

Hypertrofische cardiomyopathie

NVVC-richtlijn in zakformaat

Richtlijnen voor hypertrofische cardiomyopathie, gebaseerd op het ESC Expert Consensus Document "Hypertrofische Cardiomyopathie" van de American College of Cardiology en European Society of Cardiology. (*European Heart Journal* 2003; **24**(21): 1965-1991)

Inhoudsopgave

	Pagina
1. Introductie	3
2. Genetica	3
3. Klinische presentatie	3
4. Diagnose	3
5. Differentiaal diagnose	4
6. Pathofysiologische kenmerken	4
7. Behandeling	5
8. Medicamenteuze therapie	5
9. Behandelingsopties als medicamenteuze therapie faalt	6
10. Therapie bij "eindstadium"	7
11. Endocarditis profylaxe	8
12. Zwangerschap	8
13. Voorkomen van plotse cardiale dood	9
14. Aanbevelingen voor lichamelijke inspanning	10

1. Introductie

Hypertrofische Cardiomyopathie is een relatief frequent voorkomende genetische ziekte (1:500) die gedefinieerd wordt door de aanwezigheid van linker kamerhypertrofie in de afwezigheid van een cardiale of systemische oorzaak. De afwijking wordt bij alle rassen gevonden en komt even vaak bij mannen als bij vrouwen voor.

2. Genetica

HCM erft over als een autosomale dominante Mendeliaanse aandoening en wordt veroorzaakt door mutaties in een van de 10 genen die coderen voor eiwitcomponenten van de cardiale sarcomeer. De meest voorkomende mutaties bevinden zich in de genen die coderen voor de bèta-myosine zware keten, myosinebindend eiwit C en cardiale troponine-T. Afwijkingen in andere genen, zoals de regulatoire en essentiële myosine lichte keten, titine, alpha-tropomyosine, alpha-actine, cardiale troponine-I en alpha-myosine zware keten, komen minder frequent voor. Recent zijn er in het gen dat codeert voor de gamma-2-regulatoire subunit van het AMP-geactiveerde proteïne kinase mutaties gevonden in families met onverklaarde linker ventrikel hypertrofie, Wolff-Parkinson-White (WPW) syndroom en premature geleidingsziekte. Waarschijnlijk moet dit syndroom meer gezien worden als een metabole stapelingsziekte, zich onderscheidend van echte HCM.

3. Klinische presentatie

Hypertrofische cardiomyopathie kan op iedere leeftijd optreden. Veel patiënten zijn asymptomatisch en worden per toeval tijdens screening geïdentificeerd. De meest voorkomende symptomen zijn dyspnoe, thoracale pijn (typisch angineus of atypisch) en syncope gepaard gaande met verlaagd bewustzijn of presyncope en palpitaties.

4. Diagnose

Genetisch

DNA-analyse is de meest betrouwbare techniek om de diagnose HCM vast te stellen. Deze diagnostiek is niet overal beschikbaar.

Klinisch

ECG: het ECG is abnormaal in tenminste 80% van de patiënten, maar geen enkele afwijking is specifiek. Linker ventrikelhypertrofie (LVH) met repolarisatiestoornissen, pathologische Q-golven, linker en rechter atrium dilatatie zijn de meest bekende afwijkingen.

Echocardiografie: linker ventrikel wanddikte van 15 mm of meer wordt algemeen geaccepteerd als diagnostisch voor hypertrofische cardiomyopathie. De aanwezigheid van een HCM-mutant gen kan echter gepaard gaan met vrijwel iedere wanddikte. Hypertrofie is meestal geassocieerd met een niet-verwijde en hyperdynamische linkerkamer (vaak met systolische obliteratie van de LV-caviteit). Linker ventrikel uitstroombaanbelemmering is bij ongeveer 1/3 van de patiënten in rust aanwezig. Bij niet alle patiënten met een HCM veroorzakende mutatie zijn echter alle klinische kenmerken van de ziekte aanwezig (bijvoorbeeld linkerkamerhypertrofie bij echo, abnormaal ECG of ziekte gerelateerde symptomen). Geringe ECG-afwijkingen of aanwijzingen voor diastolische disfunctie bij doppler onderzoek kunnen voorafgaan aan de ontwikkeling van hypertrofie.

5. Differentiaal diagnose

Een verdikking van de linkerkamerwand lijkend op HCM komt voor bij kinderen (en sommige ouderen) met andere ziektes zoals het syndroom van Noonan, mitochondriale myopathiën, Friedriechs ataxie, metabole aandoeningen, de ziekte van Anderson-Fabry, linkerkamer non-compactie en amyloidose van het hart.

6. Pathofysiologische kenmerken

Linker ventrikel uitstroombeslemmering

Obstructie van de linkerkameruitstroom wordt bij ongeveer 1/3 van de patiënten onder rustomstandigheden gevonden en kan zowel subaortaal als midcavitair zijn. Subaortale obstructie gaat gepaard met systolisch naar voren bewegen van de mitraalklep (en systolisch contact van het voorste of achterste klepblad met het ventriculaire septum). Een dergelijke "SAM" gaat meestal gepaard met incomplete klepappositie en mitralisinsufficiëntie (meestal mild of matig van ernst). Obstructies kunnen gefixeerd (bijvoorbeeld in rust) of dynamisch zijn, waarbij de ernst van de uitstroombaan gradiënt varieert met farmacologische en fysiologische veranderingen die optreden na bijvoorbeeld een zware maaltijd, inname van alcohol of inspanning. Wisselende gradiënten kunnen het best vastgesteld worden gedurende of meteen na inspanningsonderzoek.

Diastolische disfunctie

Diastolische disfunctie met abnormale relaxatie en toegenomen stijfheid van het hart komt vaak voor en resulteert in verminderde vulling van de kamer, verhoogde linker atrium en linkerventrikel einddiastolische drukken (met verminderd slagvolume en cardiac output), pulmonale stuwings en verminderde inspanningstolerantie.

Myocardische mie

De aanwezigheid van myocardische mie bij HCM is het gevolg van een toegenomen wanddikte van de arteriolen van de coronaircirculatie (ten gevolge van media hypertrofie) en vernauwd lumen, en/of disbalans tussen de toegenomen ventriculaire massa en coronaire flow. Ischemie kan leiden tot myocardfibrose en verlittekening met zowel systolische als diastolische disfunctie als resultaat. Ischemie kan ook aanleiding geven tot ventriculaire ritmestoornissen en plotse dood. De interpretatie van ischemie m.b.v. niet-invasieve testen als inspanningsonderzoek en perfusiescintigrafie is echter moeilijk door de aanwezigheid van linkerkamerhypertrofie. Atherosclerotische coronaire hartziekte wordt vaak over het hoofd gezien en coronaire angiografie is geïndiceerd bij patiënten met HCM die ouder zijn dan 40 jaar of met risicofactoren voor atherosclerotische hartziekten.

Lichamelijk onderzoek

Bij patiënten met een uitstroombemmering van de linkerkamer kunnen een aantal typische bevindingen voorkomen. Deze zijn de aanwezigheid van een snelle upstroke van de arteria carotis, een heffende ictus van de linkerkamer met vaak ook palpabel de atriale impuls en de aanwezigheid van een a-golf in de vena jugularis. Een vierde harttoon wordt soms gehoord. Het geruis van de uitstroombaanbemmering is mid-laag systolisch en kan toenemen bij fysiologische aanpassingen die de afterload of de veneuze terugstroom verlagen (zoals bij staan of na valsalva manoeuvre). De meeste patiënten met uitstroomgeruis hebben ook een souffle passend bij mitralisinsufficiëntie.

7. Behandeling

De meeste patiënten met HCM hebben geen of slechts milde symptomen en behoeven geen behandeling. Bij patiënten met symptomen is het doel van de behandeling deze te verminderen en de inspanningstolerantie te verhogen.

8. Medicamenteuze therapie

Bètablokkers

Bètablokkers zijn meestal de eerste keuze bij patiënten met of zonder obstructie met dyspnoe bij inspanning of met een verminderde inspanningstolerantie. De gunstige effecten van bètablokkers op symptomen en inspanningstolerantie zijn voor het merendeel toe te schrijven aan een vermindering van de hartfrequentie waardoor de duur en daarmee de tijd voor passieve ventriculaire vulling toeneemt. Deze middelen verminderen de linkerkamer contractiliteit, de uitstroombaan gradiënt, de zuurstofbehoefte en ischemie van het myocard.

Verapamil

Verapamil in doseringen tot 480 mg per dag heeft gunstige effecten op symptomen (vooral pijn op de borst), waarschijnlijk door verbetering van ventriculaire relaxatie en vulling, alsook door vermindering van linkerkamer ischemie en contractiliteit. Ongunstige hemodynamische bijwerkingen kunnen optreden ten gevolge van vasodilatatie met toegenomen uitstroombaanbelemmering, pulmonair oedeem en cardiogene shock. Om deze reden moet toediening van Verapamil bij patiënten met linkerkamer uitstroombaanbelemmering met voorzichtigheid plaatsvinden.

Disopyramide

Disopyramide vermindert SAM, uitstroombaanbelemmering en mitralisinsufficiëntie en leidt tot verbetering van symptomen bij patiënten met aanwijzingen voor obstructie in rust. Het optreden van anticholinaire bijwerkingen zoals droge mond en ogen, constipatie, indigestie en bemoeilijkte mictie kan verminderd worden door preparaten met een lange halfwaardetijd. Omdat Disopyramide versnelde atrioventriculaire nodale geleiding kan veroorzaken en daarom tot een verhoogde ventriculaire respons tijdens atriumfibrilleren/flutter, wordt gelijktijdige therapie met een lage dosering bètablokker geadviseerd. Vanwege het risico van pro-aritmie moet Disopyramide niet in combinatie met Sotalol of Amiodarone worden gebruikt.

Diuretica

Diuretica kunnen gebruikt worden bij patiënten bij HCM met symptomen van hartfalen. Vanwege de aanwezigheid van diastolische disfunctie en de daarmee gepaard gaande noodzaak tot hoge vullingsdrukken om adequate vulling te verkrijgen, dient toediening van diuretica met de nodige voorzichtigheid te geschieden, bij voorkeur in de afwezigheid van belangrijke uitstroombaanbelemmering.

9. Behandelingsopties als medicamenteuze therapie faalt

Patiënten met uitgesproken linkerkamerobstructie in rust of bij provocatie (maximale gradiënt 50 mmHg) en ernstige symptomen of dyspnoe (NYHA III of IV), pijn op de borst, presyncope of syncope die niet reageren op maximale therapie komen in aanmerking voor niet-medicamenteuze behandeling.

Operatief ingrijpen

De ventriculaire septale myectomie (Morrow procedure) is de gouden standaard om linkerventrikel uitstroombaanbelemmering te verminderen bij zowel volwassenen als kinderen. De myectomie dient alleen plaats te vinden in centra die ervaring met deze procedure hebben. Na klieving van de aorta wordt een nauwkeurige resectie van het proximale basale septum verricht tot voorbij de distale rand van

de mitralisklep, waardoor de linkerkameruit-stroombaan vergroot wordt en de uitstroombaanbelemmering vermindert. Overige procedures zoals mitraalklepvervanging of plastiek zijn soms geïndiceerd bij geselecteerde patiënten met ernstige mitraalinsufficiëntie als gevolg van intrinsieke afwijkingen van het klepparaat. Midcavitaire obstructie treedt op als gevolg van een afwijkende papillairspier en vereist uitgebreidere distale myectomie of als alternatief mitraalklepvervanging. De operatieve sterfte ligt in de meest ervaren centra rond de 1-2% maar kan hoger zijn bij oudere patiënten die aanvullende chirurgische ingrepen ondergaan. Complicaties zoals compleet hartblok (met de noodzaak voor permanente pacing) en iatrogene perforatie van het ventriculaire septum komen niet vaak voor.

Percutane septale alcoholablatie

Deze procedure komt neer op het inbrengen van 100% alcohol in een septale perforatortak van de ramus descendens anterior onder geleide van myocard contrast echocardiografie. Septale ablatie geeft vergelijkbare hemodynamische effecten als myectomie omdat het leidt tot vermindering van de dikte van het septum, waardoor de linkerkameruitstroombaan toeneemt wordt, en de SAM en de mitralisinsufficiëntie afnemen. De afname van de uitstroombaanbelemmering kan snel optreden, maar meestal neemt de gradiënt geleidelijk maar progressief af gedurende de eerste 6 tot 12 maanden na de procedure.

Sterfte en ziekte geassocieerd met septale ablatie in ervaren centra zijn vergelijkbaar met die van chirurgische myectomie. De noodzaak tot pacemakerimplantatie ten gevolge van hooggradig AV-blok is afgenomen van 30 naar 5% door het gebruik van kleinere hoeveelheden alcohol. Myocardnecrose ten gevolge van dissectie van de coronairarterie, door extravasatie van alcohol in de ramus descendens anterior of coronaire flow obstructie zijn zeldzame complicaties. Het is niet uitgesloten dat uitgebreide afname van de septumwanddikte op termijn kan leiden tot een verhoogd risico van ritmestoornissen of andere cardiale complicaties.

Een juiste selectie van patiënten voor deze procedure is cruciaal.

Tweekamer pacen

Initiële publicaties hebben gesuggereerd dat pacing gepaard gaat met een aanzienlijke afname van linkerkamerobstructie en verbetering van symptomen, maar gerandomiseerde studies hebben deze gegevens niet bevestigd. Desondanks kan pacen een optie zijn voor oudere patiënten met ernstige symptomen als gevolg van linkerkamerobstructie voor wie geen andere therapeutische opties mogelijk zijn.

10. Therapie bij “eindstadium”

Tot 5% van de patiënten met hypertrofische cardiomyopathie kan systolische disfunctie en hartfalen ontwikkelen, meestal gepaard gaande met verdunning van de linkerventrikelwand en toename van de linkerkamerdimensie. De medicamenteuze behandeling bij deze patiënten is gericht op afterloadreductie met middelen als ACE-remmers, angiotensine II receptor blokkers of diuretica,

digitalis, bètablokkers of spirinolacton. Dergelijke patiënten kunnen uiteindelijk kandidaat worden voor harttransplantatie.

Boezemfibrilleren

Boezemfibrilleren ontstaat bij 20-25% van de patiënten met HCM, vaak bij ouderen en bij linkeratriumvergroting. Boezemfibrilleren kan gepaard gaan met dood ten gevolge van hartfalen, fataal en niet-fataal CVA en het ontwikkelen van hartfalen. Elektrische of farmacologische cardioversie is geïndiceerd bij patiënten met klinische presentatie binnen 24 uur na het ontstaan van boezemfibrilleren indien de aanwezigheid van atriale trombi uitgesloten kan worden of na een periode van adequate antistolling. Amiodarone is het meest effectieve anti-aritmicum om recidief boezemfibrilleren te voorkomen. Bètablokkers en Verapamil zijn effectief ter controle van de hartfrequentie bij chronisch boezemfibrilleren, hoewel AV-nodale ablatie en pacing soms noodzakelijk kan zijn. Orale anticoagulantia zijn geïndiceerd bij patiënten met paroxysmaal of chronisch boezemfibrilleren.

11. Endocarditis profylaxe

Hypertrofische cardiomyopathie kan gepaard gaan met een (licht) verhoogd risico op bacteriële endocarditis, vooral bij patiënten met een uitstroombaanbelemmering van de linkerkamer of met een intrinsieke klepafwijking. Om deze reden dienen patiënten met een linkerkamer uitstroombelemmering in rust of tijdens inspanning behandeld te worden met antibiotische profylaxe bij ingrepen aan het gebit of andere chirurgische procedures met risico van bacteriëmie.

12. Zwangerschap

In het algemeen kunnen patiënten met een hypertrofische cardiomyopathie zwangerschap en bevalling goed verdragen. De maternale sterfte is erg laag en blijft meestal beperkt tot vrouwen die ernstig symptomatisch zijn of met een hoog klinisch risicoprofiel. Dergelijke patiënten dienen behandeld te worden door een gespecialiseerd cardiaal en obstetrisch team tijdens de zwangerschap en bevalling.

Preventie van plotse dood

Plotse cardiale dood is de meest voorkomende oorzaak van premature sterfte bij hypertrofische cardiomyopathie en komt vaak voor bij asymptomatische of licht symptomatische jonge personen. Plotse cardiale dood komt vooral bij adolescenten en jonge volwassenen, jonger dan 30 –35 jaar, hoewel het risico zich ook kan uitstrekken tot de middelbare leeftijd en daarboven. Plotse cardiale dood komt meestal voor tijdens lichte inspanning of in rust (waaronder de slaap).

Op basis van de beschikbare gegevens lijken ventriculaire tachycardieën het meest voorkomende mechanisme bij het ontstaan van plotse cardiale dood. Andere triggers of bijdragende factoren zijn supraventriculaire ritme-stoornissen, ischemie, of bovenmatige vasodilatatie en geleidings-stoornissen.

Risicostratificatie

Patiënten met een hypertrofische cardiomyopathie (vooral personen jonger dan 60 jaar) dienen jaarlijks klinisch geëvalueerd worden ten behoeve van risicostratificatie en ter beoordeling van eventuele symptomen. Het is mogelijk om patiënten met het hoogste risico te identificeren op basis van niet-invasieve klinische kenmerken. Het grootste risico op plotse dood hangt samen met de volgende kenmerken:

- Eerdere hartstilstand of spontane en langdurige ventriculaire tachycardie
- Het in de familie voorkomen van premature cardiale dood, in het bijzonder plotse dood in de naaste familie
- Bij niet verklaarde herhaalde syncope, vooral bij inspanning, of bij jonge patiënten
- Korte ventriculaire tachycardieën met een frequentie van meer dan 120 slagen/minuut tijdens 24-uurs ECG-registratie
- Abnormale bloeddrukrespons tijdens inspanning, vooral bij patiënten < 50 jr
- Ernstige linkerkamerhypertrofie of linkerventrikelwanddikte van meer dan 30 mm of meer

Sommige ziekteveroorzakende mutaties gaan mogelijk gepaard met een slechte prognose (troponineT en Arg403G1n en Arg719G1n in beta-myosine zware keten). De meeste klinische merkers van plotse dood bij HCM hebben relatief lage positief voorspellende waarden, deels ten gevolge van relatieve lage absolute risico's. De sterke negatieve voorspellende waarde van deze kenmerken betekent echter dat hun afwezigheid een groep patiënten identificeert met een kleiner risico op plotse dood.

13. Voorkomen van plotse cardiale dood

Patiënten met eerdere hartstilstand (ventrikelfibrilleren) of met langdurige en spontane ventriculaire tachycardie hebben het grootste risico en de meesten van hen komen in aanmerking voor implantatie van een defibrillator (ICD) ter (secundaire) preventie van plotse dood. In andere gevallen gaat het hoogste risico op plotse dood gepaard met de aanwezigheid van verschillende risicofactoren. Individuele patiënten met risicofactoren komen ook vaak in aanmerking voor primaire preventie door middel van een ICD. De beste behandelingsoptie dient individueel beoordeeld te worden op basis van de belangrijkste prognostisch kenmerken waaronder leeftijd, de aard van de risicofactor en het risiconiveau dat voor de patiënt en zijn of haar familie acceptabel is. Hoewel toediening van amiodarone gepaard gaat met verbeterde overleving en dit in sommige gevallen een redelijke optie kan zijn, is implantatie

van een ICD de meest effectieve en betrouwbare profylactische behandeling die op dit moment beschikbaar is.

14. Aanbevelingen voor lichamelijke inspanning

Er bestaat consensus over de aanbeveling dat jonge patiënten met HCM geen competitieve sportbeoefening moeten doen om het risico van plotse cardiale dood te verminderen. Intensieve lichamelijke inspanning met piekactiviteit (bijv. sprinten) of isometrische inspanning (bijv. tillen van zware voorwerpen) moet ook worden afgeraden.

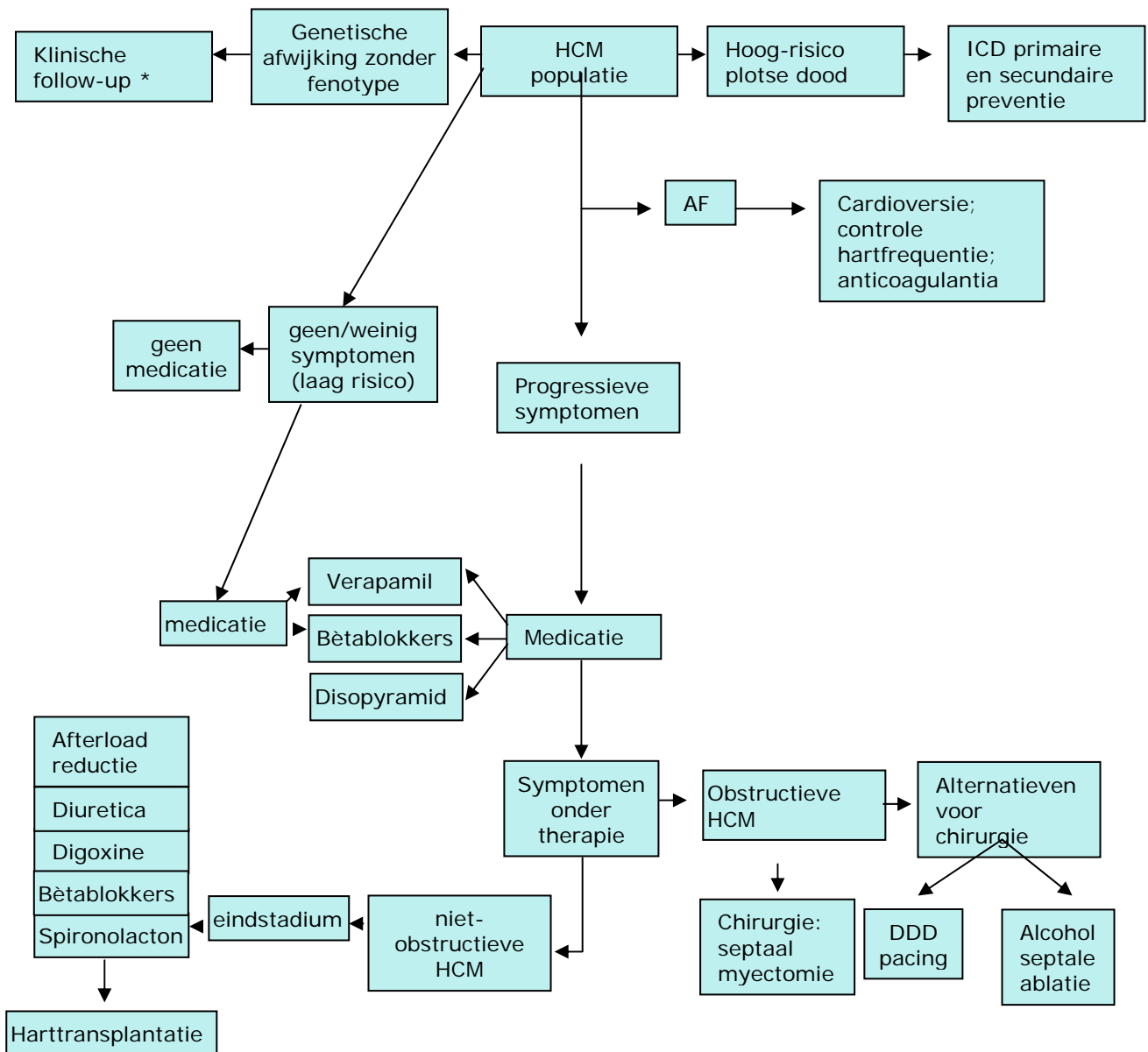
Screening

Het screenen van eerstegraads en andere familieleden moet worden aangeraden. Anamnese, lichamelijk onderzoek, 12-afleidingen ECG en 2-D echocardiografie tijdens adolescentie wordt aanbevolen indien DNA-onderzoek niet mogelijk is. Vanwege de mogelijkheid tot laat optreden van linkerkamerhypertrofie is het zinvol om het onderzoek na vijf jaar te herhalen bij oudere familieleden met een normaal ECG en echocardiogram ouder dan 18 jaar, vooral er binnen de familie patiënten zijn bij wie HCM op late leeftijd is opgetreden.

Hypertrofische cardiomyopathie bij ouderen

HCM ten gevolge van sarcomeer eiwitmutaties kan tot klinische manifestaties op oudere leeftijd leiden en moet onderscheiden worden van niet-genetische hypertensieve hartziekten of leeftijdspecifieke ECG-veranderingen. Oudere patiënten met HCM hebben in het algemeen een milde vorm van linkerkamerhypertrofie en weinig symptomen. Sommige oudere patiënten echter hebben een ernstige subaortale gradiënt ten gevolge van systolische appositie van de voorste of achterste mitraalklep met het septum in combinatie met verkalking van de mitraalklepring. Het vaststellen van een zekere klinisch diagnose van HCM bij oudere patiënten met linkerkamerhypertrofie en met hypertensie kan moeilijk zijn, vooral als de linkerventrikelwanddikte minder dan 20 mm is en SAM afwezig. In de afwezigheid van genotypering zijn uitgesproken linkerkamerhypertrofie, die niet in overeenstemming lijkt met het niveau van de bloeddruk, ongewone overige ECG-afwijkingen passend bij HCM, of obstructie ter hoogte van de linkeruitstroombaan in rust suggestief voor HCM.

Figuur 1 Klinische presentatie en behandelingsstrategieën voor patiëntengroepen met een breed klinisch spectrum van hypertrofische cardiomyopathie (HCM).
 AF = atriumfibrillatie; DDD = dual-chamber; ICD=implantable cardioverter-defibrillator



Tabel met toestemming overgenomen van "Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 1997; 336: 775-85".

* Geen specifieke behandeling of interventie geïndiceerd, behalve onder bijzondere omstandigheden.