



Program za napredovalo srčno popuščanje  
in transplantacije srca  
KO za kardiologijo  
UKC Ljubljana

# SRČNO POPUŠČANJE

## Obravnava specifičnih kardiomiopatij

---

Andraž Cerar

# Kardiomiopatije - definicija

---

- skupina bolezni, ki prizadanejo kardiomiocite ali zunajcelični matriks
- bolezni ne moremo pojasniti z zožitvami koronarnih arterij ali nenormalno obremenitvijo prekatov
- pogosto vodijo v znake in simptome srčnega popuščanja ali celo nenadno srčno smrt (SCD)



# Kardiomiopatije - razdelitev

---

- **primarne kardiomiopatije** = predvsem prizadetost srčne mišice
  - genetske
  - pridobljene
- **sekundarne kardiomiopatije** = disfunkcija miokarda kot del sistemske bolezni
- *koronarna, hipertenzivna, valvularna ali prirojena napaka srca ne sodijo v ožjo klasifikacijo kardiomiopatij!*



# Kardiomiopatije – nove smernice

---



**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2023) **00**, 1–124  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>

**ESC GUIDELINES**

---

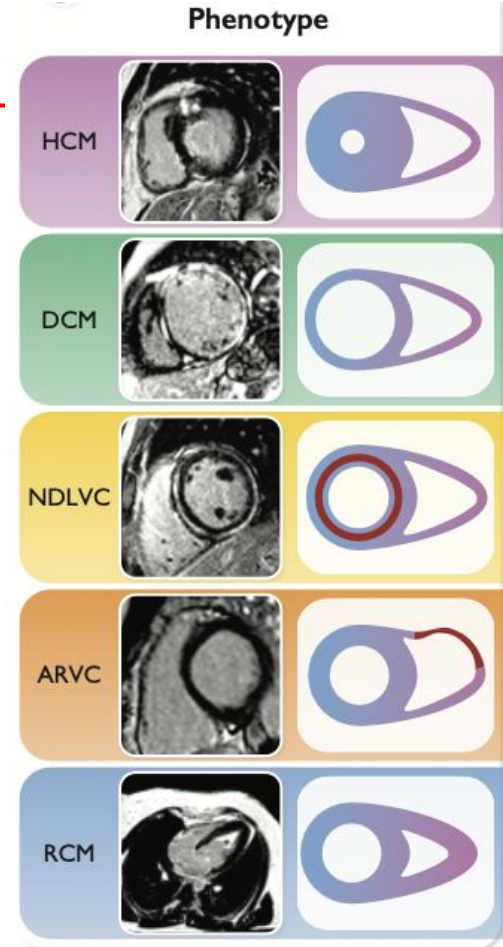
## **2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies**

**Developed by the task force on the management of  
cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC)**



# Fenotipi kardiomiopatij

1. Hipertrofična kardiomiopatija
  2. Dilatativna kardiomiopatija
  3. Ne-dilatativna kardiomiopatija
  4. Aritmogena kardiomiopatija
  5. Restriktivna kardiomiopatija
- + posebni entiteti: Nekompakcijska kardiomiopatija  
in Takotsubo kardiomiopatija



# Prepoznavna kardiomiopatij

---

- praviloma prva manifestacija kardiomiopatije:
  - pojav simptomov ali znakov srčnega popuščanja
  - pojav aritmij
  - naključna najdba nenormalnih izvidov EKG
  - iskanje obolelih ob obremenilni družinski anamnezi
  - nenadna srčna smrt



# Diagnostika kardiomiopatij

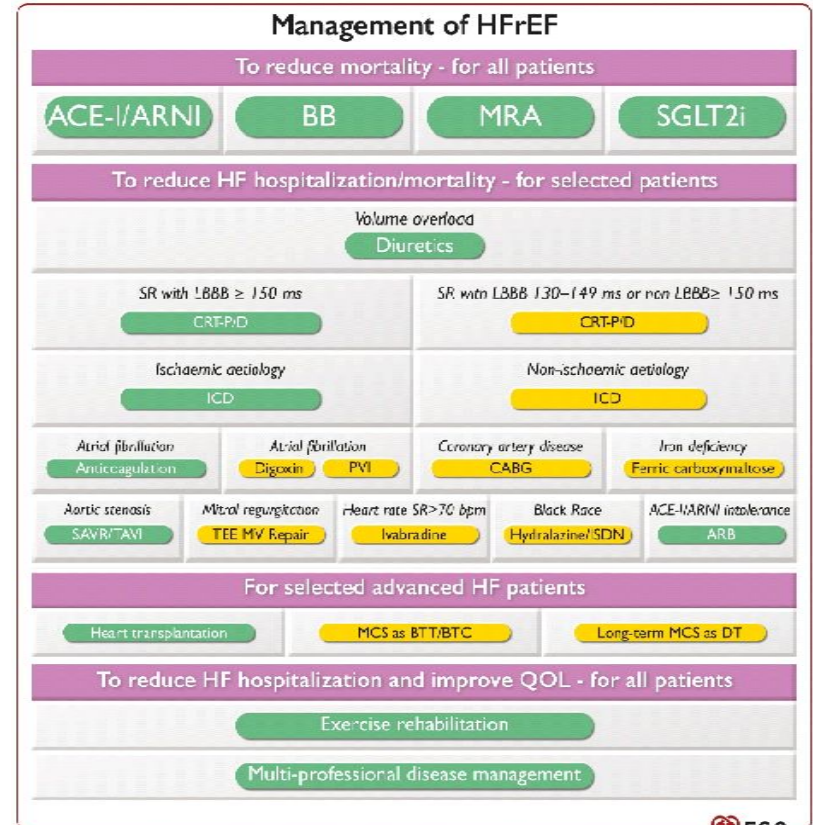
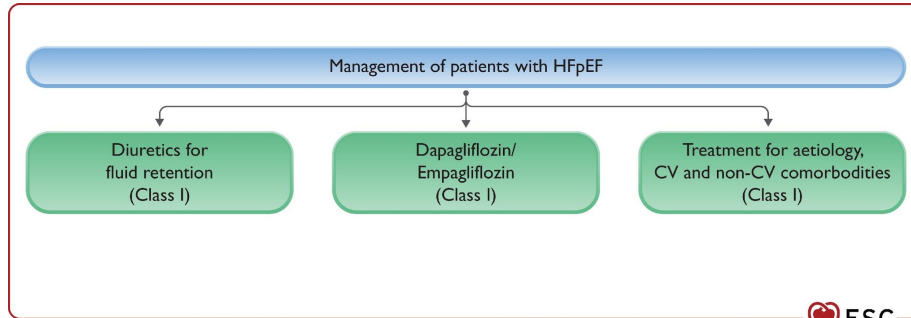
- poleg anamneze in pregleda bolnika ter EKG bistveno:
  - odvzem krvi za markerje
  - ultrazvočna preiskava srca
  - MRI srca , CT srca
  - scintigrafija skeleta
  - 18F-FDG-PET
  - endomiokardna biopsija

Cardiomyopathy phenotype	Finding	Cardiac CMR examples	Specific diseases to be considered
HCM	Posterolateral LGE and concentric LVH Low native T1		Anderson-Fabry disease
	Diffuse subendocardial LGE, high native T1		Amyloidosis
	Patchy mid-wall in hypertrophied areas		Sarcomeric HCM
DCM	Short T2*		Haemochromatosis
	Subepicardial LGE		Post-myocarditis
	Lateral wall epicardial LGE		Dystrophinopathy
	Subepicardial and midwall LGE at basal septum +/- extension into inferolateral wall and RV insertion points		Sarcoidosis
	Apical transmural LGE		Chagas disease
	Ring-like and/or subepicardial LGE pattern		DSP variants FLNC variants DES variants
NDLVC	Septal mid-wall LGE		Laminopathy
ARVC	Fat and LGE (transmural RV plus sub-epicardial-midmural LV free wall)		Desmosomal variants
RCM	Partial LV or RV apical obliteration + LGE at endocardial level		EMF/hypereosinophilia



# Zdravljenje srčnega popuščanja

- opiranje na smernice za zdravljenje srčnega popuščanja (raziskav ni)





# Družinska anamneza – pomen genetike

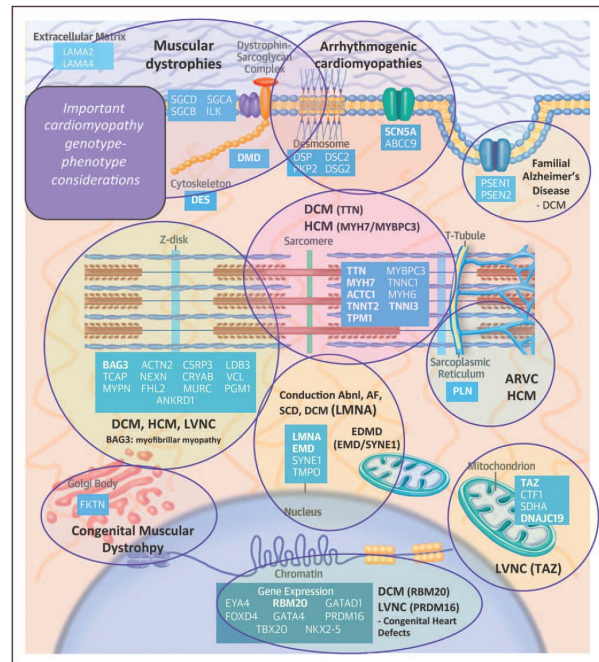
---

- napredek molekularnih tehnik in sekveniranja DNA
- vzpostavitev služb kliničnih genetikov
- rutinsko genetsko testiranje – slab izkupiček (30-35 % najdbe genetskih vzrokov neopredeljenih KMP)
- pomembneje – družinske oblike KMP



# Genetske kardiomiopatije

- številne mutacije
- prekrivanje fenotipov
- mutacija + "noksa" = fenotip?



# Kardiomiopatije - SCD

---

- Mohamed Abdelwahab, 22 (2006), soccer
- Gaines Adams, 26 (2010), Amer. football
- Jaouad Akkaddar, 28 (2012), soccer
- Davide Astori, 31 (2018), soccer
- Víctor Hugo Ávalos, 37 (2009), soccer
- Heath Benedict, 24 (2008), Amer. football
- Hédi Berkhissa, 24 (1997), soccer
- Viktor Blinov, 22 (1968), ice hockey
- Gilbert Bulawan, 29 (2016), basketball
- J. V. Cain, 28 (1979), Amer. football
- Sékou Camara, 27 (2013), soccer
- Alexei Cherepanov, 19 (2008), ice hockey
- Mitchell Cole, 27 (2012), soccer
- Jason Collier, 28 (2005), basketball
- Hugo Cunha, 28 (2005), soccer
- Renato Curi, 24 (1977), soccer
- Alexander Dale Oen, 26 (2012), swimming

- Shane del Rosario, 30 (2013), MMA
- Ben Idrissa Dermé, 34 (2016), soccer
- Lyle Downs, 24 (1921), Austral. football
- Patrick Ekeng, 26 (2016), soccer
- Bobsam Elejiko, 30 (2011), soccer
- Derrick Faison, 36 (2004), Amer. football
- Sebastian Faist, 20 (2009), handball
- Miklós Fehér, 24 (2004), soccer
- Neil Fingleton, 36 (2017), basketball
- Marc-Vivien Foé, 28 (2003), soccer
- Matt Gadsby, 27 (2006), soccer
- Hank Gathers, 23 (1990), basketball
- Cristian Gómez, 27 (2015), soccer
- Michael Gooloerts, 23 (2018), cycling
- Larry Gordon, 28 (1983), Amer. football
- Herb Gorman, 28 (1953), baseball
- Rasmus Green, 26 (2006), soccer

- Sergej Grinkov, 28 (1995), figure skating
- Eddie Guerrero, 38 (2005), wrestling
- Frank Hayes, 35 (1923), horse racing
- Thomas Herrion, 23 (2005), Amer. football
- Cătălin Hlidan, 24 (2000), soccer
- Dixie Howell, 40 (1960), baseball
- Chuck Hughes, 28 (1971), Amer. football
- Flo Hyman, 31 (1986), volleyball
- Endurance Idahor, 25 (2010), soccer
- Robbie James, 40 (1998), soccer
- Daniel Jarque, 26 (2009), soccer
- Cristiano Júnior, 25 (2004), soccer
- Joe Kennedy, 28 (2007), baseball
- Darryl Kile, 33 (2002), baseball
- John Kirkby, 23 (1953), soccer
- Michael Klein, 33 (1993), soccer
- György Kolonics, 36 (2008), canoeing

- Wayne Larkin, 29 (1968), ice hockey
- John LeRoy, 26 (2001), baseball
- Rauli Levonen, 28 (1981), ice hockey
- Reggie Lewis, 27 (1993), basketball
- José Lima, 37 (2010), baseball
- David Longhurst, 25 (1990), soccer
- Nikola Mantov, 23 (1973), soccer
- Pete Maravich, 40 (1988), basketball
- Alex Marques, 20 (2013), soccer
- Jesse Marunde, 27 (2007), weightlifting
- Stan Mauldin, 27 (1948), Amer. football
- Conrad McRae, 29 (2000), basketball
- Fab Melo, 26 (2017), basketball
- Nilton Pereira Mendes, 30 (2006), soccer
- Igor Misko, 23 (2010), ice hockey
- Stéphane Morin, 29 (1998), ice hockey
- Piermarco Morosini, 25 (2012), soccer

- Carl Morton, 39 (1983), baseball
- Damien Nash, 24 (2007), Amer. football
- Frederiek Nolf, 21 (2009), cycling
- Chaswe Nsofwa, 28 (2007), soccer
- Gábor Ocskay, 33 (2009), ice hockey
- Phil O'Donnell, 35 (2007), soccer
- Samuel Okwaraji, 25 (1989), soccer
- David Oniya, 30 (2015), soccer
- Alen Pamić, 23 (2013), soccer
- Pavão, 26 (1973), soccer
- Bruno Pezzey, 39 (1994), soccer
- Pheidippides, c. 40 (490 BC), marathon
- Petar Radaković, 29 (1966), soccer
- Mickey Renaud, 19 (2008), ice hockey
- Bernardo Ribeiro, 26 (2016), soccer
- Darcy Robinson, 26 (2007), ice hockey
- Brad Rone, 34 (2003), boxing

- Omar Sahnoun, 24 (1980), soccer
- Serginho, 30 (2004), soccer
- Ryan Shay, 28 (2007), marathon
- Dave Sparks, 26 (1954), Amer. football
- Cheick Tioté, 30 (2017), soccer
- Robert Traylor, 34 (2011), basketball
- Garrett Uekman, 19 (2011), Amer. football
- Zeke Upshaw, 26 (2018), basketball
- Luciano Vendemini, 24 (1977), basketball
- Ginty Vrede, 22 (2008), kickboxing
- Wang Renlong, 17 (2014), soccer
- Frank Warfield, 35 (1932), baseball
- Chandler Williams, 27 (2013), Amer. football
- David "Soldier" Wilson, 23 (1906), soccer
- Sergejs Žoltoks, 31 (2004), ice hockey
- Cormac McAnallen, 24 (2004) GAA



# Preprečevanje nenadne srčne smrti

---

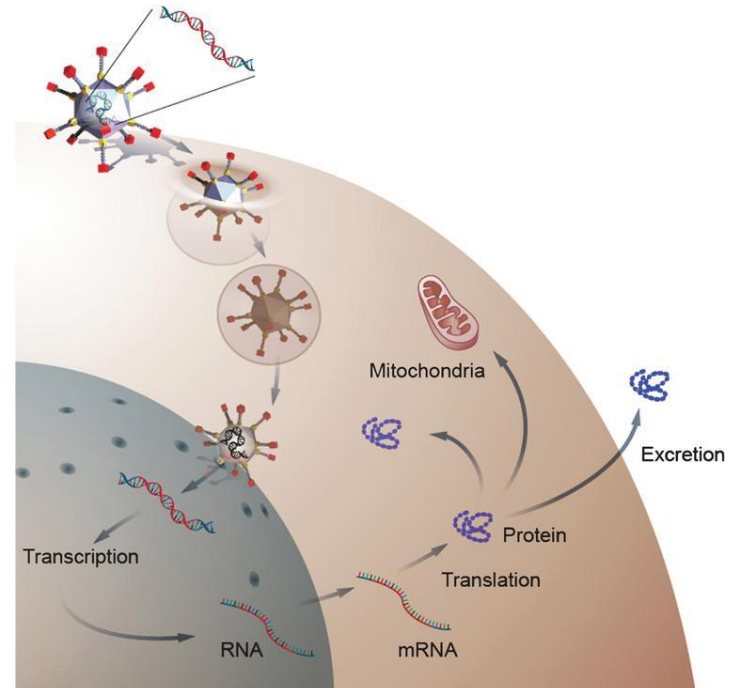
- pravočasna vstavitve vsadnih defibrilatorjev (ICD) +/- antiaritmiki = STRATIFIKACIJA
- sekundarna preventiva
- primarna preventiva – posebni algoritmi za bolnike s HCM
  - pozornost na določene gene, ki so pogosteje povezani s SCD (lamin A/C, fosfolamban, FLNC)
  - opredelitev brazgotine miokarda z MRI



# Prihodnost – gensko zdravljenje

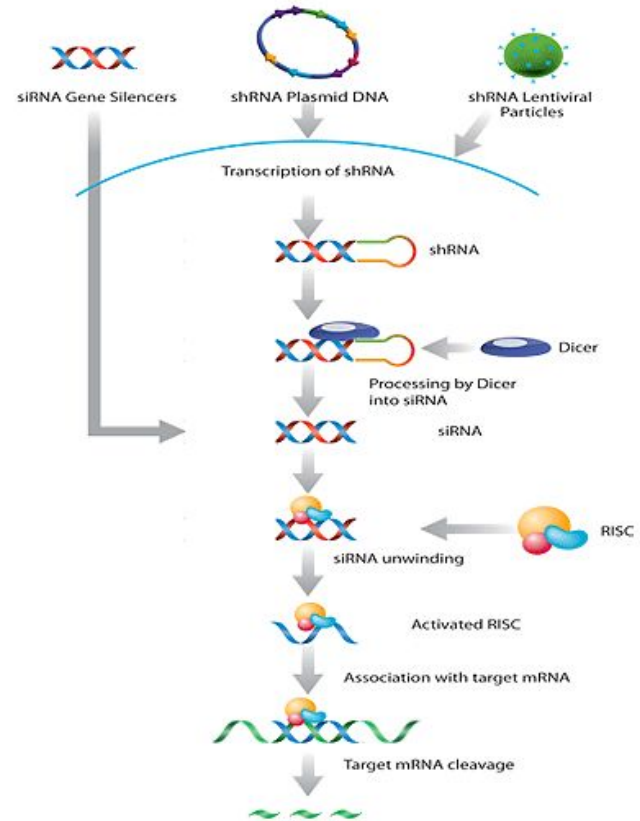
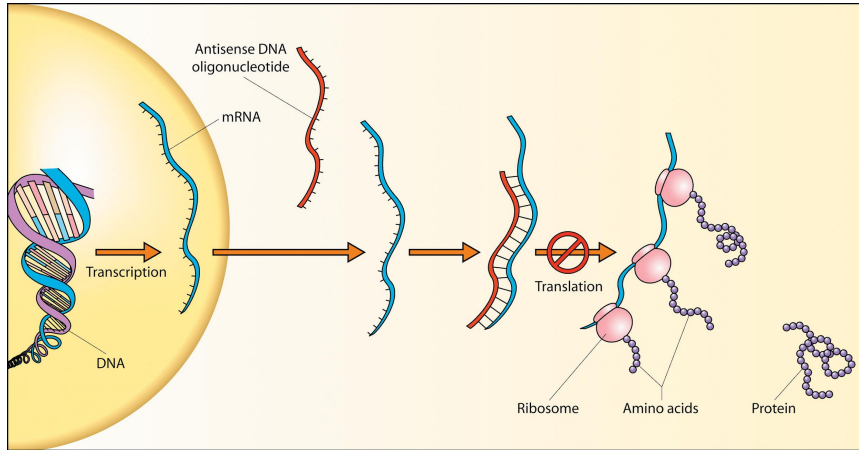
---

- menjava nukleotidnih sekvenc obolelih genov:
  - virusni vektorji
  - lipidni nano-delci



# Prihodnost – gensko zdravljenje

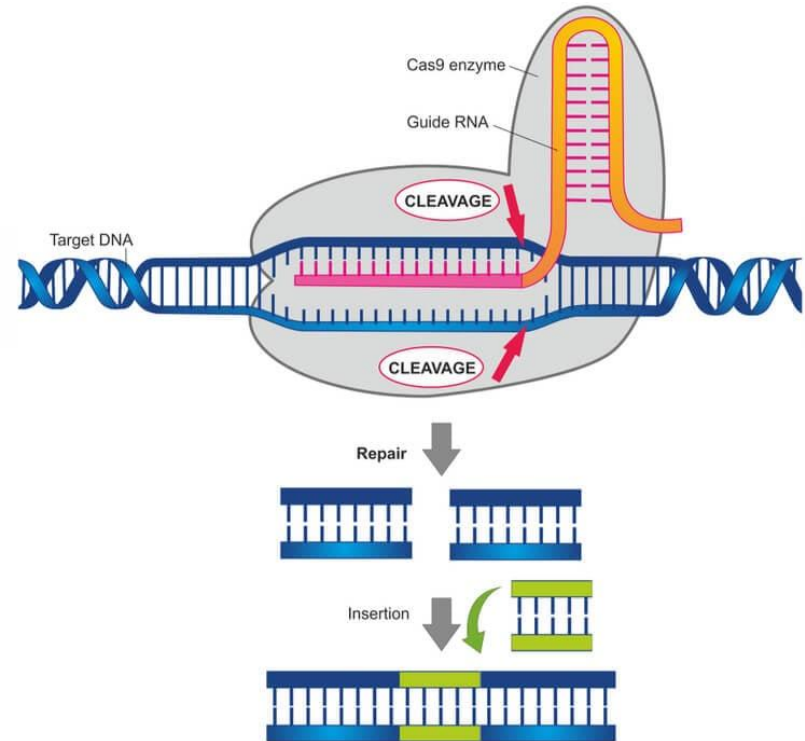
- „utiševanje“ genov – zniževanje ekspresije mutiranega gena z interferenčnimi RNA ali „anti-sense“ oligonukleotidi



# Prihodnost – gensko zdravljenje

---

- direktna poprava genoma – CRISPR-Cas9 tehnologija
- encim Cas-9 (endonukleaza) – izrez DNA na specifičnem mestu v genomu
- zapis RNA za pravilni gen (gRNA)
- izkoriščanje popravljalnih mehanizmov celice za dokončno popravo DNA



# Specifične kardiomiopatije

---

1. Hipertrofična kardiomiopatija
2. Dilatativna kardiomiopatija
3. Ne-dilatativna kardiomiopatija
4. Aritmogena kardiomiopatija
5. Restriktivna kardiomiopatija
6. Nekompakcijska kardiomiopatija
7. Takotsubo kardiomiopatija

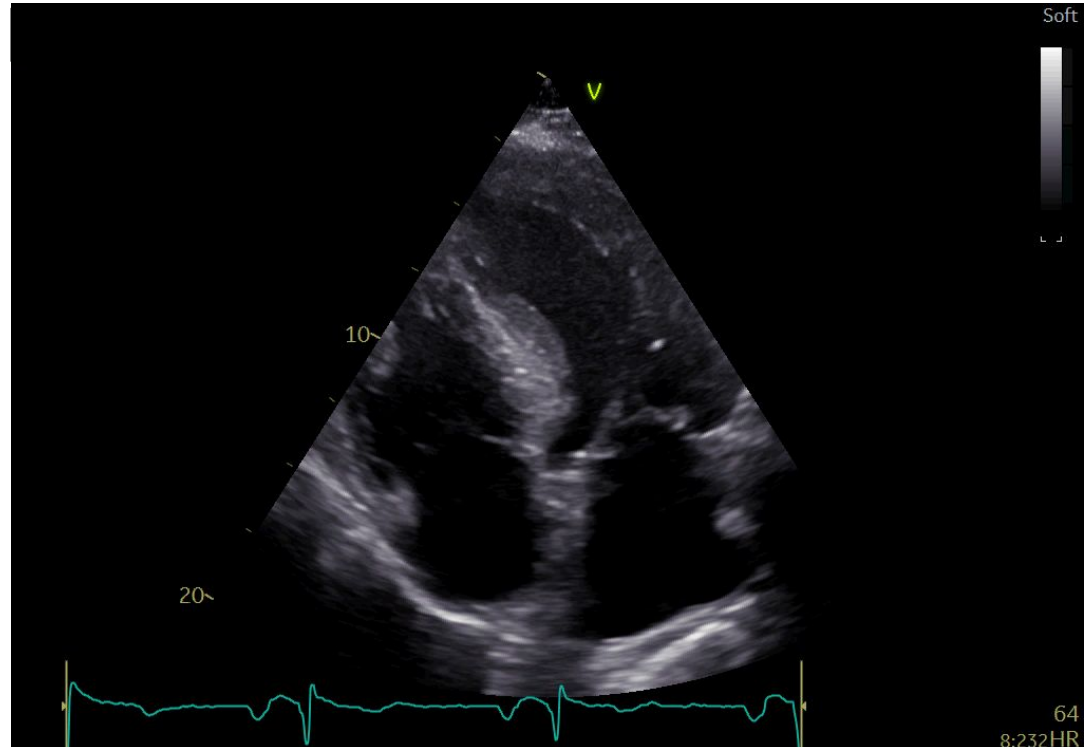




# Hipertrofična kardiomiopatija

---

- najpogostejša kardiomiopatija (1:500)
- asimetrična hipertrofija LV
- obstrukcija LVOT
  - hipertrofija LVOT
  - „septal anterior motion“ sprednjega lista MZ



# Hipertrofična kardiomiopatija

---

- mutacije genov sarkomere
  - myosin binding protein C (MYBPC3)
  - myosin (MYH7)
  - troponin I (TNNI2, TNNI3)
  - tropomyosin (TPM1)
  - actin (ACTC1)



# Hipertrofična kardiomiopatija – posebnosti zdravljenja

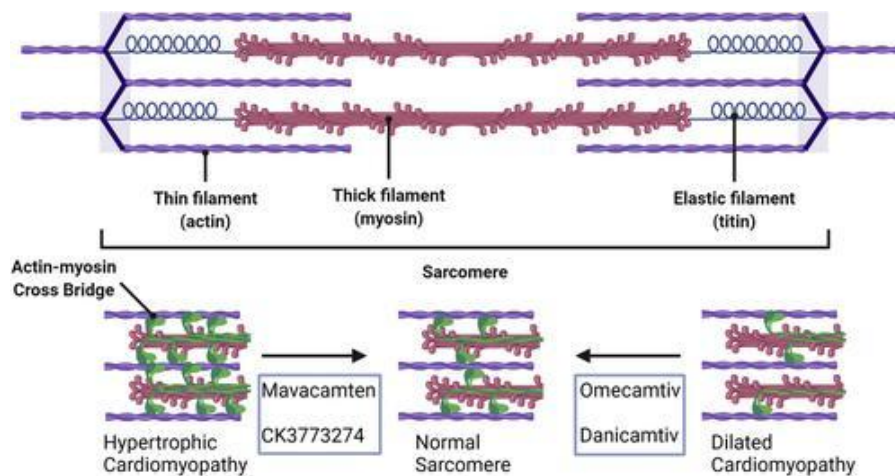
---

- izogibanje dejavnikom, ki znižujejo končni diastolični volumen
- izogibanje dejavnikom, ki povečujejo kontraktilnost
  
- blokatorji beta (+/- disopiramid)
  
- v primeru obstrukcije LVOT – kirurška miektomija / alkoholna ablacija
  
- posebni algoritmi za preprečevanje SCD



# Hipertrofična kardiomiopatija – nove terapevtske možnosti

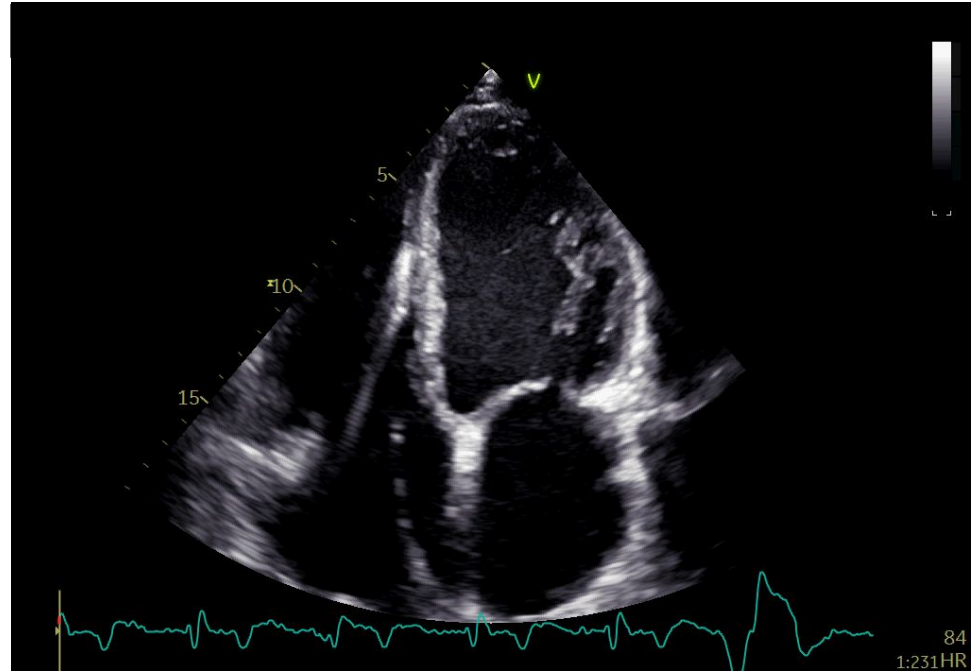
- farmakološka terapija  
mavacamten (raziskave  
EXPLORER-HCM,  
VALOR-HCM,  
MAVERICK-HCM)
- zniževanje aktivnosti povezave  
aktin-miozin (miozinska  
ATP-aza) - zniževanje krčljivosti



# Dilatativna kardiomiopatija

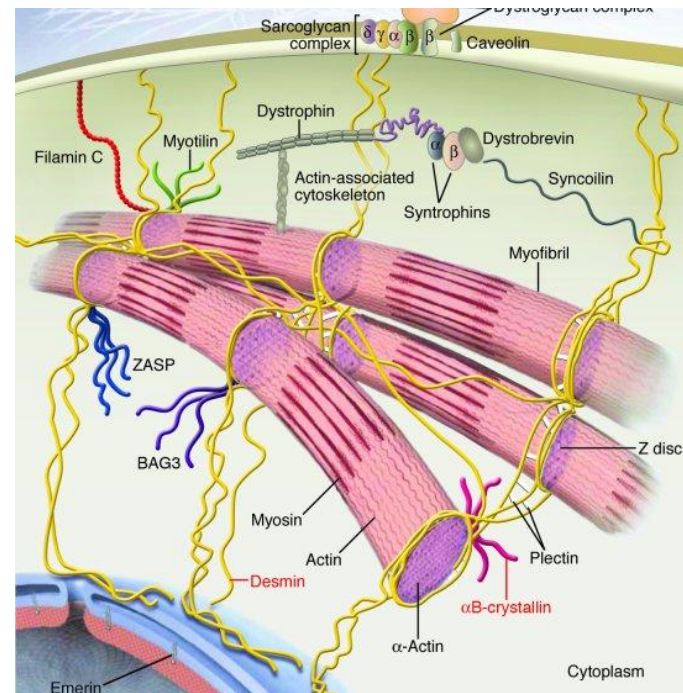
---

- dilatacija predvsem LV
- progresivna sistolična disfunkcija
- izguba miofibril
- intersticijska fibroza



# Dilatativna kardiomiopatija - mutacije

- mutacije genov za **sarkomere**
  - 25 % genetskih DCM – oslabljena kontraktilnost miokarda
  - miozin, aktin, tropomiozin, titin
- mutacije **jedrnih genov**
  - 8-10 % genetskih DCM – nepravilno podvajanje in prepisovanje DNA
  - lamin A/C
- mutacije genov za **beljakovine ionskih kanalčkov**
  - natrijevi, kalcijevi kanalčki
- mutacije genov za **citostelet**
  - dezmin, distrofin, Cypher/ZASP



# Dilatativna kardiomiopatija – negenetski vzroki

---

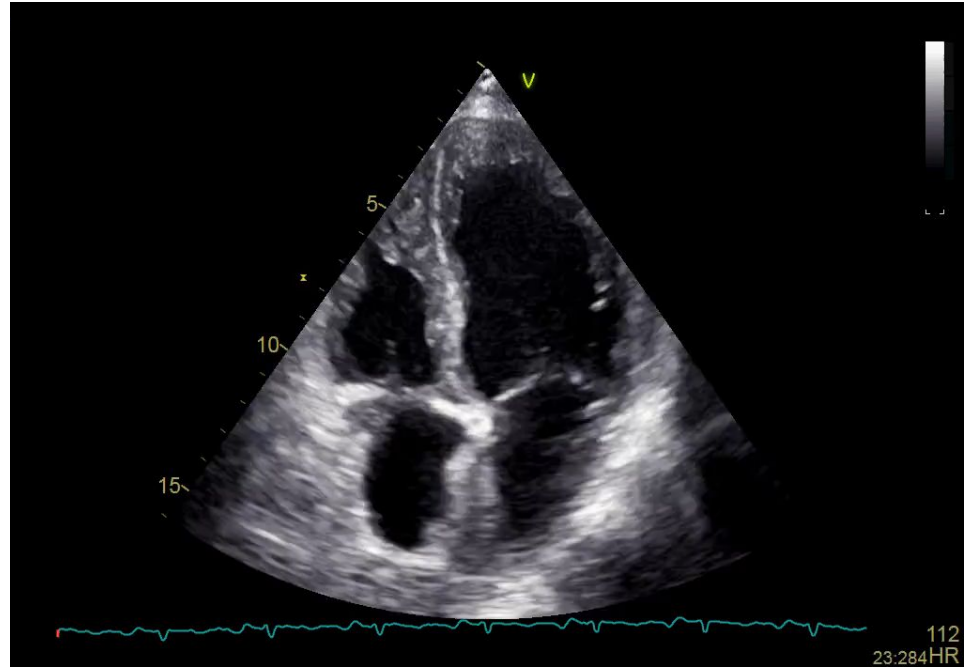
- miokarditis (virusni, bakterijski, ...)
- toksični vzroki (alkohol, droge/zdravila, anaboliki, kemoterapevtiki, ...)
- endokrinološki vzroki (motnje delovanja ščitnice, Cushing/Addison, feokromocitom, SB2, ...)
- pomanjkanje hranil (selen, tiamin, cink, ...)
- avtoimune bolezni (velikocelični miokarditis, SLE, sarkoidoza, ...)
- peripartalna KMP



# Nedilatativna kardiomiopatija levega prekata

---

- ne sodi v druge kategorije KMP
- definicija:
  - izolirana disfunkcija LV (z ali brez okrnjenega LVEF) ali
  - dokaz brazgotine brez ishemije
  - abnormalen EKG
  - pozitivna genetika (LMNA, DSP, PLN)

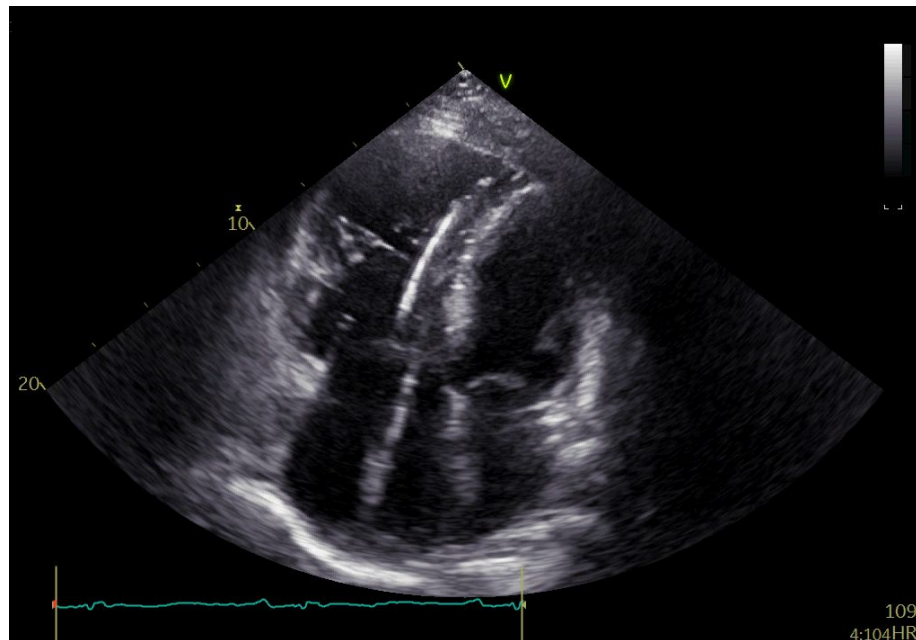




# Aritmogena kardiomiopatija

---

- mladi bolniki / atleti; 1:2000
- praviloma desnostranska odpoved
- prekatne aritmije in SCD
- histološko
  - napredovala izguba kardiomiocitov
  - nadomeščanje s fibrozo/maščobo
  - vnetje



# Aritmogena kardiomiopatija

---

- mutacije genov za dezmosome:
  - plakophilin-2 (PKP2)
  - desmoplakin (DSP)
  - desmoglein-2 (DSG2)
  - desmocollin-2 (DSC2)
  - plakoglobin (JUP)
  - desmin (DES)



# Aritmogena kardiomiopatija

---

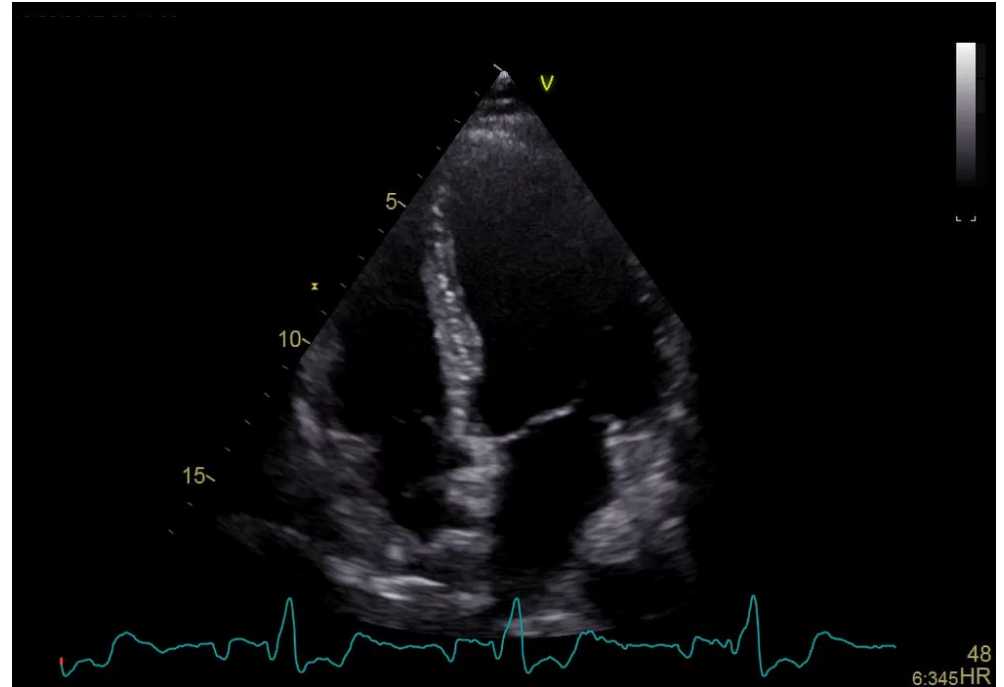
- zdravljenje:
  - antiaritmična zdravila
- vstavitve ICD za izbrane bolnike
- katetske ablacije prekatnih tahikardij



# Restriktivna kardiomiopatija

---

- restriktivna fiziologija vtoka v levi prekat, normalna debelina sten
- pogosto idiopatsko, lahko genetsko
- v sklopu pridruženih bolezni (infiltrativne bolezni miokarda, bolezni kopičenja, bolezni endokarda)
- najredkejša oblika KMP?



# Restriktivna kardiomiopatija

## Intrinsic myocyte dysfunction

### Genetic

Primary RCM

Variants in sarcomeric, cytoskeletal, nuclear envelope, filamin, titin genes

### Storage

Desmin

AFD

Danon

Glycogenoses

PRKAG2 variants

Iron overload/storage disorders

### Non-genetic

Drugs (e.g. chloroquine)

## Endomyocardial disorders

Endomyocardial fibrosis

Hypereosinophilia

Carcinoid

Endocardial fibroelastosis

Endocardial neoplasms

Iatrogenic/drug toxicity

## Myocardial extracellular matrix disorders

### Infiltrative

Hyperoxaluria

Amyloidosis

Sarcoidosis

### Fibrosis

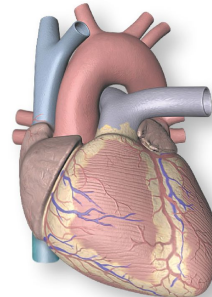
Radiation

Chemotherapy

Systemic sclerosis

Inflammatory/granulomatous

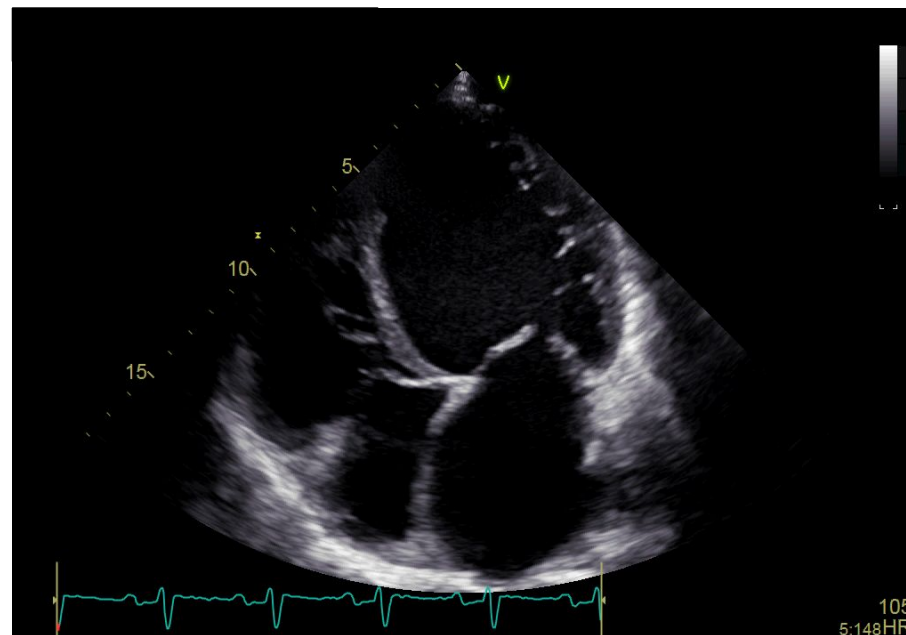
Diabetic heart disease



# Nekompakcijska kardiomiopatija

---

- mlajša populacija; 1:1000-1:1500
- simptomi in znaki srčnega popuščanja
- aritmije (SCD)
- trombembolični dogodki



# Nekompakcijska kardiomiopatija

---

- mutacije genov sarkomer
  - aktin (ACTC2)
  - titin (TTN)
- mutacije genov za citoskelet
  - alfa-distrobrevin (DTNA)
- mutacije mitohondrijskih genov
  - tafazin (TAZ)



# Stresna (“Takotsubo”) kardiomiopatija

---

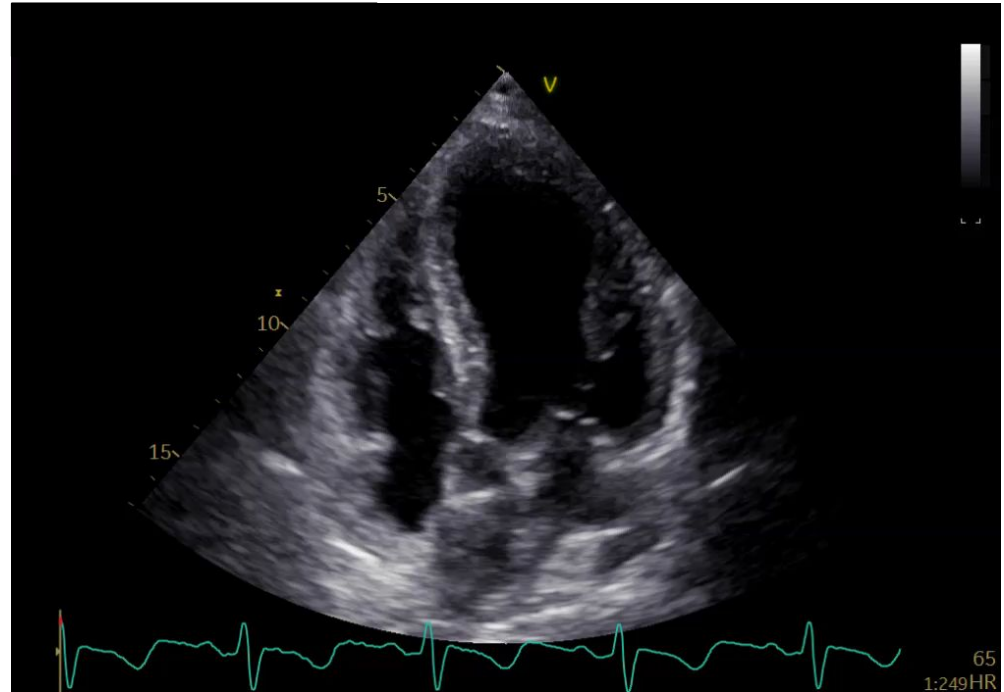




# Stresna (“Takotsubo”) kardiomiopatija

---

- “sindrom zlomljenega srca“
- sprožitelj = hud čustveni stres
- velikanski porast kateholaminov
- “omrtvičenje” konice LV
- s kateholamini povzročena poškodba kardiomiocitov
- praviloma popolna ozdravitev



# Zaključek

---

- kardiomiopatije = heterogena skupina bolezni srca
- visoka obolevnost in umrljivost, predvsem SCD
- koronarna, hipertenzivna, valvularna ali prirojena napaka srca ne sodijo v ožjo klasifikacijo kardiomiopatij
- več fenotipov bolezni, s pogostim prepletanjem
- genetika: pomen genetskih preiskav in svetovanja



# Zaključek

---

- zdravljenje:
  - ni vzročnega zdravljenja
  - simptomatsko zdravljenje in s smernicami podprto zdravljenje SP
  - preprečevanje SCD z vstavitvijo ICD
  - pogosto potreba po presaditvi srca s premostitvijo - mehansko podporo srca
- novejša terapevtske možnosti:
  - vedno sodobnejša farmakološka terapija, tudi usmerjena za določene fenotipe KMP
  - genska terapija

