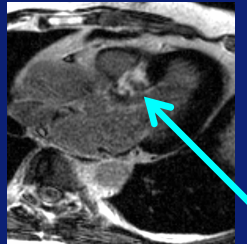


Cardiale MRI voor en na ASA

Voor ASA



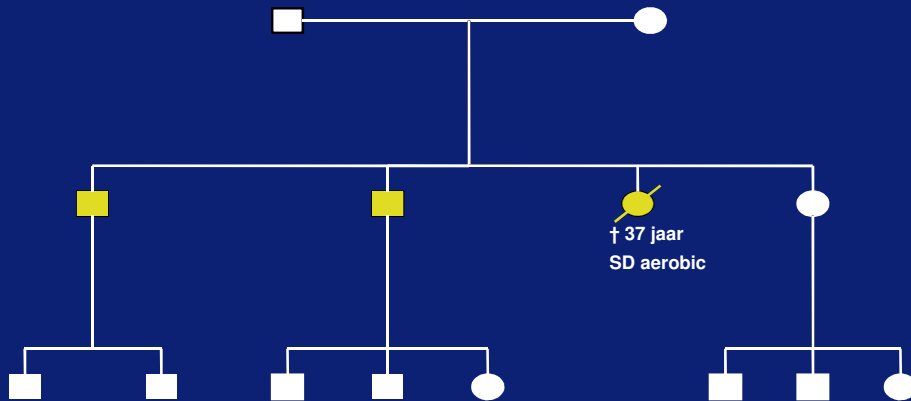
Na ASA



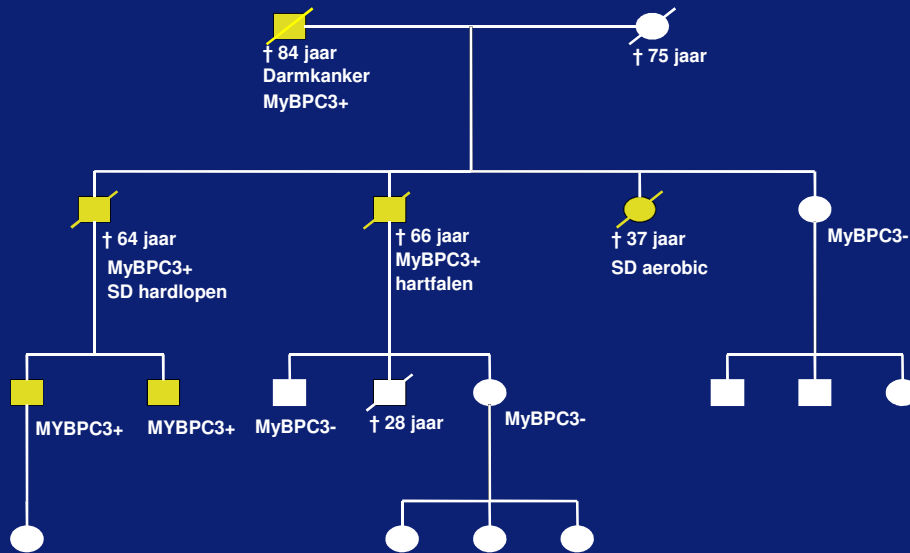
HCM familie onderzoek

† 37 jaar
SCD aerobic

HCM familie onderzoek

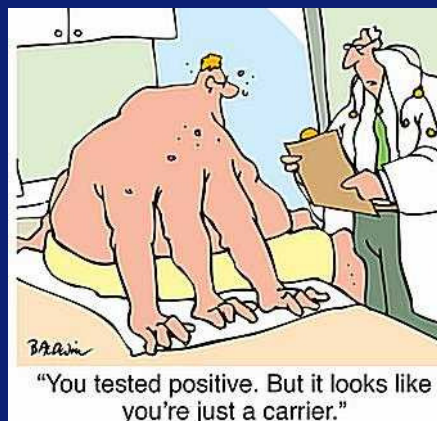


HCM familie onderzoek 2013



Niet aangedane mutatie dragers

- Verzekeringsproblemen
- Risico plotse dood?
- Prognose?
- Advies levensstijl?



SCD risico in HCM



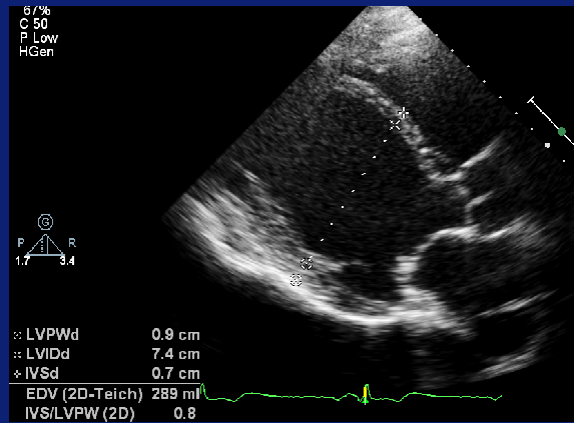
ICD implantatie:

- Voorgeschiedenis VF/
snelle VT
- ≥ 2 risicofactoren
- groot grijs gebied!

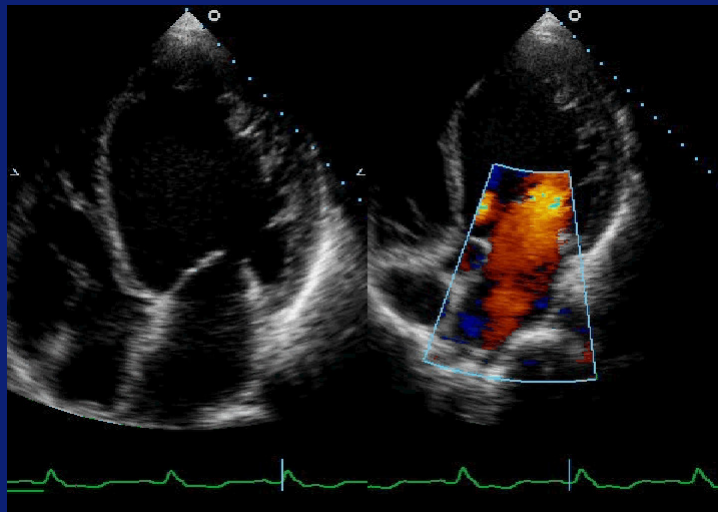
Gedilateerde cardiomyopathie

- dilatatie van de hartholten: grote volumina
- normale dikte van de wanden (spier), toch toegenomen spiermassa
- gestoorde contractie > gestoorde systolische functie
- vaak ook mitralisklep insufficiëntie

DCM



Gedilateerde cardiomyopathie



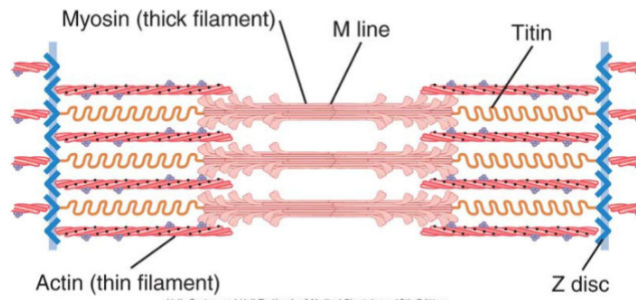
Gedilateerde cardiomyopathie (DCM)

- prevalentie: 1/2500
- etiologie:
 - genetisch (in tenminste 25% vd gevallen)
 - virusinfectie (dus na -itis)
 - toxisch (medicijnen, alcohol)
 - tachy-cardiomyopathie
 - insufficiënte voeding (b.v. vitamine B1, B6)
 - peripartum
 - idiopathisch (oorzaak onbekend)

Oorzaken van erfelijke vorm van DCM

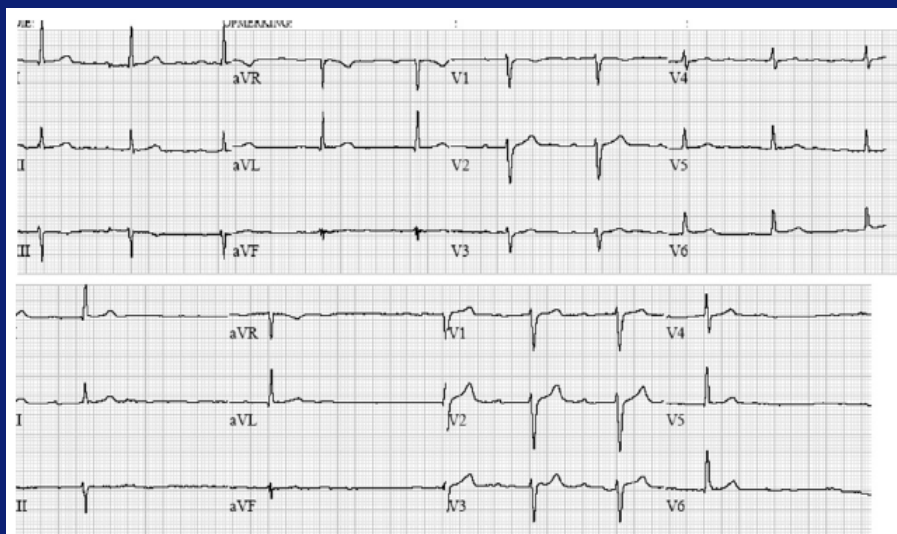
- Mutaties van sarcomeer eiwitten; Titine mutaties in 25 % gevallen familiale DCM.
- Kern membraan genen (Lamin A/C) – 8 %
- Cytoskelet genen
- Z-band genen
- Mutaties van de intercalated disc eiwitten
- Mitochondriale cytopathiën

The Sarcomere



Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Voorbeeld: Lamin A/C → ook geleidingsstoornissen



Klinisch beeld DCM

- lang zonder symptomen
- **hartfalen**
 - uitlokkingsmomenten b.v.: koorts, longembolie
- **ritmestoornissen**
 - atriumfibrilleren
 - ventriculaire tachycardie / plotse dood
- geleidingsstoornissen

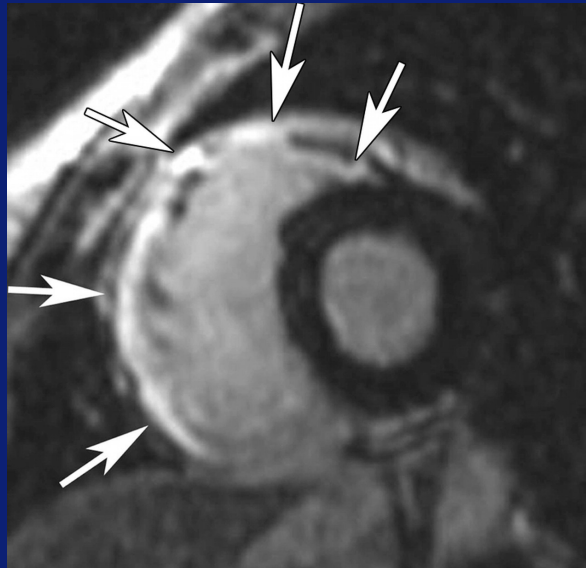
Therapie DCM

- hartfalen therapie {
 - ACE-I of ARB*
 - Beta-blokker*
 - Aldosteronantagonist*
 - Diuretica*
- geleidingsstoornissen: pacemaker/resynchronisatie
- atriumfibrilleren:
 - ontstollen
 - herstellen sinusritme
 - frequentie controle
- ventriculaire tachycardie: ICD

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

- Progressieve vervanging van rechter (en/of linker) ventriculair myocard door vet- en fibreus weefsel.
- Geschatte prevalentie 1/ 5000.
- Belangrijke oorzaak van plots overlijden van jonge personen.
- Levensbedreigende hartritmestoornissen en systolisch hartfalen.

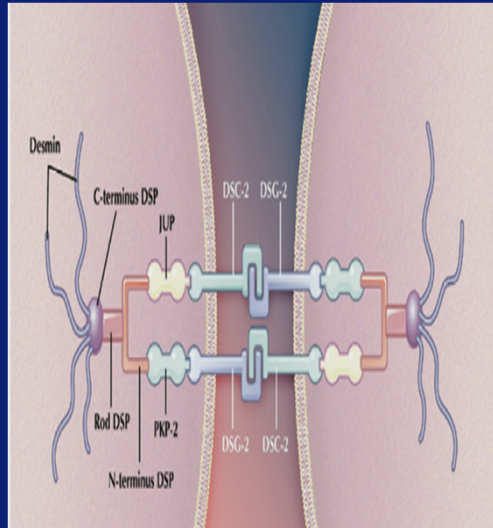
ARVC



Vogel-Claussen, J. et al. Radiographics 2006;26:795-810

Oorzaken van familiere ARVC

- Intercalated disc protein mutaties
- Cardiac ryanodine receptor
- Transforming growth factor β 3
- Nederland: 43 % ARVC patiënten mutaties in PKP-2.



Sen-Chowdry et al. JACC 2007;50:1813-21

Van Tintelen et al. Circulation 2007;113:1650-8

Diagnose ARVC

- Moeilijk!
- Gebaseerd op verschillende criteria (Task Force criteria):
 - Structurele afwijkingen rechter ventrikel (beeldvorming met echo en/of MRI, biopsie)
 - ECG afwijkingen (inclusief SAECG)
 - Ventriculaire ritmestoornissen (ook Holtermonitoring)
 - Familie anamnese

Behandeling ARVC

- Anti-aritmica (betablockers, sotalol, amiodarone)
- ICD-implantatie
- Hartfalen behandeling
- Harttransplantatie

Restrictieve cardiomyopathie

- primaire vorm: veroorzaakt door fibrose van myocard en endomyocardiale verlittekening
- secundair: door hypertrofie of infiltratie van myocard door b.v. amyloid of ijzer (hemochromatose) of glycogeen
- systolische functie normaal
- **gestoorde vulling van de ventrikels !**
- Prevalentie: onbekend (komt het minst vaak voor)

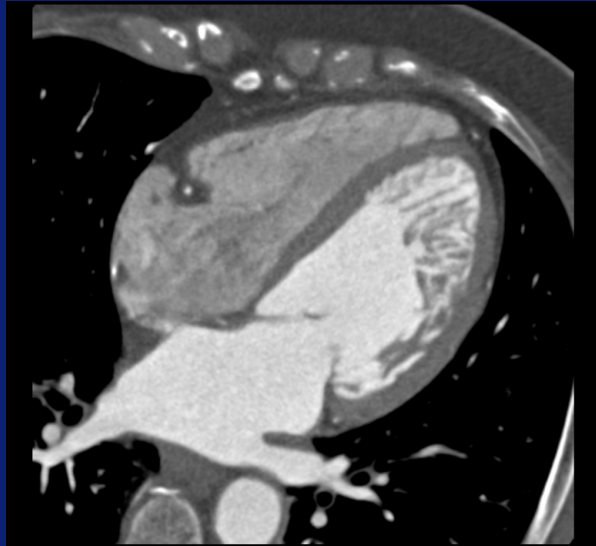
Restrictieve cardiomyopathie



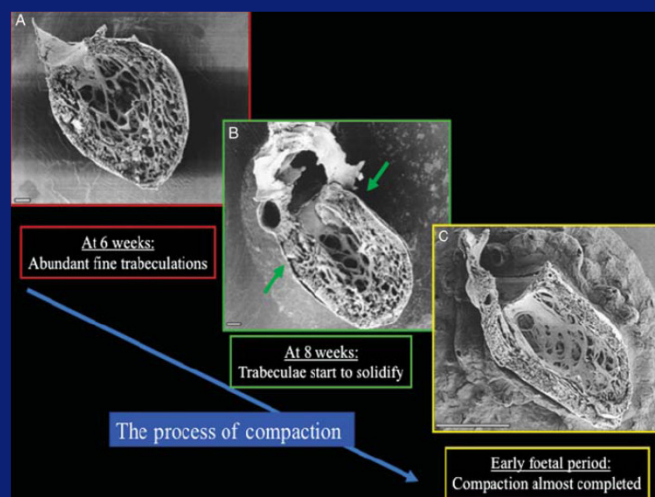
Restrictieve Cardiomyopathie klinisch beeld / diagnose

- Klinisch beeld: hartfalen
veelal vochtretentie op voorgrond, later
“low output” beeld
- Diagnose:
echo(doppler) cardiogram
endomyocard biopsie: histologie

Linker ventrikel non-compaction cardiomyopathie



Normale compactie van het hart



Oechslin E, Jenni R. Eur Heart J 2011

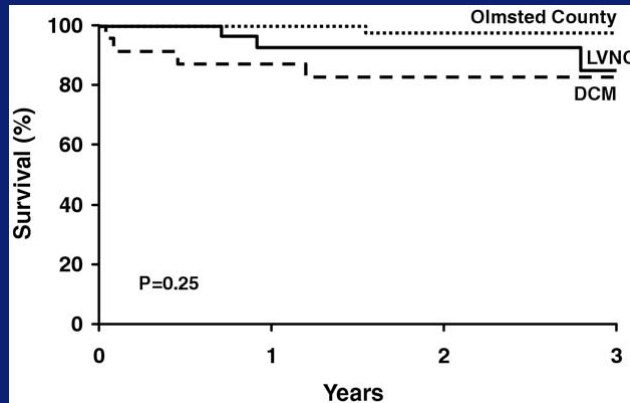
LVNC

- Prevalentie van LVNC is onbekend.
- Prevalentie in echocardiografie laboratoria 0.014-1.3%.
- Derde meest frequente cardiomyopathie bij kinderen children (9%).
- Op volwassen leeftijd is LVNC verantwoordelijk voor 3% van de hartfalen patiënten.
- Maar, patiënten met DCM/ HCM/ LVNC kunnen mutaties in dezelfde sarcomeergenen hebben: twijfel over etiologie van LVNC.

Kliniek bij LVNC

- Hartfalen symptomen in 34-91%.
- Ritmestoornissen, inclusief plotse dood.
- Systemische embolieën in 0-38%.
- Familie aandoening in 18-64%.

Mortaliteit LVNC

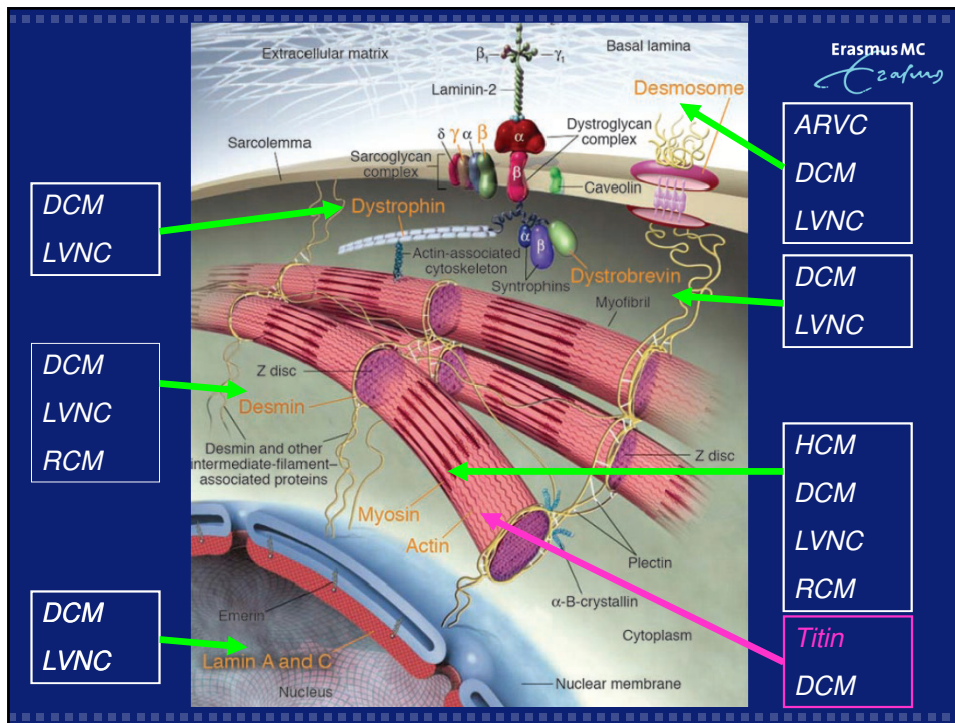


- 3-Jaars overleving LVNC/ DCM 85 vs 83%
- Geen doden als EF bewaard is

Stanton et al. Am J Cardiol 2009

Behandeling van LVNC

- Geen specifieke behandeling LVNC.
- Gebaseerd op de huidige hartfalen guidelines.
- Antistolling als EF < 40 %.
- Familie onderzoek bij eertse graads familieleden.



Genotype-phenotype relatie

- Meeste families hebben hun “eigen” mutatie.
- Mutaties in dezelfde genen kunnen verschillende cardiomyopathieën veroorzaken.
- Grote intra- en inter familiair klinische heterogeniteit.
- Andere factoren (modifiers)....?

Impact van genotype

- Behandeling gebaseerd op fenotype.
- Prognose gebaseerd op fenotype.
- Genotype helpt bij familie screening.
- Genotype geeft inzicht in pathofysiologie!



Genetisch testen in cardiomyopathieën

Voordelen

- Definitieve diagnose
- Identificatie familieleden

Nadelen



genetische relaties teleurstellend.

Conclusies

- Classificatie cardiomyopathie gebaseerd op beeldvorming,
- Meeste cardiomyopathiën zijn familiair (familie onderzoek!).
- Er worden steeds meer pathogene mutaties geïdentificeerd.
- Er is geen goede relatie tussen genotype en fenotype.
- Onderzoek naar mutaties leert ons veel over de complexe pathofysiologie van cardiomyopathiën en hartfalen.