

Izolovaná forma non-kompaktní kardiomyopatie jako vzácná příčina srdečního selhání

Sotiris Skopoulis¹, Nikol Suková², Petr Fridl³, Zarina Karimova⁴

¹Kardiologie na Bulovce s.r.o., Praha

²Kardiocentrum Krajské nemocnice Liberec, Liberec

³Kardiologie na Bulovce s.r.o., Praha

⁴Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí Nemocnice Na Bulovce, Praha

Nonkompaktní kardiomyopatie (dále LVNC – left ventricular non-compaction) představuje vzácné dědičné onemocnění projevující se srdečním selháním, tromboembolickými komplikacemi, arytmiemi včetně náhlé smrti na podkladě maligní arytmie. Tato choroba bývá často mylně diagnostikována jako dilatační či ischemická kardiomyopatie, apikální hypertrofická kardiomyopatie nebo jako jiné infiltrativní pochody myokardu včetně tumorů. Cílem této práce je poskytnout aktuální a detailní přehled informací o izolované formě LVNC.

Klíčová slova: nonkompaktní kardiomyopatie, srdeční selhání, trabekularizace, echokardiografie, kardiomyopatie.

Isolated form of left ventricular non compaction cardiomyopathy (LVNC) as a rare cause of heart failure

Left ventricular non-compaction cardiomyopathy (LVNC) is a rare, hereditary disease manifested by heart failure, tromboembolic complications and arrhythmias, which can even result in sudden cardiac arrest. This disease is often misdiagnosed as dilated or ischemic cardiomyopathy, apical hypertrophic cardiomyopathy, or other myocardial infiltrative processes, including tumors. The goal of this article is to provide an updated and detailed overview of the isolated form of LVNC.

Key words: non-compaction cardiomyopathy, heart failure, trabecularization, echocardiography, cardiomyopathy.

Interv Akut Kardiolog 2015; 14(4): 154–157

Úvod

Non-kompaktní kardiomyopatie (LVNC) je vzácné dědičné onemocnění vznikající v důsledku chybné embryogeneze endokardu a myokardu. V roce 1996 byla LVNC zařazena mezi neklasifikované kardiomyopatie dle klasifikace kardiomyopatií WHO.

Typickým obrazem LVNC je ztlustění stěny apikální části levé komory v důsledku zvýšené trabekularizace a vznik hlubokých intertrabekulárních recesů komunikujících s dutinou levé komory. Obvykle bývá přítomna i dilatace a/nebo systolická dysfunkce LK (1).

Onemocnění se může projevit jako izolované postižení myokardu (izolovaná forma LVNC) nebo může být sdruženo s vrozenými srdečními vadami, jakými jsou např. atřezie plicnice, defekty síňového a komorového septa, obstrukce výtokového traktu levé nebo pravé komory, či Ebsteinova anomálie.

Prevalence

Skutečná hodnota prevalence LVNC je jen obtížně stanovitelná, neboť frekvence výskytu se významně liší v závislosti na studované populaci.

Jedna z dostupných studií, založená na 14letém průzkumu výsledků echokardiografických vyšetření pacientů popsala celkem 34 pacientů s LVNC, což představovalo prevalenci 0,014 %. V odlišné klinické studii bylo v průběhu 4,5 let

diagnostikováno 57 pacientů s LVNC pomocí echokardiografických kritérií a prevalence činila 0,14 % (2, 6).

Běžně uváděná hodnota prevalence dle ostatních studií je mezi 0,05 % a 0,24 % (3, 4).

U dětí LVNC představuje třetí nejčastější kardiomyopatii a tvoří přibližně 9 % všech kardiomyopatií (5).

Věk klinické manifestace příznaků onemocnění je vysoce variabilní – v literatuře byly popsány minimálně dva případy, kdy byla diagnóza stanovena in utero (7). Nejstaršímu pacientovi s LVNC bylo v době stanovení diagnózy 94 let (8, 9).

Genetika

Není vůbec jednoduché vysvětlit genetický podklad fenotypické exprese LVNC, protože byly popsány případy jak dědičných, tak i sporadických forem tohoto onemocnění. Zdá se, že výskyt v dětském věku je vázán na zřetelný genetický základ, což nelze s jistotou říct o výskytu v dospělém věku. Geny asociované se vznikem LVNC jsou taffazin, beta-dystrobrevin (DTNA), Cypher/ZASP (LDB3), lamin A/C (LMNA), SCN5A, MYH7 a MYBPC3 (15, 16, 17, 18).

Zároveň jednotlivé fenotypy geneticky definovaných forem kardiomyopatie se značně překrývají, tudíž LVNC se může vyskytnout současně s dilatační či hypertrofickou kardiomyopatií.

Ačkoliv je zcela zřejmé, že k detailnímu objasnění genetického základu vzniku této choroby bude nutné další rozsáhlé bádání, již nyní lze s jistotou tvrdit, že obnáší jistou genetickou heterogenitu.

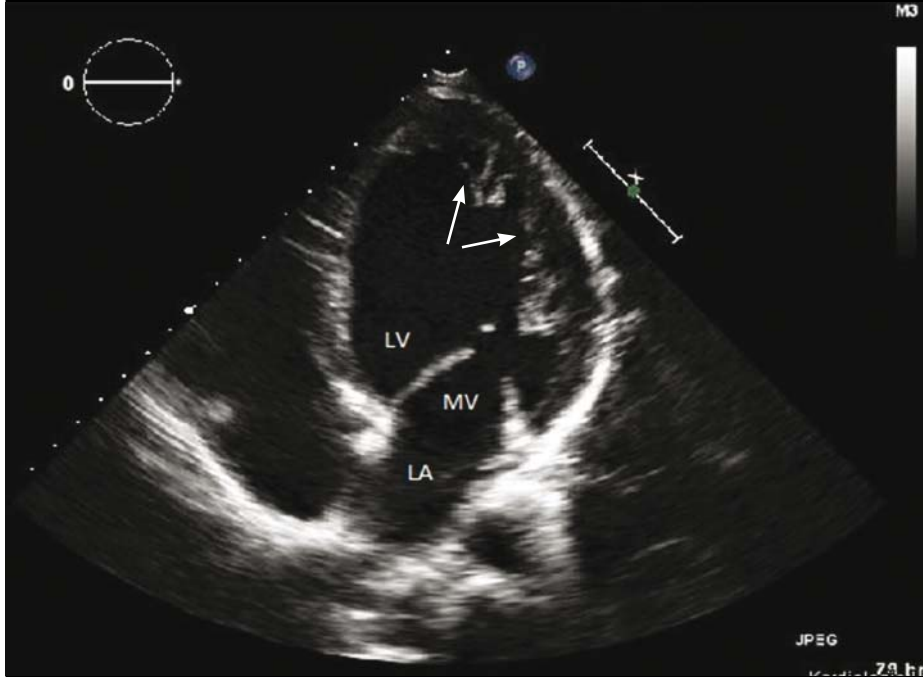
Ve třech velkých skupinách pacientů podíl výskytu dědičných forem LVNC byl 18 %, 25 % a 33 % (10, 11, 12).

Dědičnost onemocnění je většinou autosomálně dominantní s neúplnou penetrancí. Výjimkou je LVNC při defektu genu pro G4.5, který u dětí způsobuje gonosomálně dědičný Barthův syndrom (dilatační kardiomyopatie nebo LVNC u mužů s projevy již od dětského věku doprovázená neutropenií, laktátovou acidózou a abnormalitami v metabolismu tuků) (13, 32).

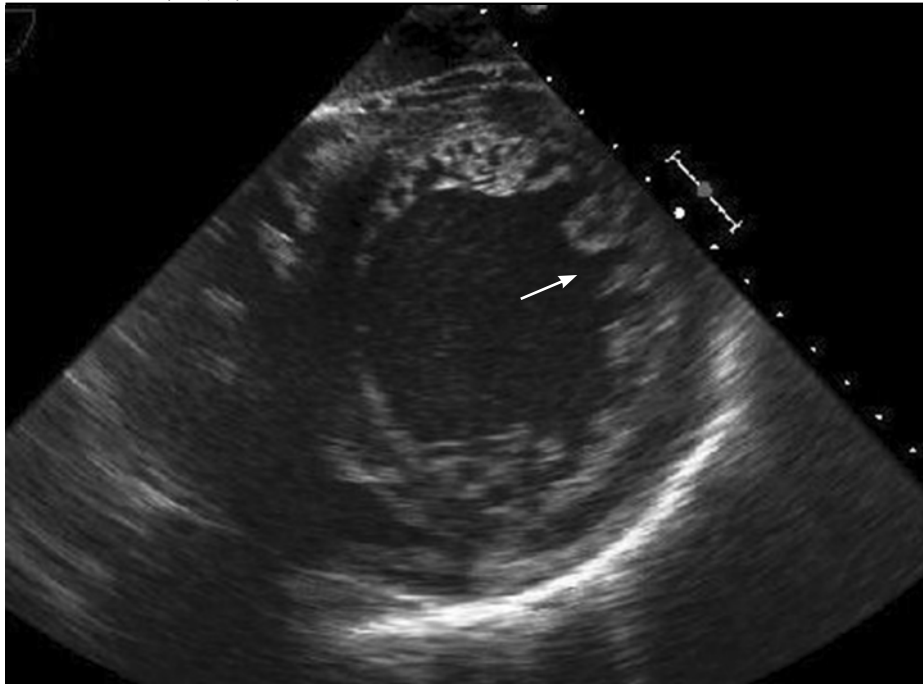
Přestože rutinní genetické testování pacientů se v současnosti nedoporučuje, dle doporučených postupů HFSA (Heart Failure Society of America) je vzhledem k převažujícímu familiárnímu výskytu jednoznačně doporučeno podrobné zjištění rodinné anamnézy nejméně ve třech generacích a kardiologické vyšetření u přímých příbuzných pacienta s prokázanou LVNC (14).

Do budoucna je třeba zvážit i přínos screeningového genetického testování všech přímých příbuzných pacientů s LVNC.

Obrázek 1. 2D echokardiografie: apikální čtyřdutinová projekce; nápadná trabekulizace kulovitě remodelované LKS v různých projekcích



Obrázek 2. 2D echokardiografie z parasternální krátké osy; nápadná trabekulizace kulovitě remodelované LKS v různých projekcích



Embryologie, histologie

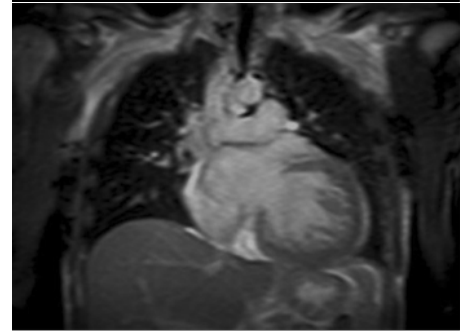
V průběhu embryogeneze před vývojem koronárních cév je myokard tvořen volnou sítí propletených trabekul a hlubokých recesů. Mezi 5. až 8. týdnem intrauterinního života se vyvíjí koronární řečiště a za normálních podmínek dochází k postupnému spojování trabekul myokardu až vrstva kompaktního myokardu začne převažovat nad spongiózní (15). Tento proces probíhá poměrně rychle během 10. až 12. týdne embryonálního vývoje a postupuje od báze levé komory směrem k apexu a od epikardu k endo-

kardu, přičemž myokard levé komory srdeční je více kompaktní než myokard pravé komory srdeční, který zůstává více trabekularizován i v dospělosti.

V současnosti se předpokládá, že LVNC vzniká v důsledku poruchy kompakce myokardu v průběhu embryogeneze, která je nejčastěji daná mutací proteinů sarkomery, což má za následek nadměrnou trabekularizaci myokardu lokalizovanou většinou v oblasti hrotu a přiléhajících segmentech laterální a spodní stěny (16, 17).

Anatomická kritéria pro stanovení diagnózy LVNC dle Burke a spol. zahrnují: 1) absenci

Obrázek 3. MRI scan; CMR scan podporující nález jícnového echokardiografického vyšetření (viz obrázek 4), diagnosticky velmi přínosný díky lepšímu prostorovému rozlišení a 3D povaze zobrazení



normálně formovaných papilárních svalů v levé komoře, 2) poměr mezi celkovou tloušťkou stěny levé komory a vrstvou kompaktního myokardu je větší než 2 (19).

V histologickém obraze většinou dominuje ztlustění endokardu, endokardiální fibróza až fibroelastóza, hluboké intertrabekulární recesy a ložiska intersticiální fibrózy až mikroinfarkty.

Klinické projevy a léčba onemocnění

Nástup klinické manifestace příznaků u pacientů s izolovanou formou LVNC je velmi variabilní, řada pacientů zůstává léta asymptomatická, zatímco u některých jedinců dojde k rozvoji příznaků již v útlém dětství (20, 21).

U asymptomatických pacientů bývá diagnóza zjištěna náhodně, buď v rámci preventivního echokardiografického vyšetření či následkem cíleného screeningu při pozitivní rodinné anamnéze.

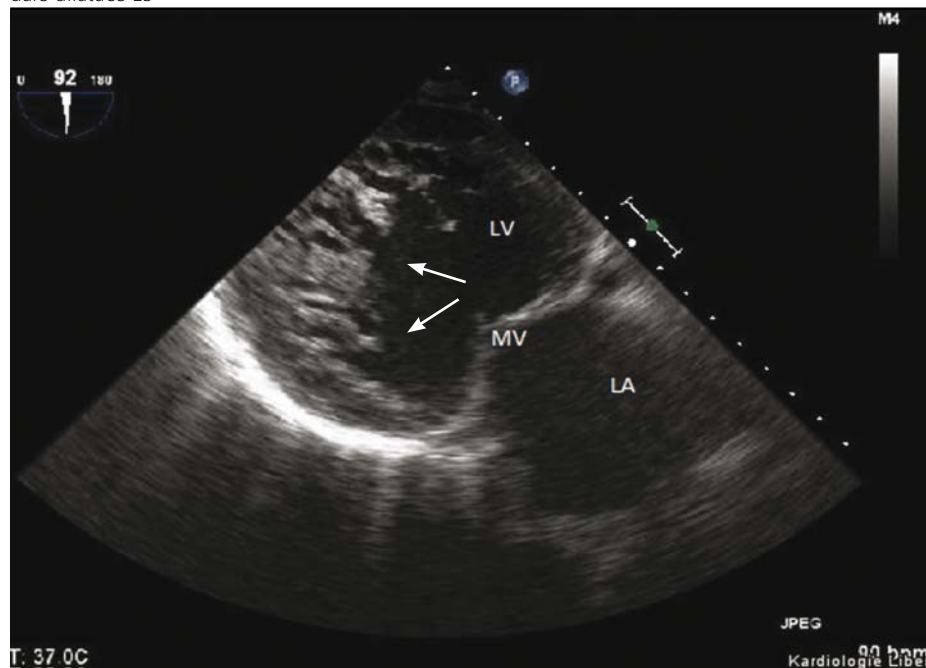
Hlavním klinickým projevem LVNC je levostranné srdeční selhání, které se nejčastěji projevuje dušností, stenokardiemi, palpitacemi či synkopou. Mezi další příznaky patří arytmie, včetně závažných komorových arytmií s následnou náhlou srdeční zástavou a četné tromboembolické komplikace.

Muži jsou postiženi častěji než ženy (9).

V léčbě se při levostranné srdeční insuficienci uplatňují standardní postupy léčby srdečního selhání, a to zejména beta-blokátory, inhibitory ACEI a diuretika. V terapii lze rovněž využít inhibitory aldosteronu, digoxin a vazodilatátory.

Při výskytu komorových arytmií, zejména nesetrválých komorových tachykardií bez závažnější dysfunkce LK je indikována léčba beta-blokátory nebo amiodaronem. Implantace ICD by měla být zvažována u nemocných s průkazem setrválých komorových tachykardií, nevysvětlitelnou synkopou nebo u nemocných s EF LK pod 35 % při medikamentózní léčbě a výskytu nesetrválých komorových tachykardií.

Obrázek 4. Jicnová echokardiografie s typickým nálezem bohatě trabekulizované dysfunkční LKS, dále dilatace LS



U skupiny nemocných s LVNC byl popsán příznivý efekt srdeční resynchronizační léčby (22).

Stollberger et al. popisují zlepšení systolické funkce levé komory srdeční při pravidelných kontrolních echokardiografiích (snížená tvorba trabekularizace a zlepšení kompakce myokardu) u řady pacientů s LVNC po biventrikulárním pacingu (follow up program po dobu 4 až 68 měsíců) (23).

V případě pokročilého srdečního selhání refrakterního k intenzivní farmakoterapii je třeba zvážit implantaci mechanické srdeční podpory nebo zařazení do transplantačního programu. U nemocných s dilatací a významnou dysfunkcí LK je doporučována trvalá antikoagulační léčba jako prevence embolických komplikací (1, 9).

Diagnostika

Většina nemocných má abnormální EKG s nespecifickými změnami v repolarizaci, blokády ramének i různé stupně AV blokády (1).

Ovšem základní diagnostickou metodou u LVNC je echokardiografie. Typické echokardiografické vyšetření u LVNC popisuje „vrstvený“ obraz myokardu, tvořený tenkou vnější kompaktní vrstvou a silnou trabekularizovanou nekompaktní endokardiální vrstvou s četnými hlubokými intertrabekulárními recesy, které jsou většinou lokalizované v oblasti hrotu pod úrovní papilárních svalů a přiléhajících segmentech laterální a spodní stěny (32).

Existuje několik kritérií užívaných ke stanovení diagnózy LVNC. Mezi nejčastěji užívaná patří Chinova (24), Stollbergerova (3) a Jenniho (25).

Podle China svědčí ve prospěch diagnózy LVNC podíl kompaktní vrstvy myokardu k celkové

tloušťce stěny LK < 0,5 (měřeno na konci diastoly z parasternální a apikální čtyřdutinové projekce).

Stollbergerova kritéria pro diagnózu LVNC spočívají v přítomnosti tří a více trabekularizací vystupujících do dutiny LK, jež jsou zachyceny v jedné rovině zobrazení, což umožňuje kvantitativní hodnocení patologického procesu. Dalším kritériem je přítomnost hlubokých intertrabekulárních recesů, které podle barevného dopplerovského mapování komunikují s dutinou levé komory.

V současné době se nejvíce používají Jenniho echokardiografická kritéria, dle kterých se za diagnostický považuje poměr nekompaktní vrstvy ke kompaktní vrstvě > 2,0 u dospělých a > 1,4 u dětí, přičemž měření se provádí na konci systoly z parasternální projekce na krátkou osu, dále absence jiných strukturálních abnormalit a nález četných trabekularizací s prouděním krve mezi intertrabekulárními recesy a dutinou levé komory patrné na barevném dopplerovském vyšetření.

Řada autorů se domnívá, že současná diagnostická kritéria mají příliš vysokou senzitivitu, což může mít za následek nadhodnocení prevalence LVNC (26).

Dalším problémem znesnadňujícím stanovení správné diagnózy jsou morfologické změny, vznikající v průběhu času u téhož pacienta.

Finsterer a Stollberger (27) navrhli sloučení diagnostických kritérií dle Jenniho a Stollbergera s následným rozdělením na níže uvedené kategorie:

- diagnóza LVNC je možná
 - diagnóza LVNC je pravděpodobná
 - diagnóza LVNC je definitivní
- dle počtů splněných charakteristik

V r. 2008 Belanger a spol. navrhli nové schéma klasifikující LVNC jako nepravděpodobnou, mírnou, středně významnou a závažnou na základě číselné hodnoty NC/C indexu (poměr nekompaktní vrstvy ke kompaktní vrstvě) 0, 1, 2 a více než 2. Dalším kritériem by měla být velikost oblasti postižené nonkompakcí (28).

3D echokardiografie nebo magnetická rezonance srdce (CMR) jsou metodou volby při špatné vyšetřitelnosti pacienta při běžném echokardiografickém vyšetření, a to zejména pokud se nepodaří vizualizace oblasti srdečního hrotu. CMR je diagnosticky velmi přínosná díky lepšímu prostorovému rozlišení a 3D povaze zobrazení. Kritériem pro stanovení diagnózy LVNC je poměr nekompaktní a kompaktní vrstvy myokardu (NC/C index nebo NC/C ratio) nad 2,3 v diastole, což odlišuje patologickou nekompaktnost s hodnotami pro senzitivitu 86 %, specifitu 99 %, pozitivní předpověď 75 % a negativní předpověď 75 % (29).

Výpočetní tomografie (CT a CT angiografie) se v diagnostice LVNC využívá méně, poskytuje možnost zobrazení koronárních tepen a případně i přidružených vrozených anomálií (např. stenóza či atrézie plicnice, defekty síňového a komorového septa, obstrukce výtokového traktu levé nebo pravé komory, atd.)

Kontrastní levostranná ventrikulografie znázorňuje typické hluboké recesy a spongiózní vzhled dutiny (30).

Pomocí **videoangioskopie a peroperační angioskopie** levé komory srdeční lze rovněž jasně rozpoznat nadměrnou trabekularizaci a hluboké recesy komunikující s dutinou levé komory srdeční (31).

Prognóza

Prognóza nemocných s LVNC je různá, téměř 60 % pacientů popsaných v jedné z velkých studií buď zemřelo nebo podstoupilo transplantaci srdce během šesti let od stanovení diagnózy (4).

V další sérii dospělých nemocných s LVNC byla mortalita třicet pět procent během 44 měsíců sledování a polovina úmrtí byla náhlá (10).

Ilustrativní případ – stručná kazuistika

Jako ilustrativní případ slouží kazuistika 39letého pacienta, dosud s ničím neléčeného, který byl vyšetřen na akutní kardiologické ambulanci oblastní nemocnice pro dva měsíce trvající námahovou dušnost, funkčně dle NYHA (New York Heart Association) klasifikace III. stupně, dále tři roky trvající otoky dolních končetin. Fyzikální vyšetření prokázalo vysoký krevní tlak

(170/110 mmHg), hepatomegalií a oboustranně perimaleolární otoky. Na vstupním EKG byla popsána lehká sinusová tachykardie, P pulmonale ve svodech II, III, aVF, descendentní deprese ST úseků s negativní vlnou T ve svodech II, III, aVF. Laboratorně byla zjištěna pouze mírná elevace kardiomarkerů bez dynamiky odpovídající akutnímu koronárnímu syndromu, elevace natriuretického peptidu typu B, lehká elevace jaterních enzymů. Za hospitalizace bylo doplněno transtorakální (obrázky 1, 2) a jícnové echokardiografické vyšetření (obrázek 4), které prokázalo těžkou systolickou dysfunkci kulovitě remodelované LK s EF 20 % při těžké difuzní hypokinezi, neobvykle bohatou trabekulizací LK, mobilní trombus v LK a dále těžce dysfunkční dilatovanou PK.

Dle provedené SKG byla popsána pouze nevýznamná ateroskleróza koronárních tepen.

Elektivně byla doplněna magnetická rezonance srdce podporující nálezy jícnového echokardiografického vyšetření. Byla prokázána těžká systolická dysfunkce LK s EF 16 %, výrazná globální hypokineze LK, nápadná trabekulizace LK, vlnající trombus mezi trabekulami ve středním segmentu LK, dilatace LS a pravostranných oddílů (obrázek 3).

U pacienta byla neprodleně zahájena terapie srdečního selhání s promptním zlepšením klinického stavu, zároveň antikoagulační léčba v rámci terapie a prevence vzniku mobilních trombů v LK. Dále bylo doporučeno sledování v poradně chronického srdečního selhání vč. zvážení implantace ICD v primární prevenci náhlé srdeční smrti, eventuálně odeslání do poradny IKEM jako kandidáta pro OTx srdce.

Závěr

S LVNC se v našich ambulancích potkáme poměrně vzácně. Jedná se o dosud ne zcela jednoznačně definované onemocnění s poměrně závažnou prognózou.

Cílem do budoucna je nashromáždit co nejvíce údajů o klinickém průběhu onemocnění, jeho genetickém pozadí, diagnostice, léčbě a stanovit jednotné diagnostické postupy včetně genetických vyšetření v rodinách postižených pacientů.

Dosud zlatý diagnostický standard představuje pečlivý odběr anamnézy v rozsahu tří

generací, echokardiografické vyšetření a magnetickou rezonance srdce.

Literatura

- Kettner J, Vitovec J, Fischerová B. Kardiomyopatie, myokarditidy, onemocnění perikardu. Z: Vojáček J, Kettner J, et al. Klinická kardiologie. 1. vydání: Nucleus HK, 2009: 446–488.
- Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. J Am Soc Echocardiogr, 2004; 17: 91–100.
- Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. Am J Cardiol, 2002; 90: 899–902.
- Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, et al. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. Mayo Clin Proc, 1997; 72: 26–31.
- Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. The New England Journal of Medicine, 2003; 348: 1639–1646.
- Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. Am J Cardiol, 2002; 90: 899–902.
- McCaffrey F. Around Pediheart: noncompaction of the left ventricle. Pediatr Cardiol, 2001; 22: 399.
- Winer N, Lefevre M, Nombalais MF, et al. Persisting spongy myocardium: a case indicating the difficulty of antenatal diagnosis. Fetal Diagn Ther, 1998; 13: 227–232.
- Radha JS, Chana A, Elkayam U. Left Ventricular Noncompaction. Progress in cardiovascular diseases, 2010; 52: 264–273.
- Oechslin E, Attenhofer Jost C, Rojas J, et al. 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.
- Aras D, Tufekcioglu O, Erfun K, et al. Clinical features of isolated ventricular noncompaction in adults long-term clinical course, echocardiographic properties, and predictors of left ventricular failure. J Card Fail, 2006; 12: 726–733.
- Xing Y, Ichida F, Matsuoka T, et al. Genetic analysis in patients with left ventricular noncompaction and evidence for genetic heterogeneity. Mol Genet Metab, 2006; 88: 71–77.
- Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction and Barth syndrome. Circulation, 2001; 103: 1256–1263.
- Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy – a Heart Failure Society of America practice guideline, Journal of Cardiac Failure, 2009; 15: 87–97.
- Monserat L, Hermida-Prieto M, Fernandez X, et al. Mutation in alfa-cardiac actin gene associated with apical hypertrophic cardiomyopathy, left ventricular non-compaction and septal defects, European Heart Journal, 2007; 28: 1953–1961.
- Vatta M, Mohapatra B, Jimenez S, et al. Mutations in cypher/ZASP in patients with dilated cardiomyopathy and left ventricular noncompaction, Journal of the American Society of Cardiology, 2003; 42: 2014–2027.
- Kenton AB, Sanchez X, Coveler KJ, et al. Isolated left ventricular noncompaction is rarely caused by mutations in G4.5, alfa-dystrobrevin and FK binding protein-12, Molecular Genetics and Metabolism, 2004; 82: 162–166.
- Hermida-Prieto M, Monserat L, Castro-Beiras A, et al. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations, The American Journal of Cardiology, 2004; 94: 50–54.
- Burke A, Mont E, Kutys R, et al. Left ventricular noncompaction: a pathologic study of 14 cases, Human Pathology, 2005; 36: 403–411.
- Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, et al. Diagnosis of left ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? European Heart Journal, 2008; 29: 89–95.
- Caselli S, Autore C, Serdoz A, et al. Three-dimensional echocardiographic characterization of patients with left ventricular noncompaction. Journal of the American Society of Echocardiography, 2012; 25: 203–209.
- Oginosawa Y, Nogami A, Soejima K, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy in isolated ventricular noncompaction in adults: follow-up of four cases. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008; 19: 935–938.
- Stollberger C, Blazek G, Bucher E, et al. Cardiac resynchronization therapy in left ventricular hypertrabeculation/non-compaction and myopathy. Europace, 2008; 10: 59–62.
- Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. Circulation, 1990; 82: 507–513.
- Jenni R, Oechslin E, Schneider J, et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart, 2001; 86: 666–671.
- Kohli S, Pantazis A, Shah J, et al. 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.
- Finsterer J, Stollberger C. Letter to the Editor: Definite, probable, or possible left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. Int J Cardiol, 2008; 123: 175–176.
- Belanger AR, Miller MA, Donthireddi UR, et al. New classification scheme of left ventricular noncompaction and correlation with ventricular performance. Am J Cardiol, 2008; 102: 92–96.
- Fazio G, Visconti C, D'Angelo L, et al. Delayed MRI hyperenhancement in noncompaction: sign of fibrosis correlated with clinical severity. AJR Am J Roentgenol, 2008; 190: 273.
- 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: 1733–1734.
- Ohki S, Moriyama Y, Jun Mohara J, et al. Aortic valve replacement for aortic regurgitation in a patient with left ventricular noncompaction. Ann Thorac Surg, 2009; 87: 290–292.
- Virtová R, et al. Isolated non-compaction cardiomyopathy: A review. Cor et Vasa, 2013; 55: 236–241.

Článek přijat redakcí: 15. 9. 2015

Článek přijat po přepracování: 13. 10. 2015

Článek přijat k publikaci: 26. 10. 2015

MUDr. Sotiris Skopoulis

Kardiologie na Bulovce, s.r.o.
Bratří Dohalských 5, 190 03 Praha 9
s.skopulis@gmail.com