



Ärftliga kardiomyopatier

Stellan Mörner

Centrum för Kardiovaskulär Genetik

Umeå

1 februari 2018



Definition av kardiomyopati

Kardiomyopati definieras som ett tillstånd där hjärtmuskeln är strukturellt och funktionellt onormal, **i frånvaro av kranskärlssjukdom, hypertoni, klaffsjukdom och medfödda hjärtfel** som skulle kunna förklara tillståndet ifråga.



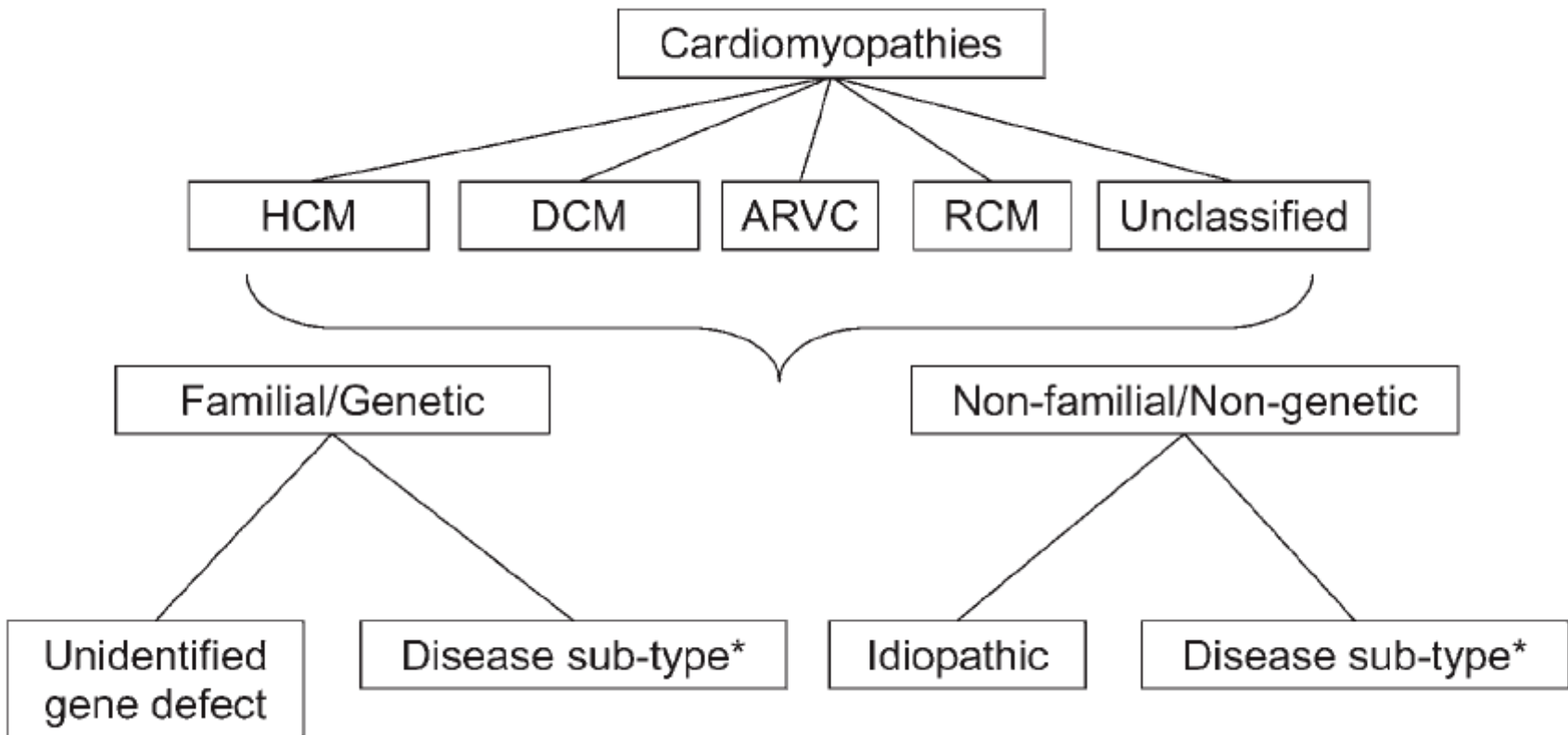
Äldre definition/klassifikation av kardiomyopatier

”Cardiomyopathies are heart muscle diseases of unknown cause”

- Dilated cardiomyopathy
- Hypertrophic cardiomyopathy
- Restrictive cardiomyopathy

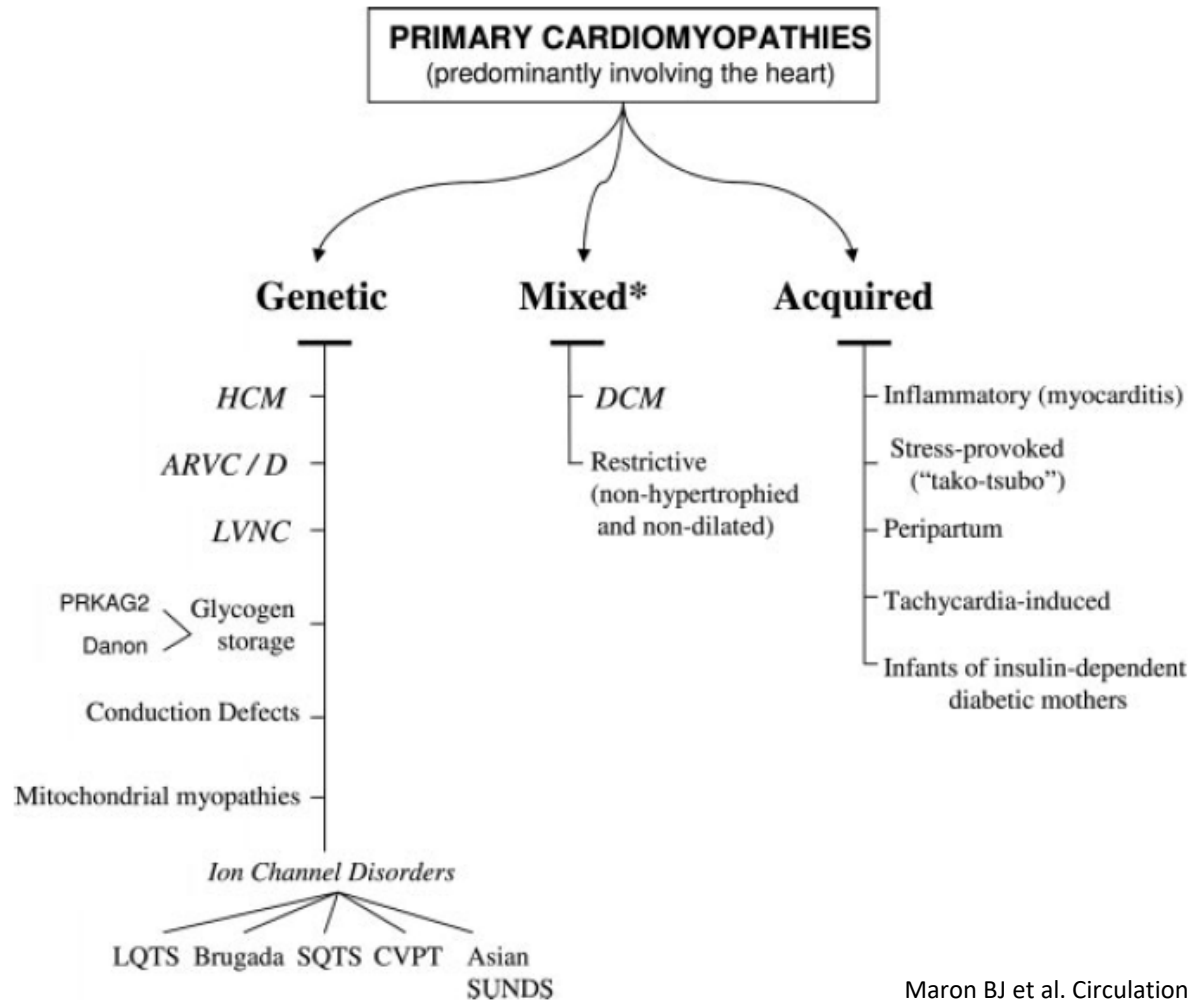


Modern klassifikation av kardiomyopatier (ESC)

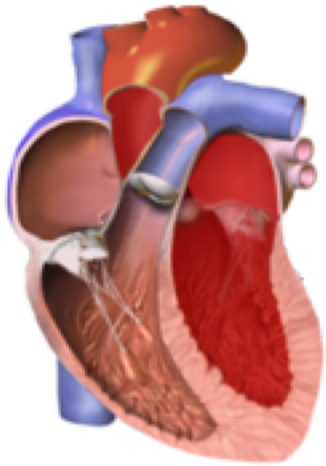




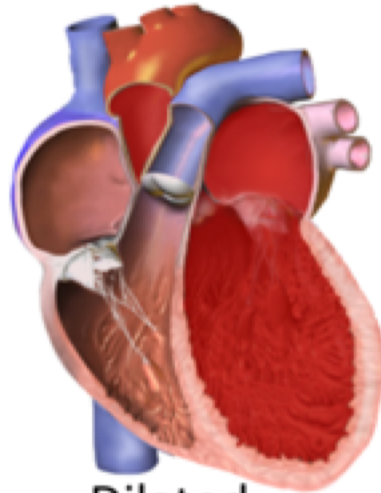
Dito amerikansk (AHA)



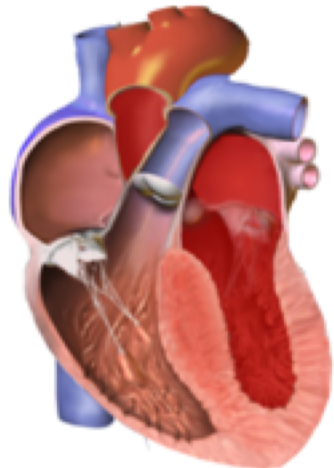
Kardiomyopatier



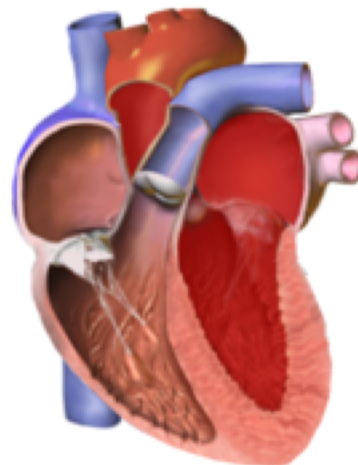
Normal



Dilated

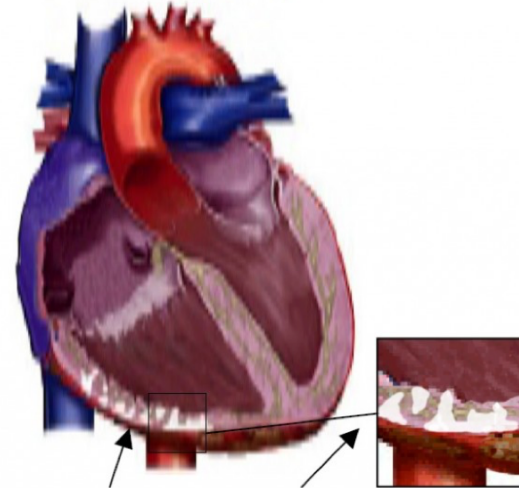


Hypertrophic



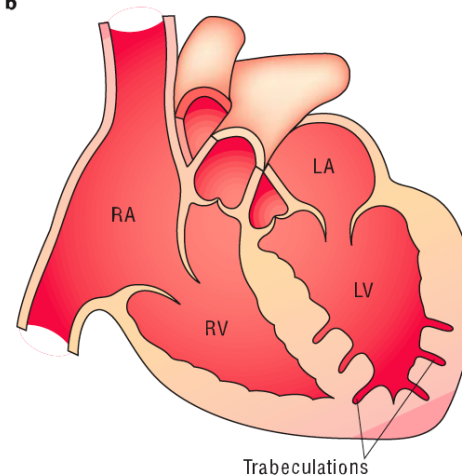
Restrictive

Arrhythmogenic Right Ventricular
Cardiomyopathy



Fatty replacement of
heart muscle

rtf b



Trabeculations

Left ventricular non-compaction



Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) definition

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is defined by the presence of **increased left ventricular (LV) wall thickness** that is not solely explained by abnormal loading conditions.



Diagnoskriterier HCM

- Sporadiska fall (vuxna): ≥ 15 mm väggjocklek i ett eller flera VK-segment, mätt med eko, MR el CT.
- Hereditära fall (vuxna förstagrads släktingar till sjuk individ): ≥ 13 mm väggjocklek
- Beaktande grundläggande kardiomyopatikriterier!

McKenna WJ, et al. Heart 1997; 77: 130-2

WHO/ISFC task force, Circulation 1996; 93: 841-84

HCM etiologi

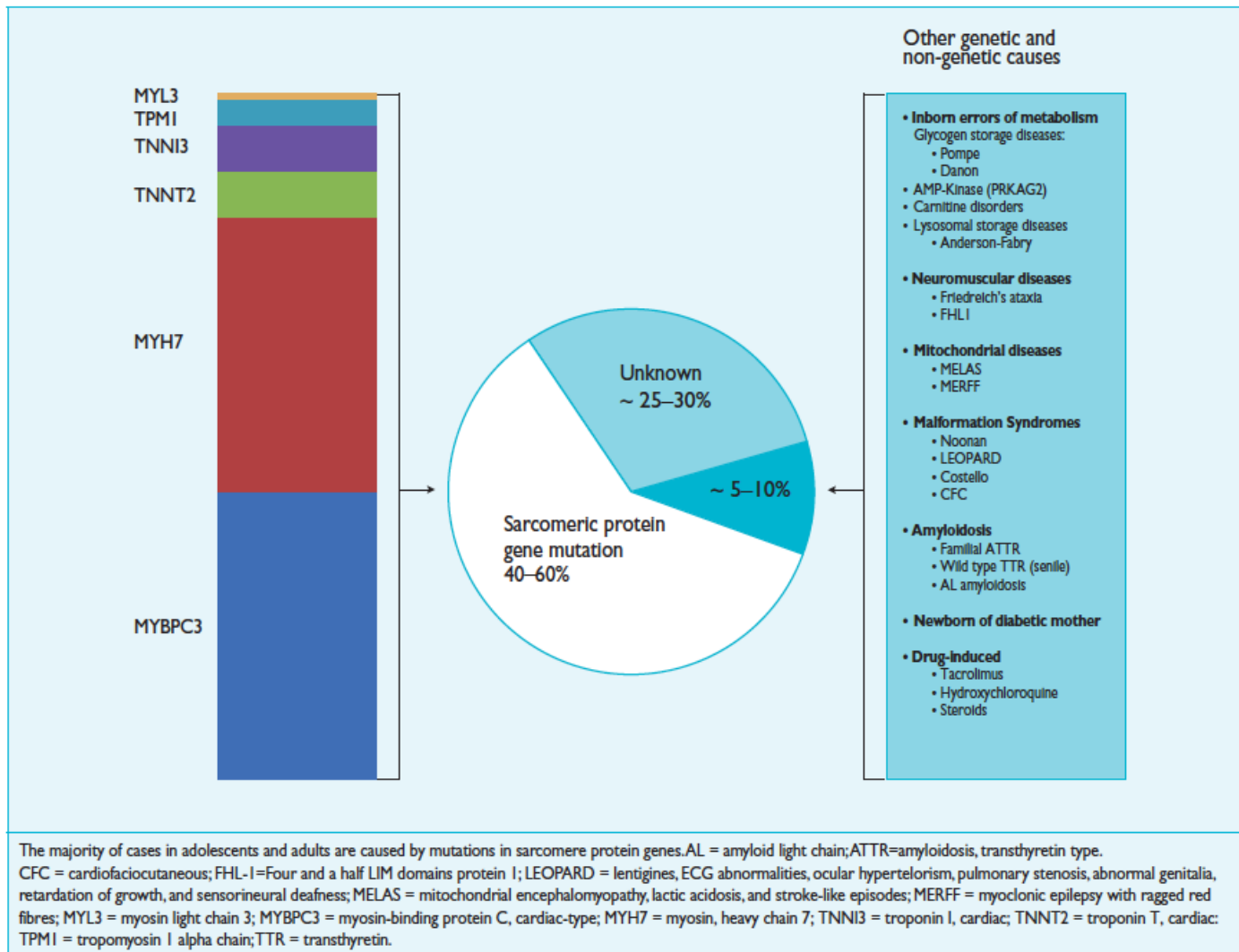


Figure 1 Diverse aetiology of hypertrophic cardiomyopathy. Elliott, et al. European Heart Journal (2014) 35, 2733–2779

03/06/2013 07:47:19

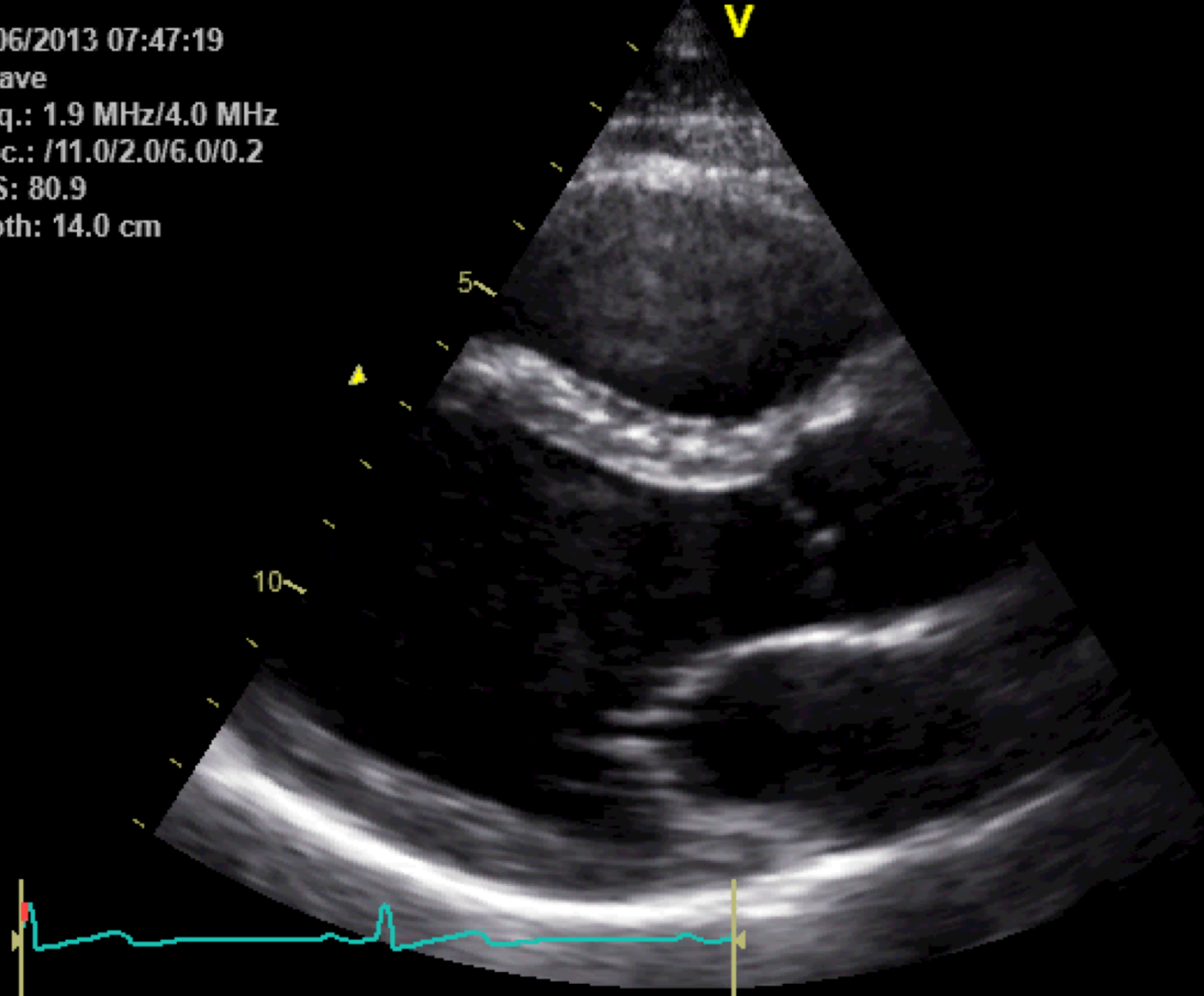
Octave

Freq.: 1.9 MHz/4.0 MHz

Proc.: /11.0/2.0/6.0/0.2

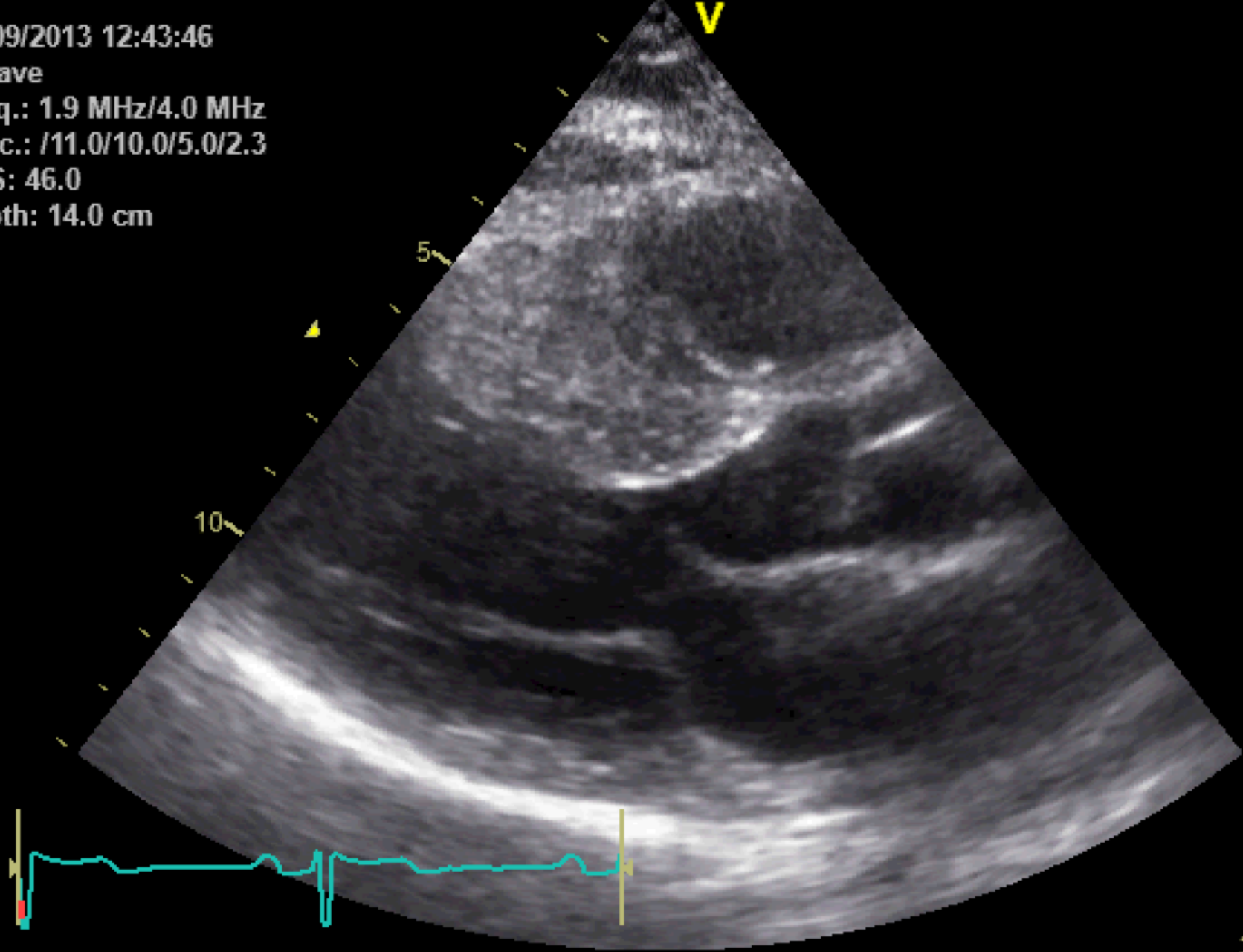
FPS: 80.9

Depth: 14.0 cm



3:187 52 HR

06/09/2013 12:43:46
Octave
Freq.: 1.9 MHz/4.0 MHz
Proc.: /11.0/10.0/5.0/2.3
FPS: 46.0
Depth: 14.0 cm



3:95 60 HR

10:45:01AM
4V2NV 30Hz
H4.0 MHz 160mm
CARDIAC-DIFF
NTHI
67dB -/+A/A/H
GAIN= 0dB Δ=2

HR= 72bpm
!!1:10 100%



Aortic Stenosis



Hypertrofisk kardiomyopati

- Heterogen, både i genotyp och fenotyp
- Prevalens ca 1/500-1000, relativt vanlig
- Ofta asymtomatisk
- Upptäcks ofta först i vuxen ålder
- Normalstor vänster kammare med förtjockade väggar, normal EF.
- Vanlig orsak till plötslig död hos idrottare.



Nedärvningsmönster (HCM)

- Autosomt dominant är absolut vanligast, alla sarkomergener, TTR amyloidos, Noonan
- Könsbunden, t.ex. Fabrys sjukdom, Danon
- Autosomt recessiv, Friedreich, Pompe disease.
- Mitokondriell, (maternell), ovanlig vid HCM
- Mutationer lite mindre vanliga i de sporadiska fallen jfr med de familjära!
- Mutation identifieras i minst 55% av alla fall



Sjukdomsorsakande gener, HCM

Det går inte att visa bilden.

Gen	Locus	Protein	Frekvens
<i>MYBPC3</i>	11p11.2	Myosinbindande protein C	ca 50%
<i>MYH7</i>	14q12	β -Myosin, tunga kedjan	ca 40%
<i>TNNT2</i>	1q32	Troponin T	ca 5%
<i>TNNI3</i>	19q13.4	Troponin I	ca 5%
<i>TPM1</i>	15q22.1	α -Tropomyosin	ca1-2%
<i>MYL2</i>	12q23-q24.3	β -Myosin, lätta regulatoriska kedjan	ca1-2%
<i>MYL3</i>	3p	β -Myosin, lätta essentiella kedjan	ca1%
<i>ACTC</i>	15q14	Aktin	ca1%
<i>MYH6</i>	14q12	α -Myosin, tunga kedjan	ca1%
<i>Troponin C</i>	3p21.3-p14.3	Troponin C	<1%
<i>TTN</i>	2q31	Titin	<1%



Genetisk utredning (HCM)

- Indicerat (klass I) i varje fall pga den höga frekvensen av positiva genfynd (>55%).
- Även "sporadiska" fall bör utredas genetiskt
- *MYBPC3* och *MYH7* är helt dominerande, ca 80-90%
- *MYBPC3* ger ett senare insjuknande (gruppnivå)
- positivt genfynd bekräftar diagnosen och kan användas för presymtomatisk diagnostik



Genetisk utredning (HCM)

- Inkomplett penetrans kan dölja ärftligheten
- Vuxna anlagsbärare kontrolleras vart 2-5:e år
- Vid familjär HCM utan känd mutation bör första-gradssläktingarna kontrolleras på samma sätt som anlagsbärare, vart 2-5:e år. Barn med genetisk risk kontrolleras kliniskt från 6 års ålder
- Huvudsakligen "privata" mutationer, gör genotyp-fenotyp korrelationer vanskliga



Dilaterad kardiomyopati (DCM), definition

DCM is defined by the presence of **left ventricular dilatation** and **left ventricular systolic dysfunction** in the absence of abnormal loading conditions (hypertension, valve disease) or coronary artery disease sufficient to cause global systolic impairment. Right ventricular dilation and dysfunction may be present but are not necessary for the diagnosis.



Diagnoskriterier dilaterad kardiomyopati (DCM)

- Dilaterad vänster kammare: $> 117\%$ av beräknat normalvärde (= Normalvärde + 2SD + 5%)
och
- Nedsatt ejektionsfraktion: $< 45\%$ och/eller nedsatt fraktionsförkortning $< 25\%$

03/06/2013 07:47:19

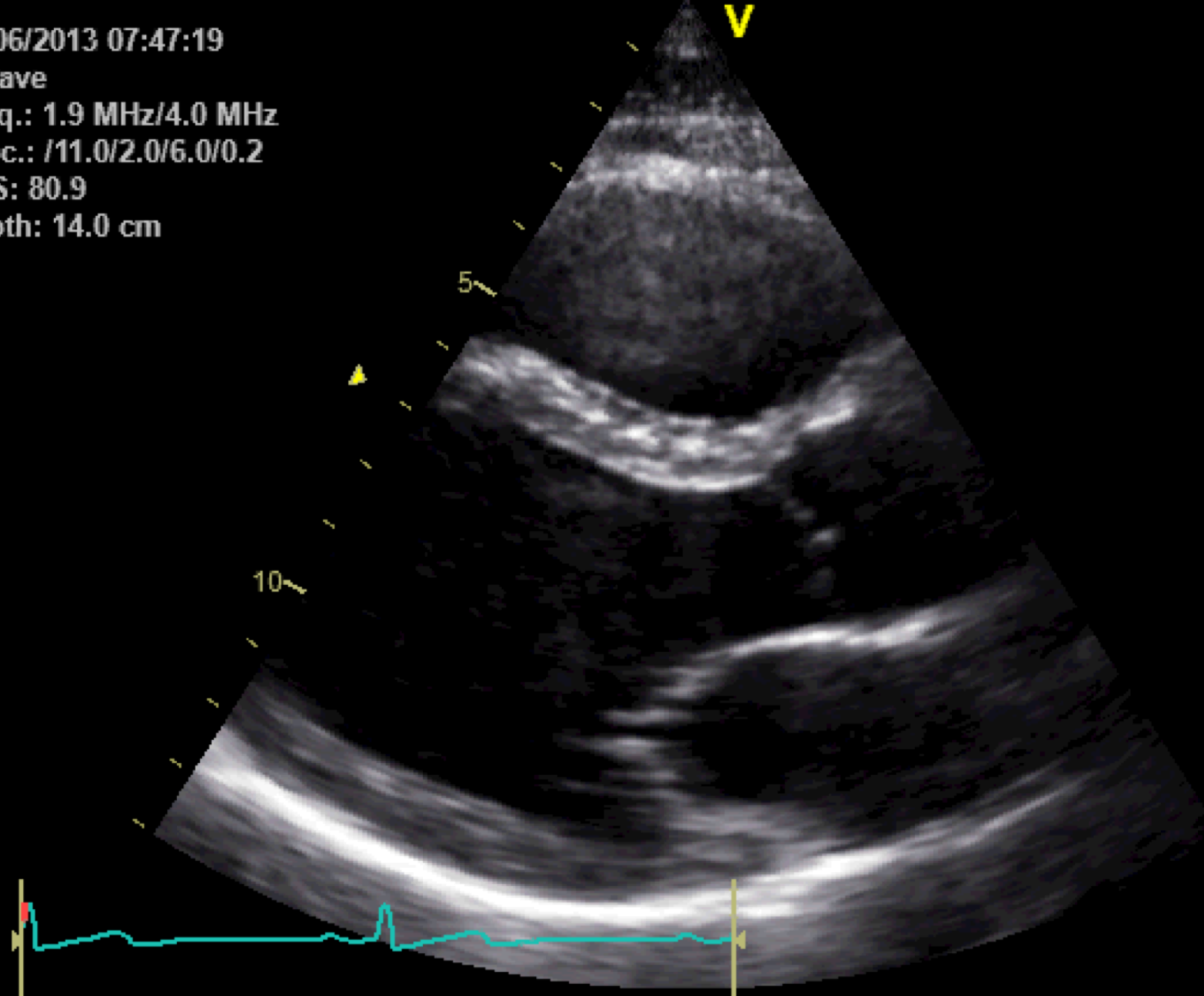
Octave

Freq.: 1.9 MHz/4.0 MHz

Proc.: /11.0/2.0/6.0/0.2

FPS: 80.9

Depth: 14.0 cm



3:187 52 HR

18/02/2011 09:54:49

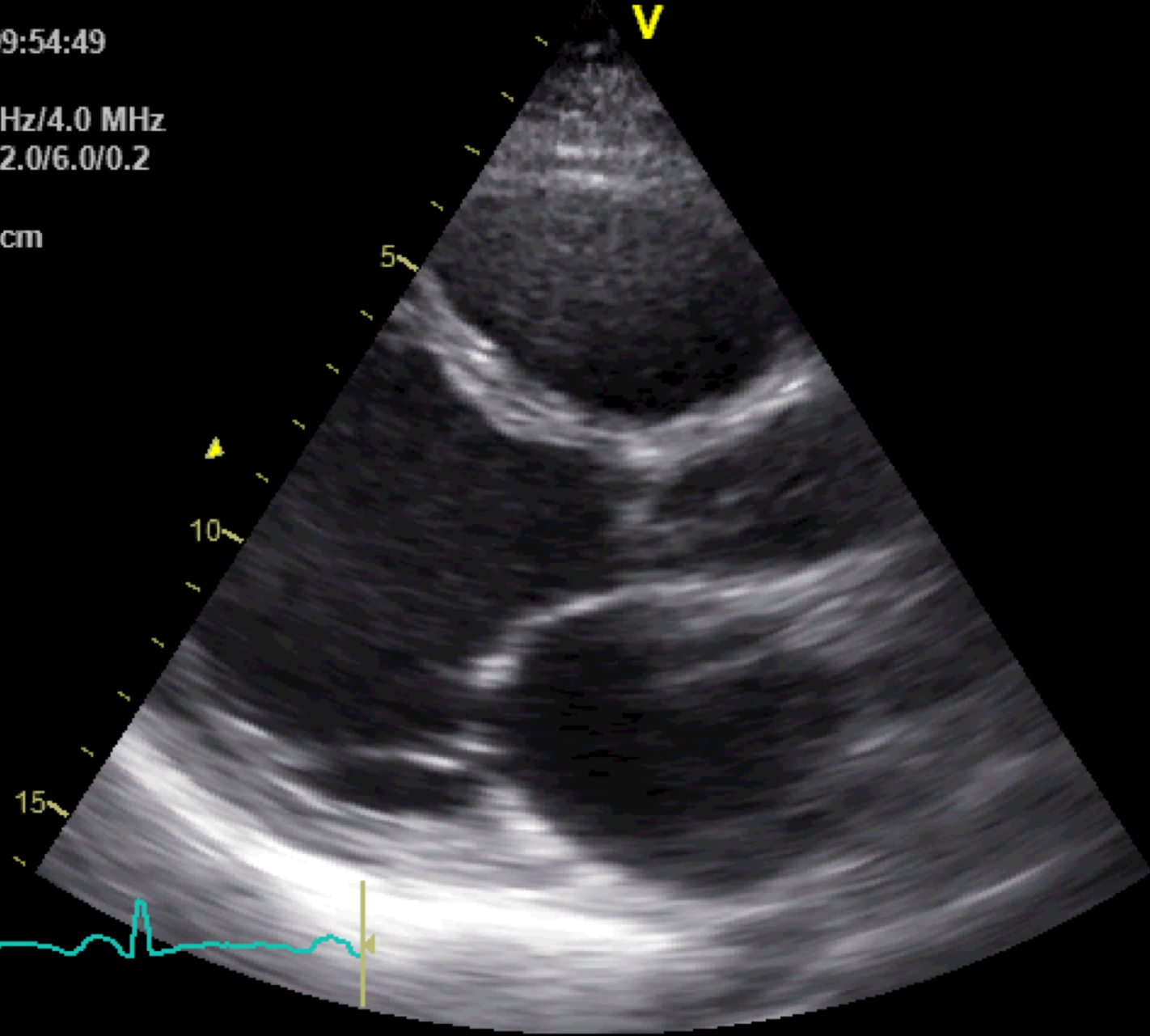
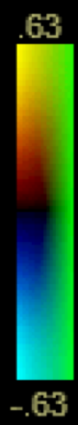
Octave

Freq.: 1.9 MHz/4.0 MHz

Proc.: /11.0/2.0/6.0/0.2

FPS: 21.7

Depth: 16.0 cm



87
2:33 HR



Dilaterad kardiomyopati

- Prevalens ca 1/2 500
- Misstänk vid hjärtsvikt hos unga vuxna
- Debuterar ofta i medelåldern
- Vanlig orsak till hjärttransplantation
- Heterogen etiologi; ärftliga, idiopatiska och sekundära



Dilaterad kardiomyopati, etiologi

- Okänd etiologi i många fall
- Ärftlig i ca 35(-50?)% av fallen: Upp till 35% har minst en förstagrads släkting med sjukdomen; Ytterligare 20% har en förstagrads släkting med dilaterad VK, men med bevarad systolisk funktion, av vilka många så småningom utvecklar DCM.
- Infektion (myokardit), alkohol, kronisk ischemi, toxiska läkemedel, långdragen takykardi.



Nedärvningsmönster (DCM)

- Autosomt dominant, absolut vanligast (ca 90%)
- Könsbunden, t.ex. Mb Becker och Duchenne.
Dystrofin
- Autosomt recessiv
- Mitokondriell, (maternell), ofta debut i barndomen
- Mutation identifieras i ca 40-50% av ärftliga fall



Sjukdomsgener, DCM

Titin (<i>TTN</i>)	~20–25%
Lamin A/C (<i>LMNA</i>)	~6%
B-Myosin, tunga kedjan (<i>MYH7</i>)	~4%
Troponin T (<i>TNNT2</i>)	~2%
Myosinbindande protein C (<i>MYBPC3</i>)	~2%
RNA-binding Motif-20 (<i>RBM20</i>)	~2%
Myopalladin (<i>MYPN</i>)	~2%
Sodium channel alpha unit (<i>SCN5A</i>)	~2%
BaCl ₂ -associated athanogene 3 (<i>BAG3</i>)	~2%
Phospholamban (<i>PLN</i>)	~1%



Genetisk utredning (DCM)

- Anamnesuppgifter tre generationer
- Screena förstagrads släktingar med eko + EKG
- Gentest indicerat (klass IIA) vid idiopatisk DCM med **konduktionsstörningar** (AV-block)
eller
idiopatisk DCM med **≥2 fall i familjen** eller tidig plötslig död i familjen



Uppföljning släktingar (DCM)

- Vuxna anlagsbärare kontrolleras vart 2-3:e år
- Vid **familjär** DCM utan känd mutation bör förstagrads släktingarna kontrolleras vart 2-3:e år



Arytmogen högerkammarkardiomyopati, (ARVC)

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is predominantly a genetically determined heart muscle disorder that is characterized pathologically by **fibrofatty replacement of the right ventricular (RV) myocardium**



Arytmogen högerkammarskardiomyopati, diagnoskriterier

- Reviderade 2010, Marcus et al, Eur Heart J (2010) 31, 806–814
- Komplicerat poängsystem, 2 major el 1major + 2minor el 4 minor criteria
- Omfattar RV-funktion, vävnadskarakteristik, elektrofysiologi, kliniska arritmier, hereditet

Table 1 Comparison of original and revised task force criteria

Original task force criteria

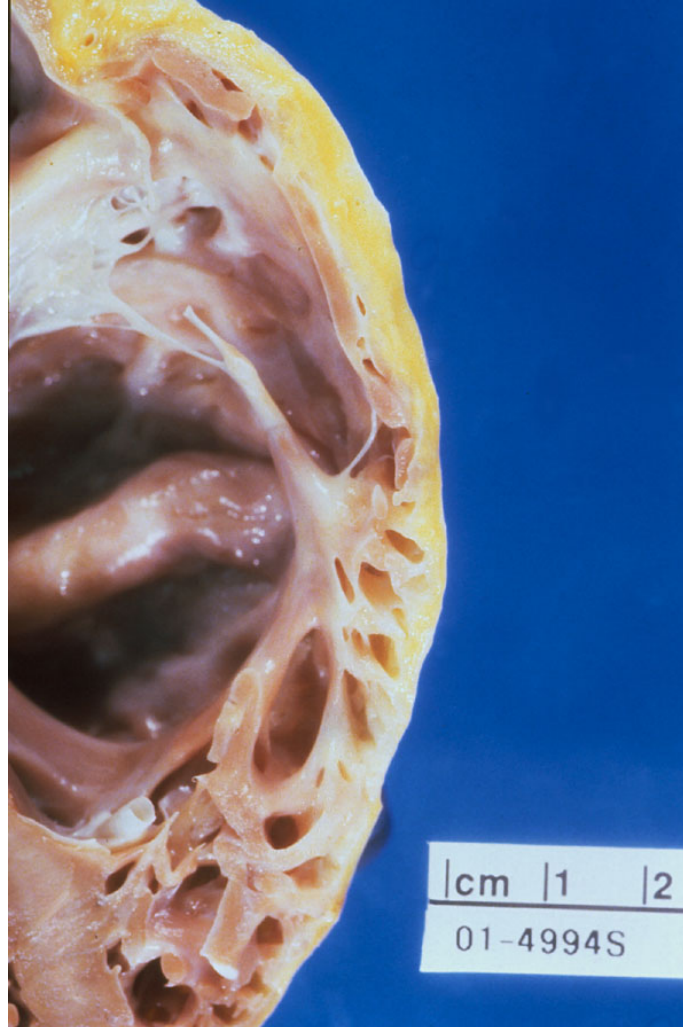
Revised task force criteria

I Global or regional dysfunction and structural alterations*

Major

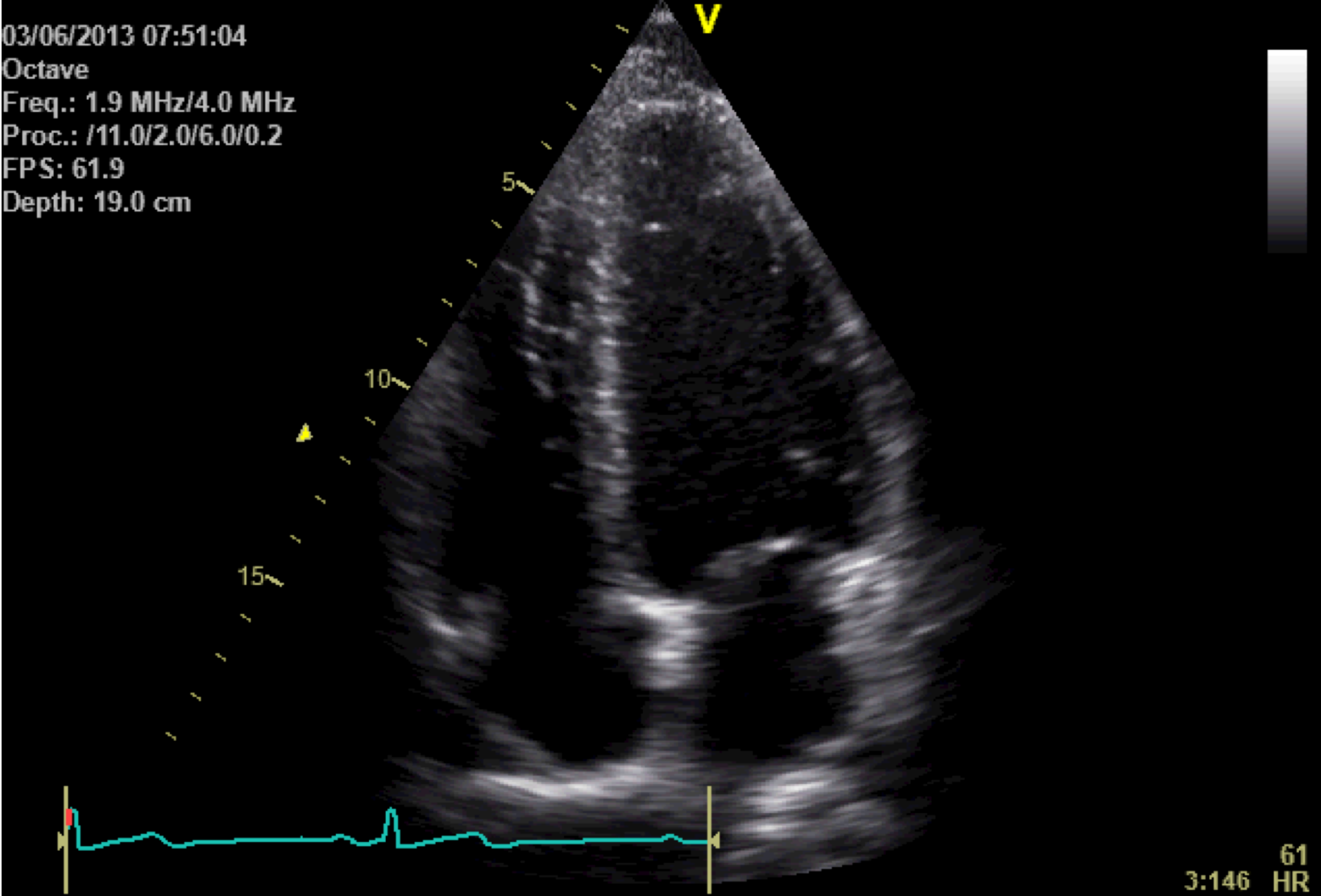


ARVC



In ARVC/D there is progressive fibro-fatty replacement of the myocardium with thinning and enlargement of the RV wall. In this specimen there is gross fatty infiltration seen in a portion of the RV wall.

03/06/2013 07:51:04
Octave
Freq.: 1.9 MHz/4.0 MHz
Proc.: /11.0/2.0/6.0/0.2
FPS: 61.9
Depth: 19.0 cm

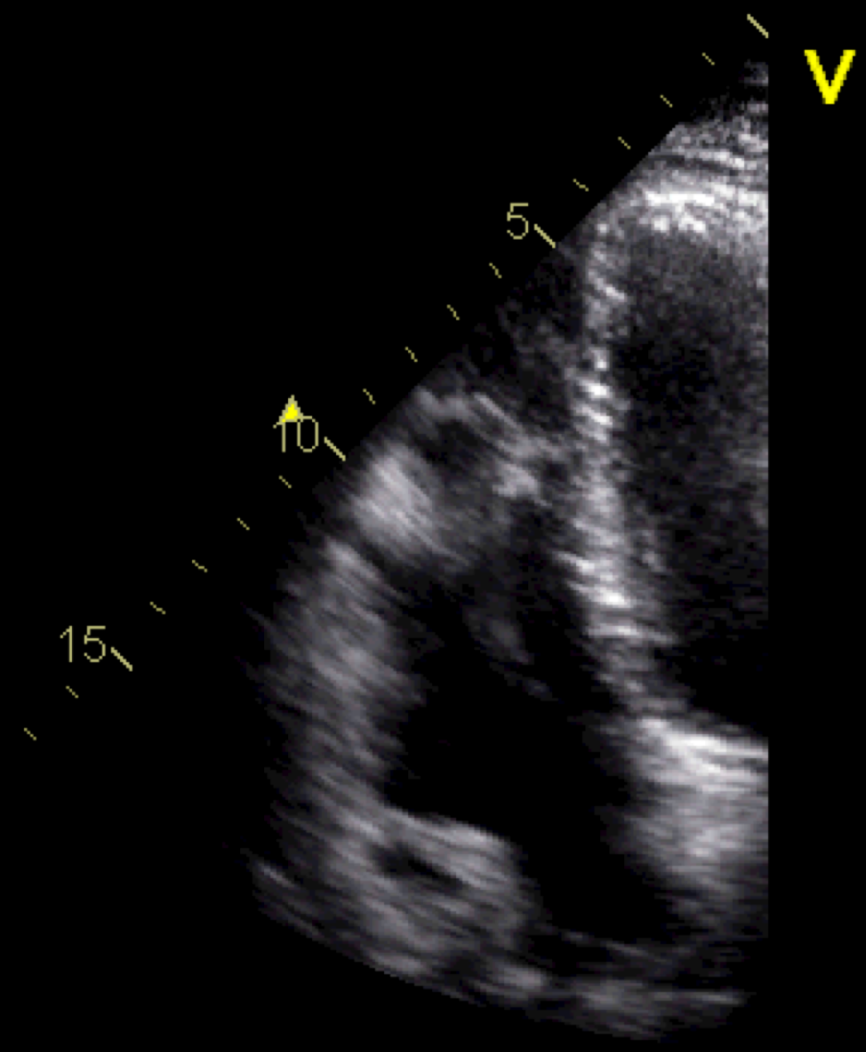


61
HR
3:146

Datum

Sidfot

31



65
3.462 HR



Arytmogen högerkammarmarkardiomyopati

- Prevalens ca 1/2500 - 5000 individer
- Höger kammare drabbas, ibland även vänster
- Fett- och bindvävsinlagring
- Rytmrubbningar, dödsfall vid idrott
- Ofta ärftlig, medelålder ca 31 år vid diagnos
- Kan vara svår att diagnosticera



Nedärvningsmönster (ARVC)

- Ärftlig i ca 50% av fallen (30-50%?)
- Autosomt dominant, vanligast, minst 8 gener
- Nedsatt penetrans
- Autosomt recessiv, ovanligt. Naxos disease (JUP-genen) och Carvajal syndrom (DSP-genen).



Sjukdomsorsakande gener, ARVC

Gen	Locus	Protein	Frekvens
<i>PKP2</i>	12p11	Plakofilin-2	11-43%
<i>DSG2</i>	18q12.1-q12.2	Desmoglein-2	12-40%
<i>DSP</i>	6p24	Desmoplakin	6-16%
<i>RYR2</i>	1q42.1-q43	Ryanodin receptor 2	<1%
<i>TMEM43</i>	3p25	Transmembran protein 43	<1%
<i>DSC2</i>	18q12.1	Desmocollin-2	<1%
<i>TGFB3</i>	14q24	Transforming growth factor beta-3	<1%
<i>JUP</i>	17q21	Junction plakoglobin	<1%

Frekvens angiven som antal hittade mutationer i familjära fall.



Genetisk utredning (ARVC)

- Övervägs (klass IIa) i varje fall som fyller Task force krit
- Pos genfynd hos ca 50% av dessa pat
- positivt genfynd bekräftar diagnosen och kan användas för presymtomatisk diagnostik
- Även "sporadiska" fall kan utredas genetiskt
- Tolknigen av genfynd kan vara svår.



Genetisk utredning (ARVC)

- Vuxna med genetisk risk kontrolleras varje 2-5 år
- Dubbelheterozygoter vanliga, försvårar bedömningen
- Genotyp-fenotyp korrelationer osäkra
- 16% av friska bär en ARVC missense mutation



Restriktiv kardiomyopati (RCM), definition

increases in volume. Restrictive cardiomyopathy (RCM) has always been difficult to define because restrictive ventricular physiology occurs in a wide range of different pathologies.¹⁵ In this classification system, restrictive cardiomyopathies are defined as restrictive ventricular physiology in the presence of normal or reduced diastolic volumes (of one or both ventricles), normal or reduced systolic volumes, and normal ventricular wall thickness.

OBS! Definitionen är fysiologisk



Restriktiv kardiomyopati (RCM)

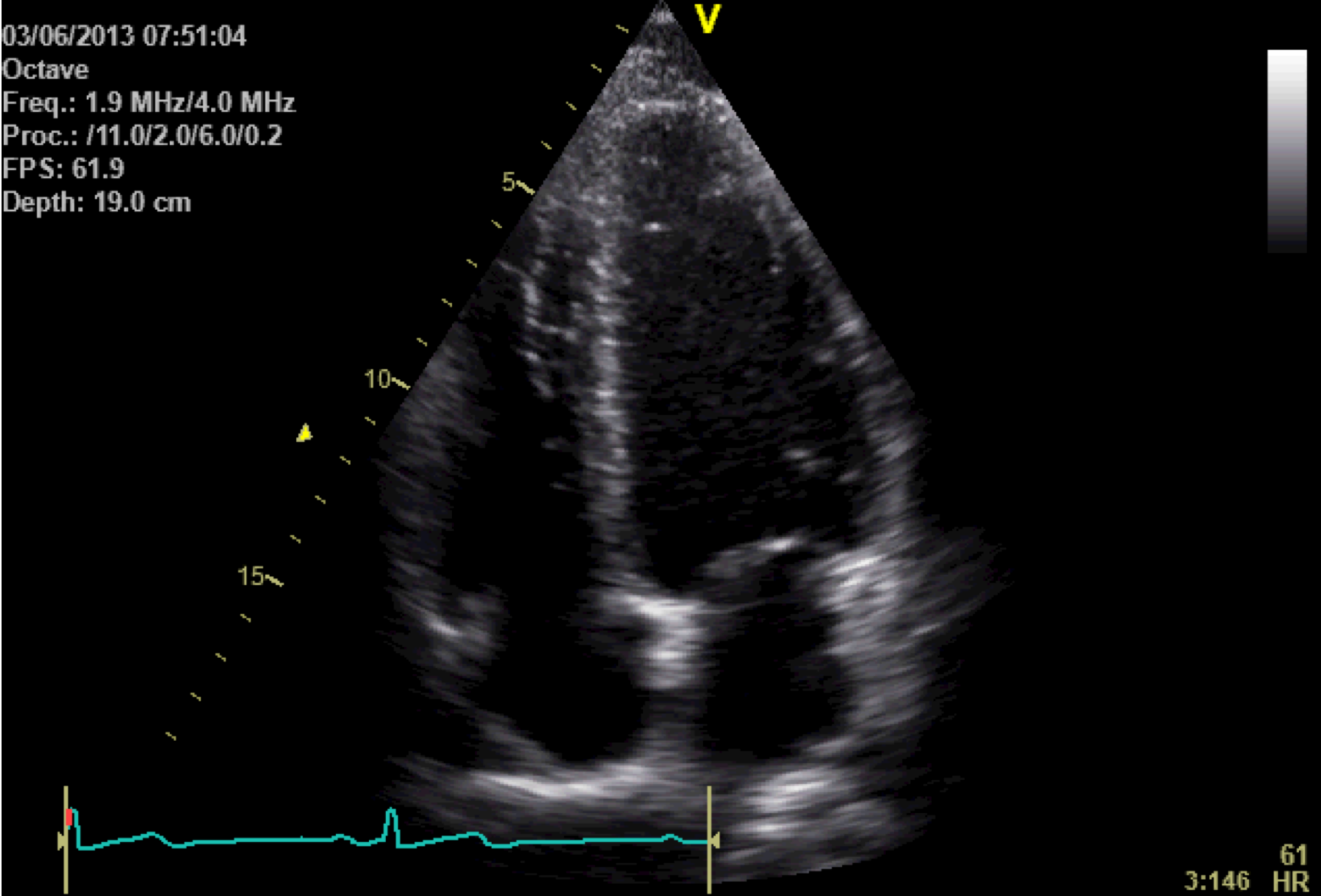
- Normalstort hjärta
- Stela kammarväggar, ska egentligen inte vara förtjockade, försvårad fyllnad.
- Infiltration i myokardiet vanligt
- Ofta okänd orsak
- Ovanlig kardiomyopati



Restriktiv kardiomyopati (RCM), klinik

- Kan vara sekundär till annan sjukdom, t.ex. amyloidos, sarkoidos, sklerodermi eller hemokromatos.
- Hjärtsvikt med dyspné och ödem
- Hjärtsvikten svarar dåligt på traditionell behandling
- Behandla grundsjukdomen

03/06/2013 07:51:04
Octave
Freq.: 1.9 MHz/4.0 MHz
Proc.: /11.0/2.0/6.0/0.2
FPS: 61.9
Depth: 19.0 cm



61
HR
3:146

Datum

Sidfot

41

13:26:56

3V2c-S 34Hz

H4.0MHz 180mm

Mörner

General

86dB S1/+3/1/4

Gain= 2dB $\Delta=4$

Store in progress

6:31:21

HR= 60bpm





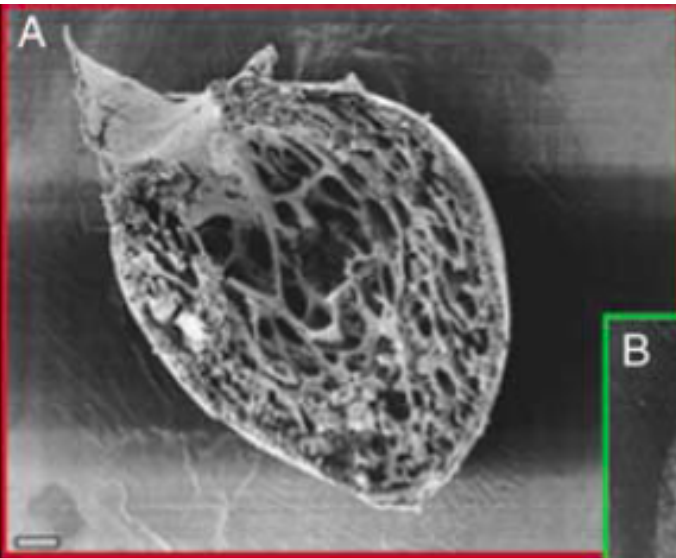
Restriktiv kardiomyopati (RCM), hereditet

- Kan vara ärftlig, oklart hur ofta
- Klass IIb indikation för genetisk utredn.
- Autosomt dominant; Troponin I, desmin, TTR
- Autosomt recessiv, t.ex Hemokromatos (HFE-genen)
- X-bunden, t.ex. Fabrys sjukdom

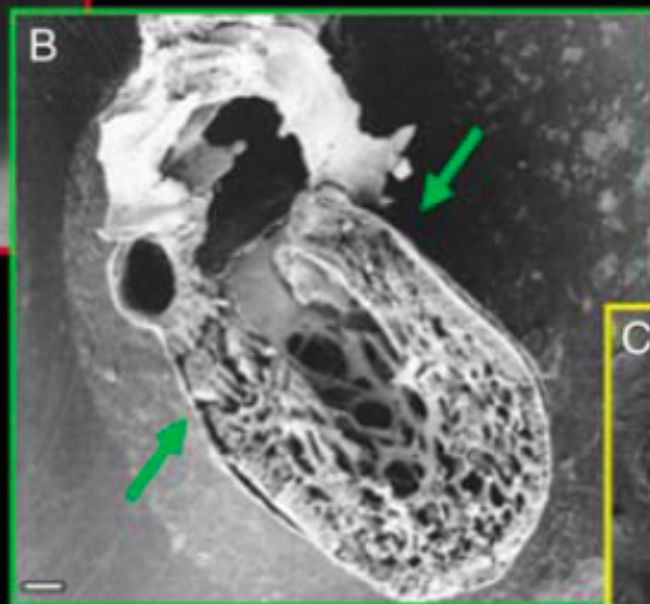


Left ventricular non- compaction (kardiomyopati?)

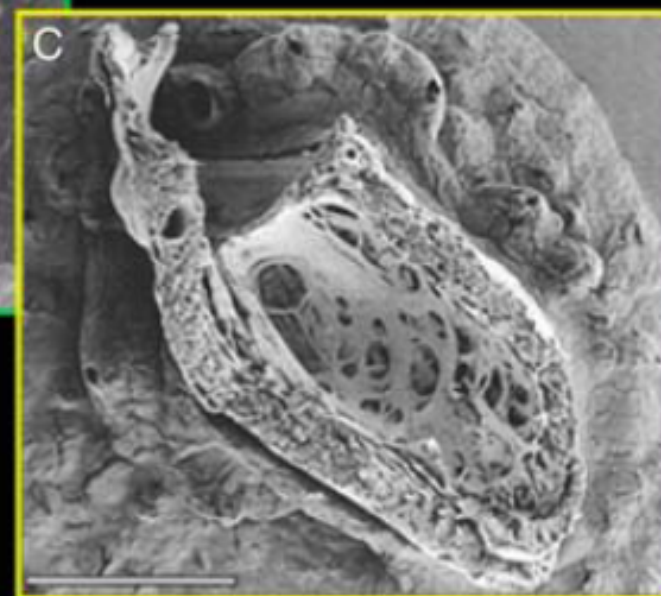
- "Unclassified cardiomyopathy"
- Hypertrabekulering med "recesser" som ger två "lager" med $> 2:1$ förhållande mellan "non-compact" och "compact" myokard
- Apex och midventrikulära områdena lat + inferiort
- Affekterade områden ofta hypokinetiska



At 6 weeks:
Abundant fine trabeculations



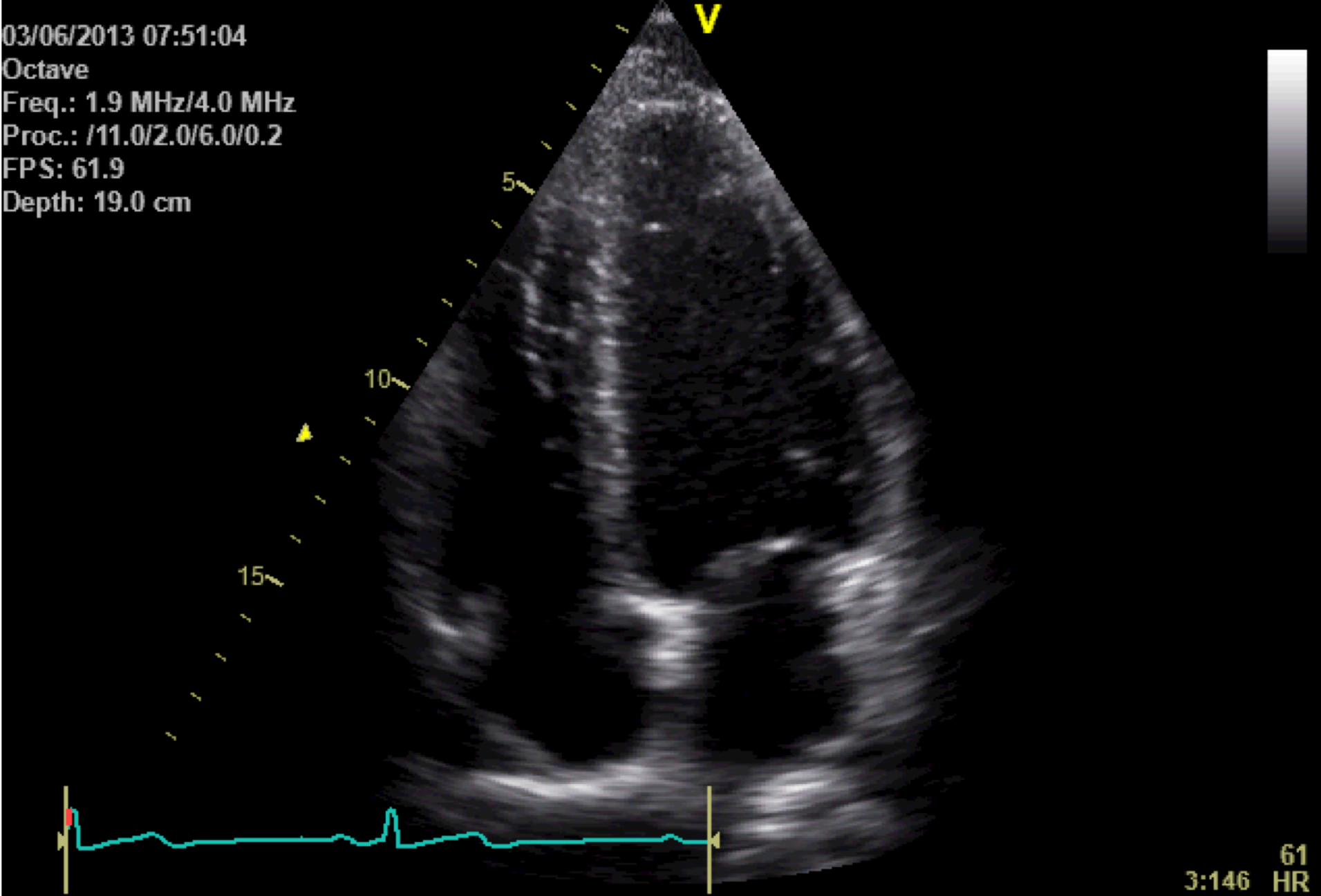
At 8 weeks:
Trabeculae start to solidify



Early foetal period:
Compaction almost completed

The process of compaction

03/06/2013 07:51:04
Octave
Freq.: 1.9 MHz/4.0 MHz
Proc.: /11.0/2.0/6.0/0.2
FPS: 61.9
Depth: 19.0 cm



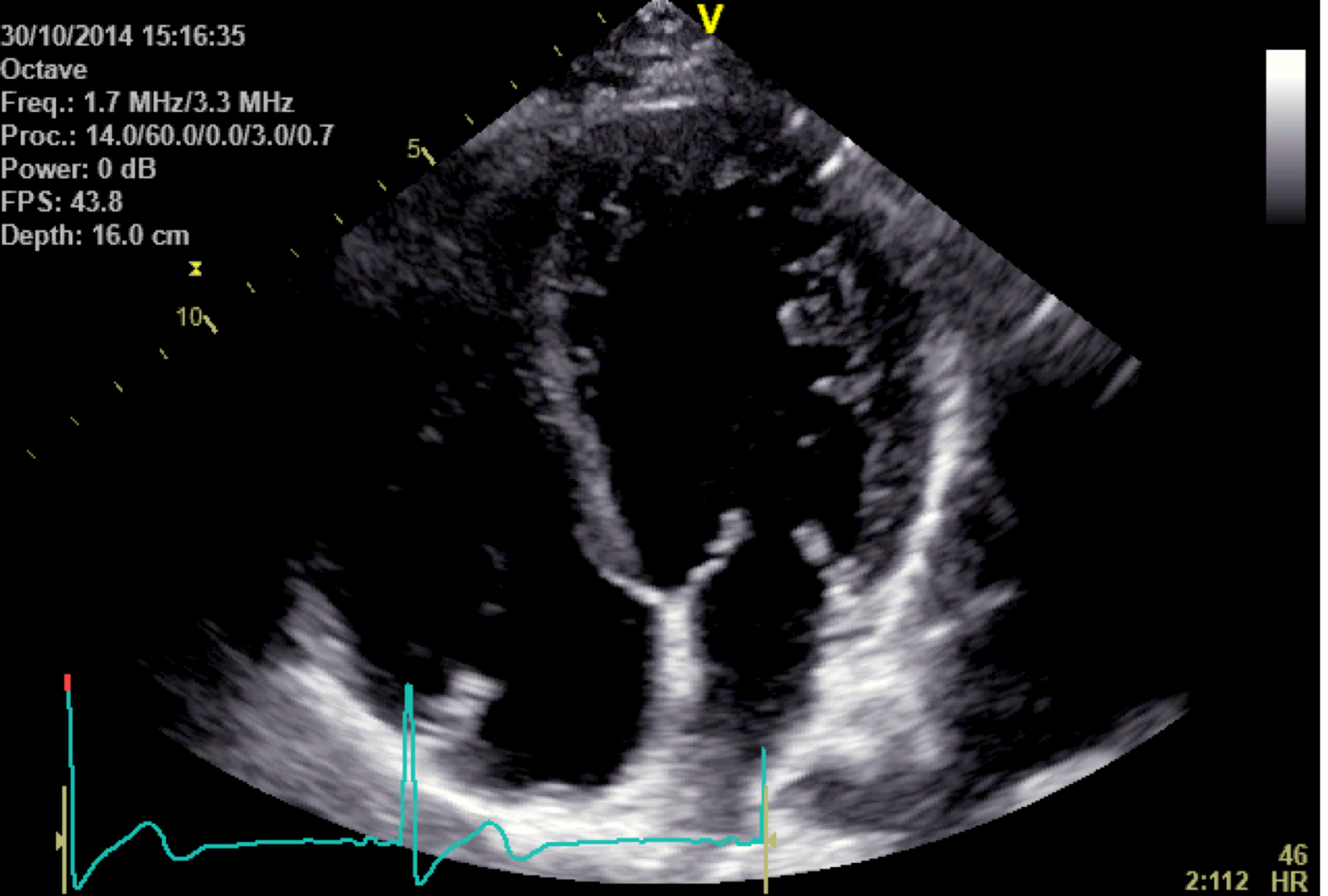
61
3:146 HR

Datum

Sidfot

46

30/10/2014 15:16:35
Octave
Freq.: 1.7 MHz/3.3 MHz
Proc.: 14.0/60.0/0.0/3.0/0.7
Power: 0 dB
FPS: 43.8
Depth: 16.0 cm



46
2:112 HR

Datum

Sidfot

47



Left ventricular non-compaction

- Är inte en ekokardiografisk diagnos!
- LVNC morfologi kan vara anatomisk variant eller kardiomyopati
- LVNC hos 8% av atleter
- Nyckel till diagnos är inte själva LVNC, men väl associerad LV dilatation och/el dysfunktion, hypertrofi, högerkammarengagemang, arytmier och konduktionsstörningar.



LVNC, typer

- Isolerad, normalt hjärta i övrigt
- LVNC i hjärtan som fyller kriterier DCM, HCM, RCM eller ARVC
- LVNC associerad med CHD, från ductus arteriosus till ASD/VSD
- Syndrom med LVNC, t.ex Danon och Fabry
- Förvärvad, ev reversibel LVNC, hos atleter, vid sickle cell anemi, graviditet, myopatier och kronisk njursvikt



Left ventricular non-compaction

- Vanligare hos män
- Klinisk triad med hjärtsvikt, arrytmier och tromboemboliska händelser inkl CVS och lungemboli. Waran ibland.
- Hjärtsvikt i upp till 65%, sedvanlig behandling
- ICD vid ventrikulära arrytmier
- 60-95% fyraårs-överlevnad



Left ventricular non-compaction, familjeutredning

- Familjeanamnes (3 generationer)
- Eko-screening av förstagrads släktingar rekommenderas.
- Möjlighet till genetisk utredning (klass IIa), >7 gener förklarar 15-25% av fallen
- Nedärvningsmönster ff autosomt dominant, men även recessivt och X-bunden
- Majoriteten av fallen är sporadiska (60-70%?)