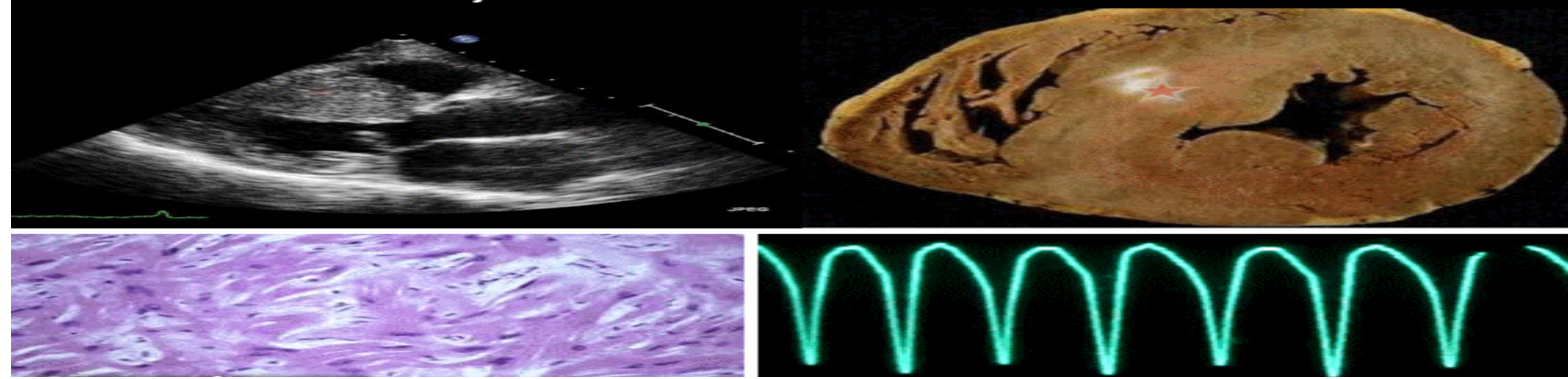


HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ: HANGİ HASTALAR EN RİSKLİ HASTALARDIR?..



Dr. Burak HÜNÜK
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.B.D.
İstanbul

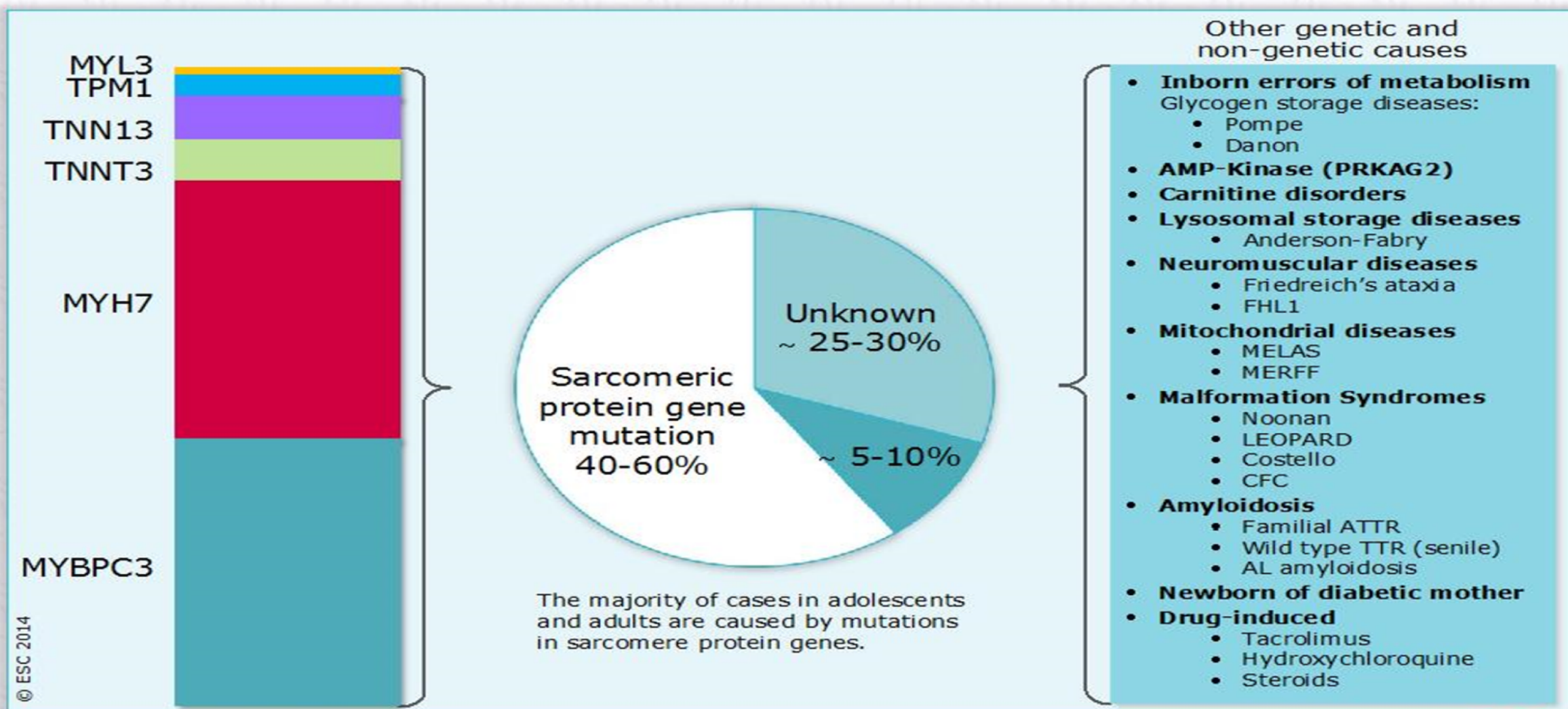
Hipertofik Kardiyomiyopati

- Ventriküler yük durumunda değişiklik ile açıklanamayan ve sol ventrikül (SolV) çapında genişlemeye neden olmadan, solV duvar kalınlığında belirgin artış ile saptanan bir kalp kası hastalığı.

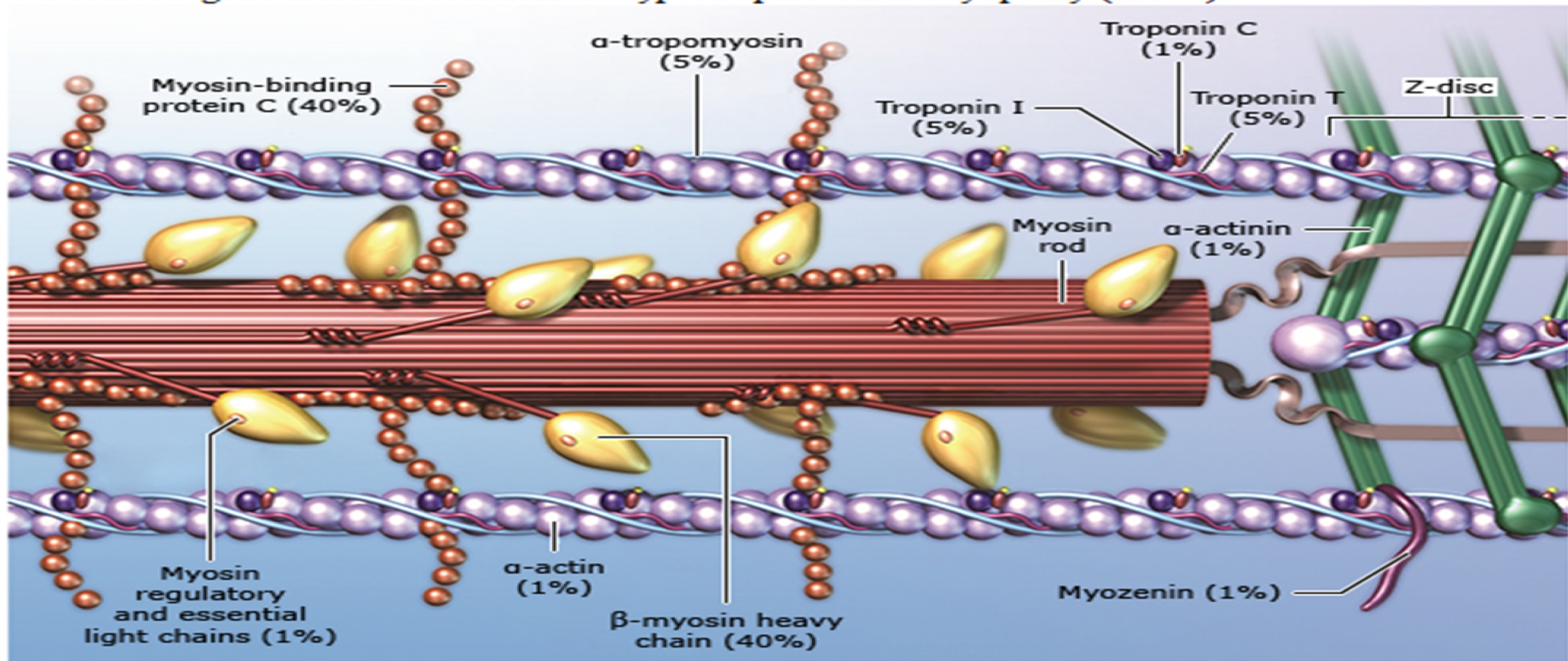
TTE (PS Uzun Aksta):

- Maks duvar kalınlığı > 15 mm
- SolV Septal/Posterior Duvar kalınlık oranı >1.3 (normotansif)
- SolV Septal/Posterior Duvar kalınlık oranı >1.5 (hipertansif)
- 1/200 canlı doğum. En sık kalıtsal kalp hastalığı
- Çoğu genetik kökenli. Sarkomer protein genlerinde mutasyon.
- Genetik dışı faktörler nadir (Metabolik, sistemik, ilaç etkisi, vb)

Diverse aetiology of hypertrophic cardiomyopathy



Sarcomeric gene mutation locations in hypertrophic cardiomyopathy (HCM)



Prevalence for each of the 11 genes derived from studies in unrelated HCM probands with positive genotyping are shown in parentheses. Not shown are genes previously linked to HCM, but with lesser degrees of evidence for pathogenicity: α -myosin heavy chain, titin, muscle LIM protein, telethonin, vincalin/metavinculin, junctophilin 2.

Reproduced from: Maron BJ, Maron MS, Hypertrophic cardiomyopathy. The Lancet 2013; 381:242. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

HKMP'de Saptanan Temel Klinik Sorunlar

- Sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı
- Diyastolik ve ileri formlarda sistolik işlev bozukluğu
- Miyokardiyal iskemi
- Mitral yetersizlik

HKMP SEMPTOMLAR

- Çabuk yorulma
- Dispne
- Atipik ve anginal karakterde göğüs ağrıları
- Çarpıntılar
- Bilinç bozuklukları, Presenkop ve Senkop
- İLK SEMPTOM ANİ KARDİYAK ÖLÜM/DÖNDÜRÜLMÜŞ ANİ KARDİYAK ÖLÜM OLABİLİR...

HKMP VE ANİ KARDİYAK ÖLÜM

- Tüm HKMP toplumunda yıllık % 0,5-1 AKÖ riski
- Benzer yaş grubu genel toplum 3.7/100.000 kişi yılı
- Çoğu genç, atletik, sağlıklı?..
- Bu kimin başına gelecek? Korunmanın şu anda en etkin yolu İKD. Kolay bir karar değil...

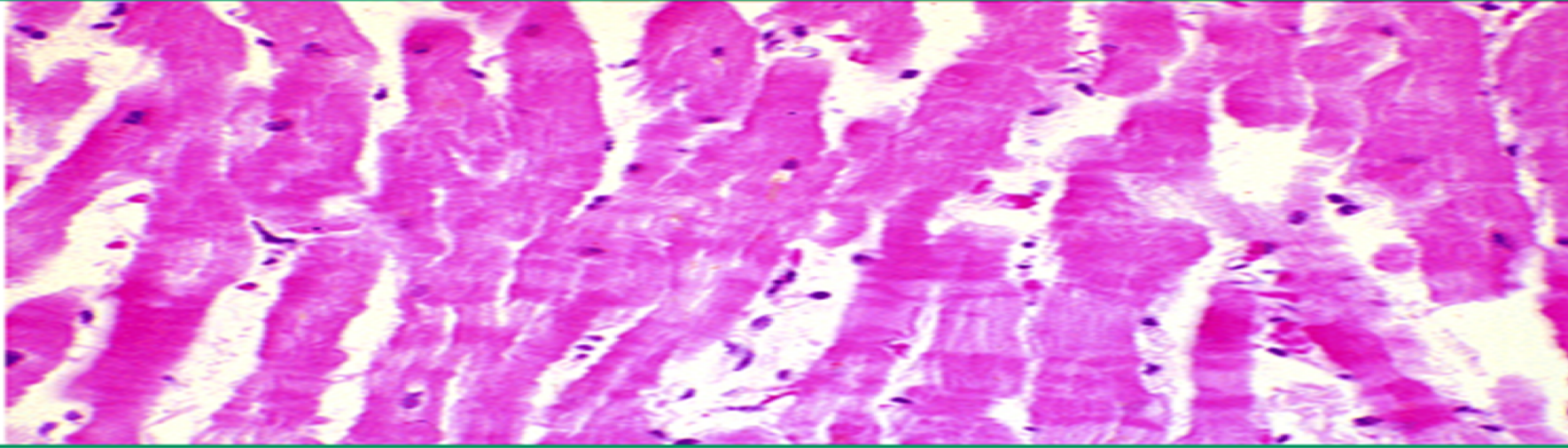
HKMP ve DİSRİTMİLER

- Atrial taşiaritmiler en sık rastlanan disritmi ancak risk ventriküler taşikardiler ile artıyor...
- Nadir hastalıklarda ileti sorunları ve bloklar

Disritmilerde Patofizyoloji

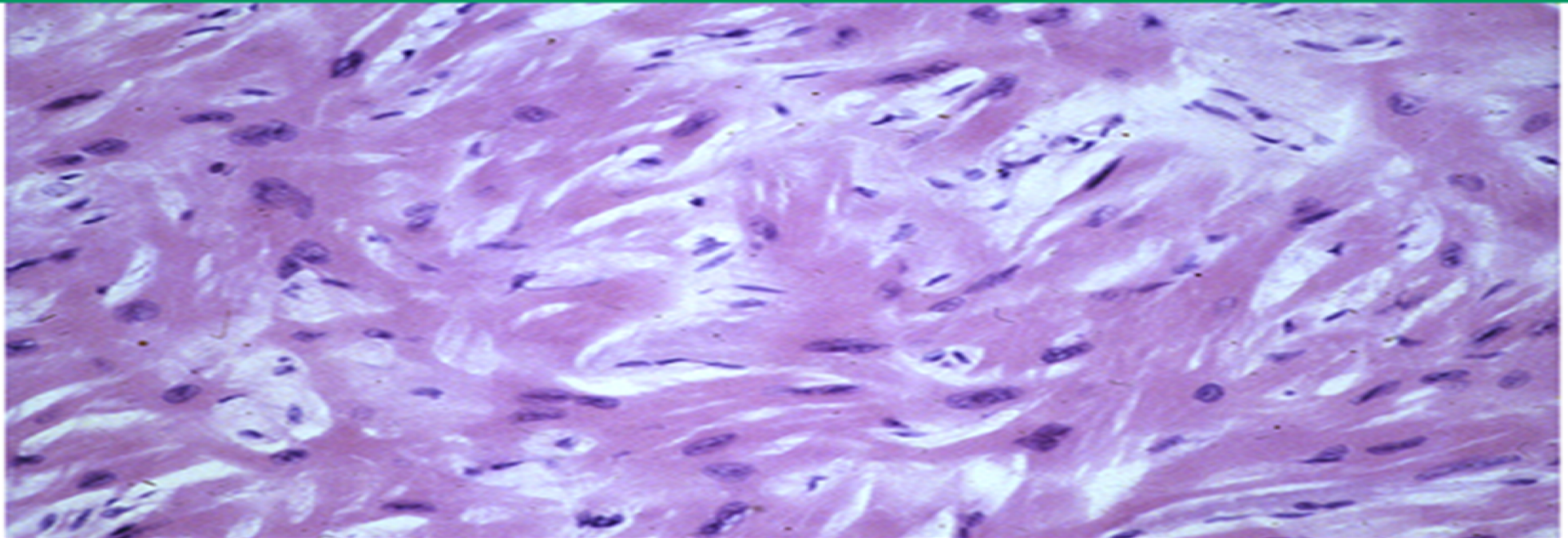
- Miyokardiyal düzensizlik (disarray)
- Miyokardiyal fibrozis ve kollajen birikimi
- İkincil ileti gecikmeleri, lokal fraksiyone EGM'ler, düşük voltaj
- İntramural koroner arterlerde duvar kalınlaşması, lümende daralma. İskemi ve nekroz için uygun...
- SUBSTRATE! Adrenerjik uyarıma duyarlı. Hızlı AF, VF/VT kayıtlarından önce izlenebiliyor.

Normal endomyocardial biopsy



Normal endomyocardial biopsy in longitudinal section.

Myocyte disarray in hypertrophic cardiomyopathy



HKMP ve AKÖ değerlendirmesi

- Substrate yıllar içinde ilerleyebilir...
- Özellikle genç ve orta yaş grupları 12 ayda 1 risk faktörleri açısından değerlendirilmeli
- Yüksek risk bulunanlara intrakardiyak defibrilatör (İKD)

Sorgu:

- Senkop/Presenkop merkezli tıbbi hikaye
- Aile hikayesi ve FM
- Ekokardiyografi
- En az 24 tercihan 48 saat Holter
- Gerekirse Kardiyak MR

AKÖ YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ

Döndürülmüş AKÖ, süregelen VT/VF

- Tartışmasız en yüksek risk faktörü!
- Tüm kılavuzlarda (AHA/ESC) sınıf I İKD ile ikincil koruma
- Sorun birincil korumayı hak eden toplumu bulabilmek...

BİRİNCİL KORUMADA AKÖ YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ

- **Ailede AKÖ hikayesi**
- <50y AKÖ hikayesi
- %20 göreceli risk artışı
- Ancak HKMP ailelerinin %25'inde en az 1 ölüm var...
- Daha genç yaşta ve >1 birey olursa öngördürücü güç artıyor...
- Tek bireyin pozitif öngördürücü değeri düşük (<%15)

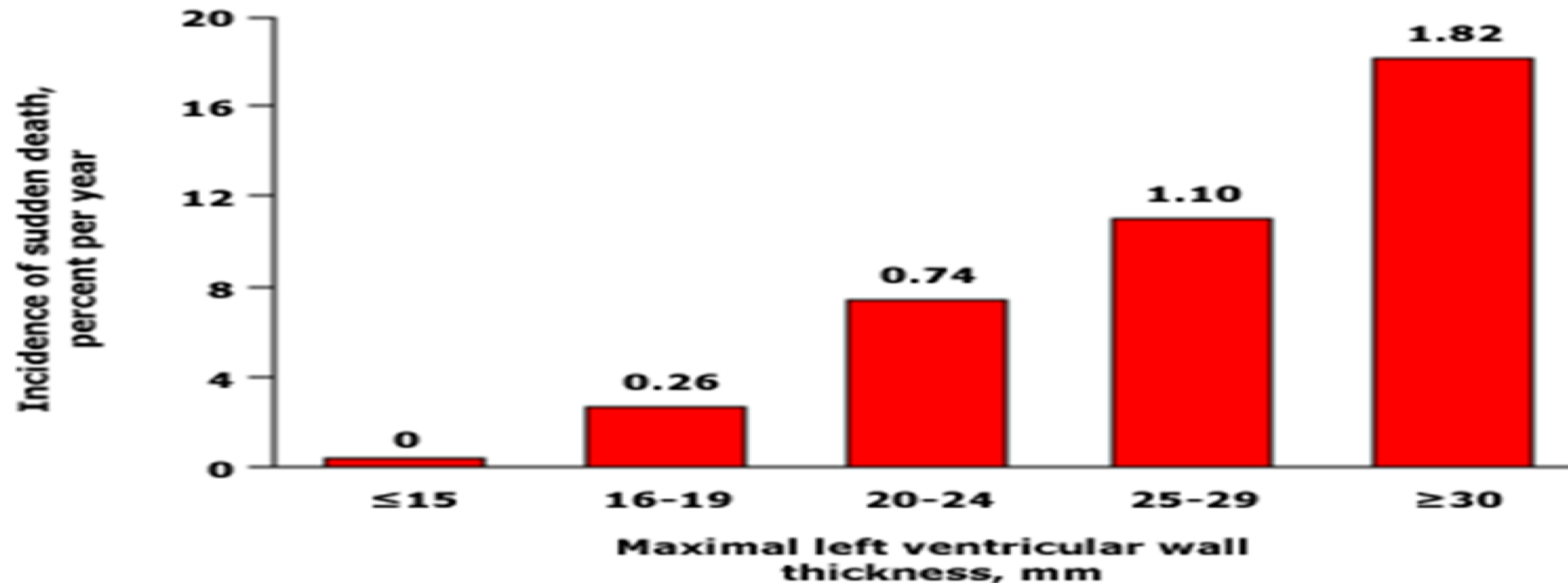
BİRİNCİL KORUMADA AKÖ YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ

- ***Kardiyak senkop***
- Tek başına en kuvvetli uygun şok/AKÖ risk faktörü
- İlk tanının 6 ay öncesinde olmuşsa X5 risk artışı
- >40 y ve 5 yıldan eski senkop hikayesi riski artırmıyor.
- Yaştaki 10 yıllık artışlar önemini azaltıyor.

BİRİNCİL KORUMADA AKÖ YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ

- **Sol Ventrikül Hipertofisinin Boyutu**
- Kalınlıkla doğrusal risk artışı
- >30 mm özellikle <30 y anlamlı risk artışı
- Duvar kalınlığındaki her 5 mm artış ile risk x 2
- Ancak negatif öngördürücü gücü düşük, çoğu AKÖ vakası <30 mm bireylerde oluşmuş!
- 20 yıllık bir takip çalışmasında <19 mm kalınlık sifıra yakın risk artışı, >30 mm %40 risk artışı
- Kardiyak MR ile de aynı ölçüm geçerli. Şüphelen varsa KMR. Ancak kılavuzlar TTE üzerine...

Left ventricular wall thickness predicts sudden death in HCM



In a study of 480 patients with an HCM, the incidence of sudden death during a 6.5-year follow-up was directly related to maximal wall thickness. The incidence of sudden death almost doubled for each 5 mm increase in wall thickness.

HCM: hypertrophic cardiomyopathy.

BİRİNCİL KORUMADA AKÖ YÜKSEK RİSK FAKTÖRLERİ

- **Süreğen Olmayan VT**
- ≥ 3 V.vuru $>120/\text{dk}$ hızında. Tanım?
- Özellikle >1 atak, >7 atımlık salvolar ve $>200/\text{dk}$ ise risk artışı daha belirgin
- Özellikle <30 y grubunda riski x 4 yaptığına dair bulgular...
- Ancak HKMP toplumunun Holter kayıtlarında %30 mevcut. Pozitif öngördürücü değer düşük...

BİRİNCİL KORUMADA AKÖ RİSK DÜZENLEYİCİLERİ

SolV Çıkış Yolu Gradienti:

- Eski çalışmalarda risk artışı gösterilememiş ancak son çok merkezli çalışmalarda ≥ 30 mmHg artmış risk faktörü olarak ortaya çıkıyor.
- Ancak tek başına öngördürücü gücü düşük. Diğer faktörlerle kullanılması anlamlı.
- Gradient dinamik, sıvı durumuna-ilaçlara bağlı değişiklikler...
- Çıkış yolu gradientinin düşürülmesinin riski azaltması net değil. Retrospektif 2 kohortta cerrahi myemektomi ile uygun şok ve AKÖ azaltılmış. Septal ablasyon ile ilgili sonuçlar genelde AKÖ açısından negatif.

BİRİNCİL KORUMADA AKÖ RİSK DÜZENLEYİCİLERİ

Egzersize uygunsuz kan basıncı yanıtı:

- Egzersize <20 mmHg Sistolik KB yanıtı veya maks egzersizde >20 mmHg sistolik KB düşüşü.
- HKMP toplumunda %33 görülse de düşük bir PPD ile riski artırdığını gösteren veri mevcut.
- Belirgin bir kriter değil. Gri bölgede yardımcı...

BİRİNCİL KORUMADA AKÖ RİSK DÜZENLEYİCİLERİ

Kardiyak MR ile Geç Gadolinium Tutulumu:

Fibrozis süreci ile ilintili.

LGE bulguları süregelen olmayan VT atakları ve SolV kalınlıkları ile ilintili bulunmuş ancak diğer risk faktörleri ile nasıl kombine edilecek?

Bilinen yüksek risk faktörlerinden hiçbirisi olmadan SolV>%15 LGE saptanan grupta risk x 2 saptanmış

Diğer bilinen yüksek risk kriterlerine göre etkinliğini değerlendirecek çalışmalar devam ediyor... (Novel Markers of Prognosis in Hypertrophic Cardiomyopathy)

BİRİNCİL KORUMADA AKÖ RİSK DÜZENLEYİCİLERİ

Tanı sırasında yaş:

- <30 y yüksek risk. Orta yaşa doğru risk kaybolmasa da azalır...
- >60 y çok düşük risk grubudur. Bu düşük risk, bilinen yüksek risk faktörlerinden 1 veya 2'si ile birlikte iken bile saptanabilmektedir.

BİRİNCİL KORUMADA AKÖ RİSK DÜZENLEYİCİLERİ

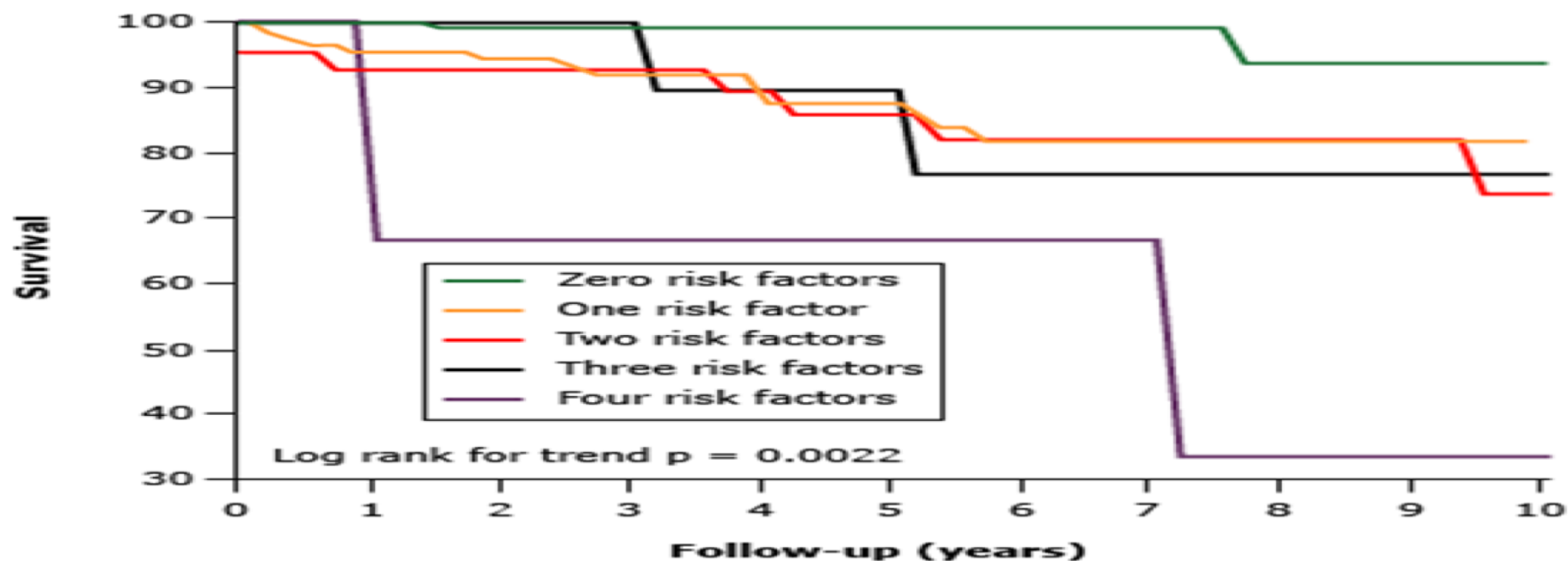
Yüksek riskli mutasyonlar:

- Özellikle Troponin-T ve Beta miyozin ağır zincir mutasyonları (MYH7 başta olmak üzere) yüksek risk ile ilintili bulunsa da kanıt az sayıda ailelerin kendi üyelerinden elde edilmiş. Bu bulguları genel topluma yansıtmak doğru olmayabilir...
- Mevcut kanıtla gen analizi yaparak İKD kararı alınması önerilmiyor.

NADİR YÜKSEK RİSK GRUPLARI

- SolV apikal anevrizma ile giden HKMP yıllık %4.7 AKÖ riski öngören malign bir alt grup. İKD düşünülebilir... VT ablasyonu apikal anevrizma çevresinde iyi sonuç verebiliyor. Nadir ablasyon alt grubu...
- HKMP toplumunu <%5'inde SolV EF <%50 «Burned out HCMP». Artmış AKÖ ve şok oranı mevcut. Konvansiyonel kalp yetersizliği tedavisi yanında İKD/CRT-D...

Sudden cardiac death and risk factors in hypertrophic cardiomyopathy

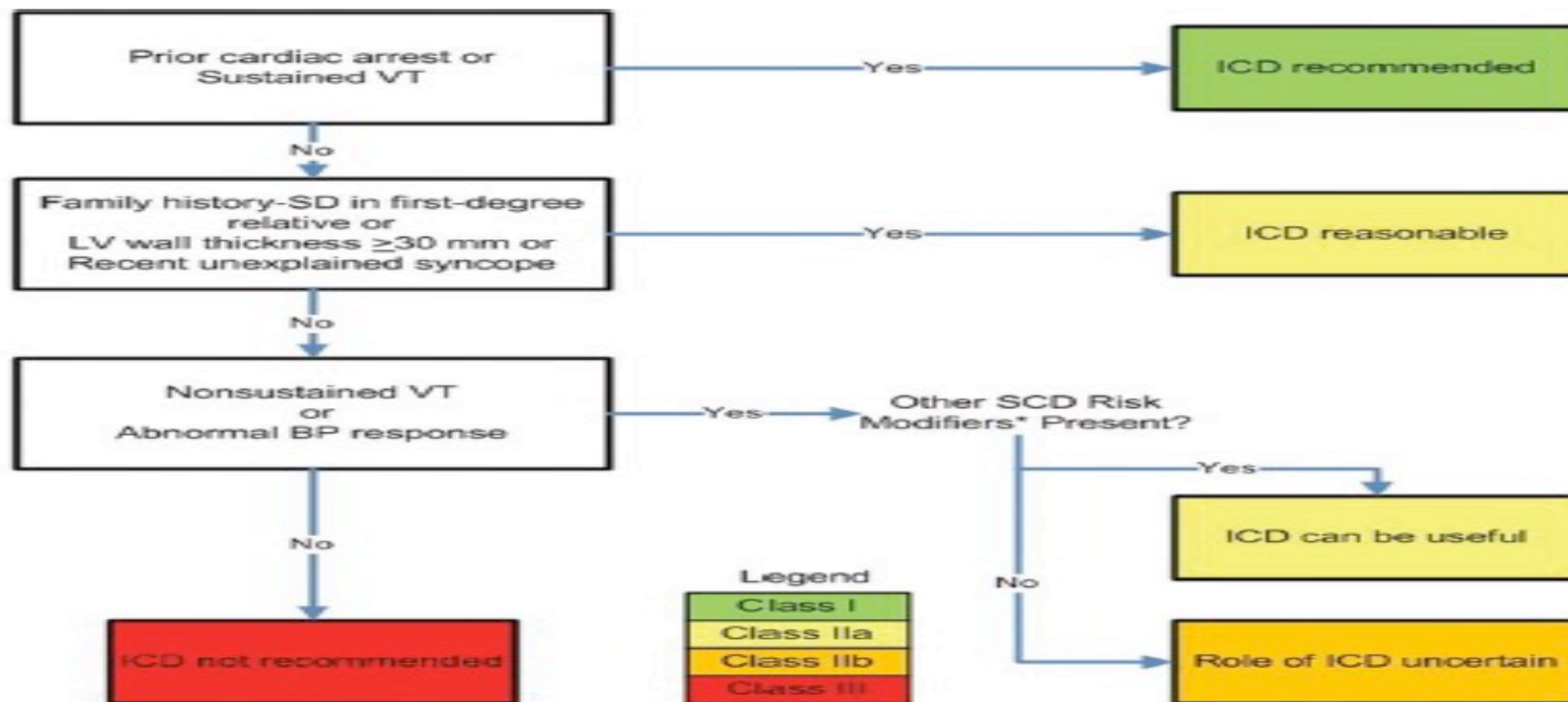


Number of risk factors	Number of patients at risk			
	0-year follow-up	3-year follow-up	6-year follow-up	9-year follow-up
Zero	117	71	35	9
One	114	72	35	11
Two	42	31	20	12
Three	12	10	5	2
Four	3	2	1	1

Kaplan-Meier estimates of the proportions of patients surviving from sudden cardiac death, appropriate ICD discharge, or resuscitated ventricular fibrillation in relation to number of risk factors in patients with obstruction.

ICD: implantable cardioverter-defibrillator.

**2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and
Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy**
A Report of the American College of Cardiology Foundation/American
Heart Association Task Force on Practice Guidelines



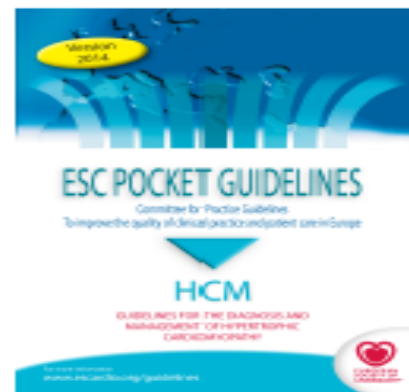
Regardless of the level of recommendation put forth in these guidelines, the decision for placement of an ICD must involve prudent application of individual clinical judgment, thorough discussions of the strength of evidence, the benefits, and the risks (including but not limited to inappropriate discharges, lead and procedural complications) to allow active participation of the fully informed patient in ultimate decision making.

HCM Risk-SCD Calculator

Age	20	Years	Age at evaluation
Maximum LV wall thickness	17	mm	Transthoracic Echocardiographic measurement
Left atrial size	30	mm	Left atrial diameter determined by M-Mode or 2D echocardiography in the parasternal long axis plane at time of evaluation
Max LVOT gradient	6	mmHg	The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernoulli equation: $\text{Gradient} = 4V^2$, where V is the peak aortic outflow velocity
Family History of SCD	☒ No ☐ Yes		History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (post or ante-mortem diagnosis).
Non-sustained VT	☒ No ☐ Yes		3 consecutive ventricular beats at a rate of 120 beats per minute and <30s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation.
Unexplained syncope	☐ No ☒ Yes		History of unexplained syncope at or prior to evaluation.

Risk of SCD at 5 years (%):

ESC recommendation:



O'Mahony C et al Eur Heart J (2014) 35 (30): 2010-2020

HCM Risk-SCD should not be used in:

- *Paediatric patients (<16 years)*
- *Elite/competitive athletes*
- *HCM associated with metabolic diseases (e.g. Anderson-Fabry disease), and syndromes (e.g. Noonan syndrome).*
- *Patients with a previous history of aborted SCD or sustained ventricular arrhythmia who should be treated with an ICD for secondary prevention.*

Caution should be exercised when assessing the SCD in patients following invasive reduction in left ventricular outflow tract obstruction with myectomy or alcohol septal ablation.

Pending further studies, HCM-RISK should be used cautiously in patients with a maximum left ventricular wall thickness ≥ 35 mm.

HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LV = left ventricular;

LVOT = left ventricular outflow tract; NSVT = non-sustained ventricular tachycardia;

SCD = sudden cardiac death; VT = ventricular tachycardia

5-year risk of SCD using the HCM Risk-SCD model

$$\text{Probability}_{\text{SCD at 5 years}} = 1 - 0.998^{\exp(\text{Prognostic index})}$$

where Prognostic index = $[0.15939858 \times \text{maximal wall thickness (mm)}]$
– $[0.00294271 \times \text{maximal wall thickness}^2 \text{ (mm}^2\text{)}]$ + $[0.0259082 \times \text{left atrial diameter (mm)}]$ + $[0.00446131 \times \text{maximal (rest/Valsalva) left ventricular outflow tract gradient (mm Hg)}]$ + $[0.4583082 \times \text{family history SCD}]$
+ $[0.82639195 \times \text{NSVT}]$ + $[0.71650361 \times \text{unexplained syncope}]$
– $[0.01799934 \times \text{age at clinical evaluation (years)}]$.

2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death

Prevention of sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Avoidance of competitive sports ^d is recommended in patients with HCM.	I	C	366
ICD implantation is recommended in patients who have survived a cardiac arrest due to VT or VF or who have spontaneous sustained VT causing syncope or haemodynamic compromise and a life expectancy >1 year.	I	B	116, 367–372
Risk stratification with the HCM Risk-SCD calculator is recommended to estimate the risk of sudden death at 5 years in patients ≥16 years of age without a history of resuscitated VT or VF or spontaneous sustained VT causing syncope or haemodynamic compromise.	I	B	116, 365
It is recommended that the 5-year risk of SCD is assessed at first evaluation and at 1- to 2-year intervals, or when there is a change in clinical status.	I	B	116, 365

ICD implantation should be considered in patients with an estimated 5-year risk of sudden death $\geq 6\%$ and a life expectancy > 1 year following detailed clinical assessment that takes into account the lifelong risk of complications and the impact of an ICD on lifestyle, socioeconomic status and psychological health.	IIa	B	116, 368
ICD implantation may be considered in individual patients with an estimated 5-year risk of SCD of ≥ 4 to $< 6\%$ and a life expectancy > 1 year following detailed clinical assessment that takes into account the lifelong risk of complications and the impact of an ICD on lifestyle, socioeconomic status and psychological health.	IIb	B	116, 365, 368
ICD implantation may be considered in individual patients with an estimated 5-year risk of SCD $< 4\%$ when they have clinical features that are of proven prognostic importance and when an assessment of the lifelong risk of complications and the impact of an ICD on lifestyle, socioeconomic status and psychological health suggests a net benefit from ICD therapy.	IIb	B	116, 365, 368
Invasive EPS with PVS is not recommended for stratification of SCD risk.	III	C	116

2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death

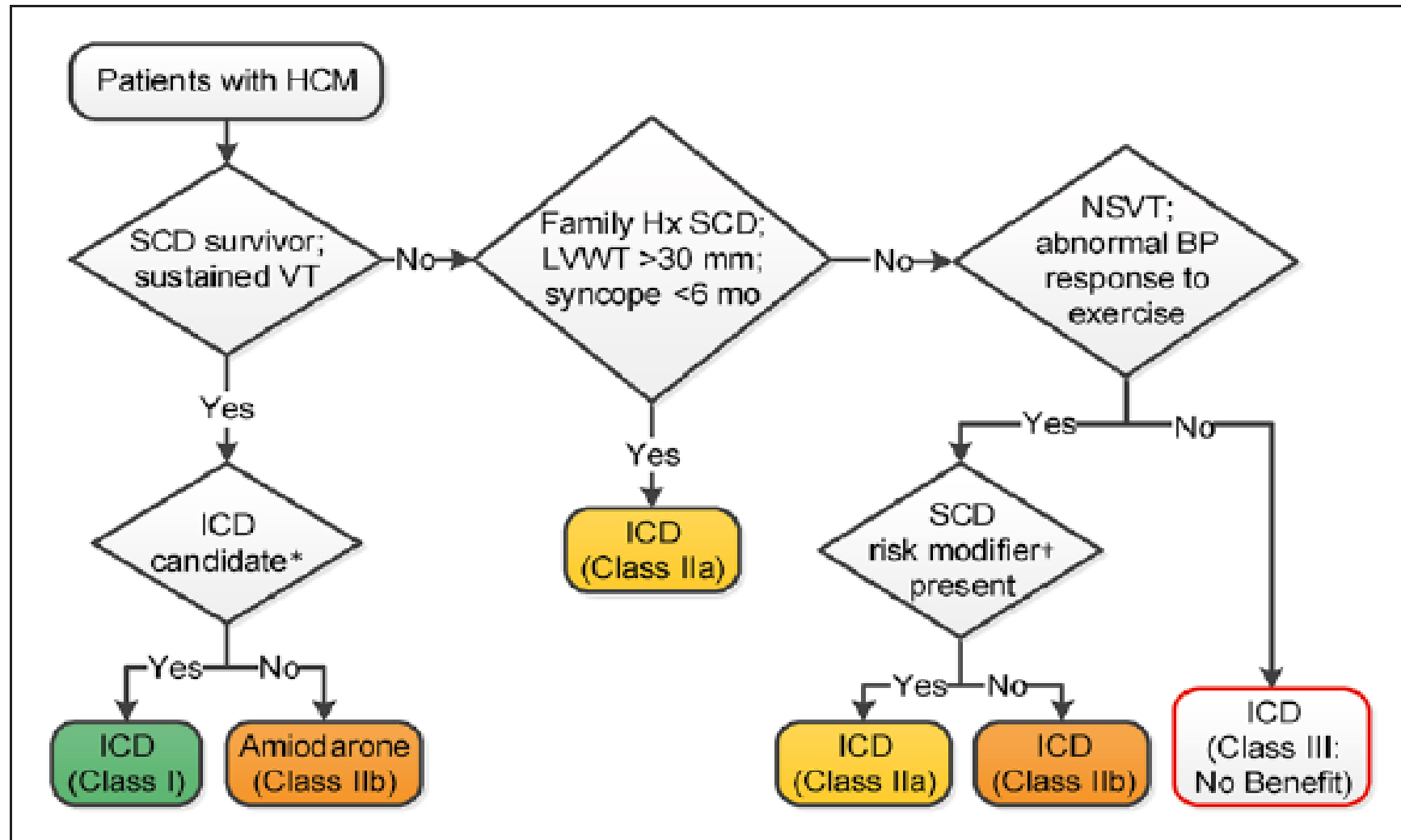
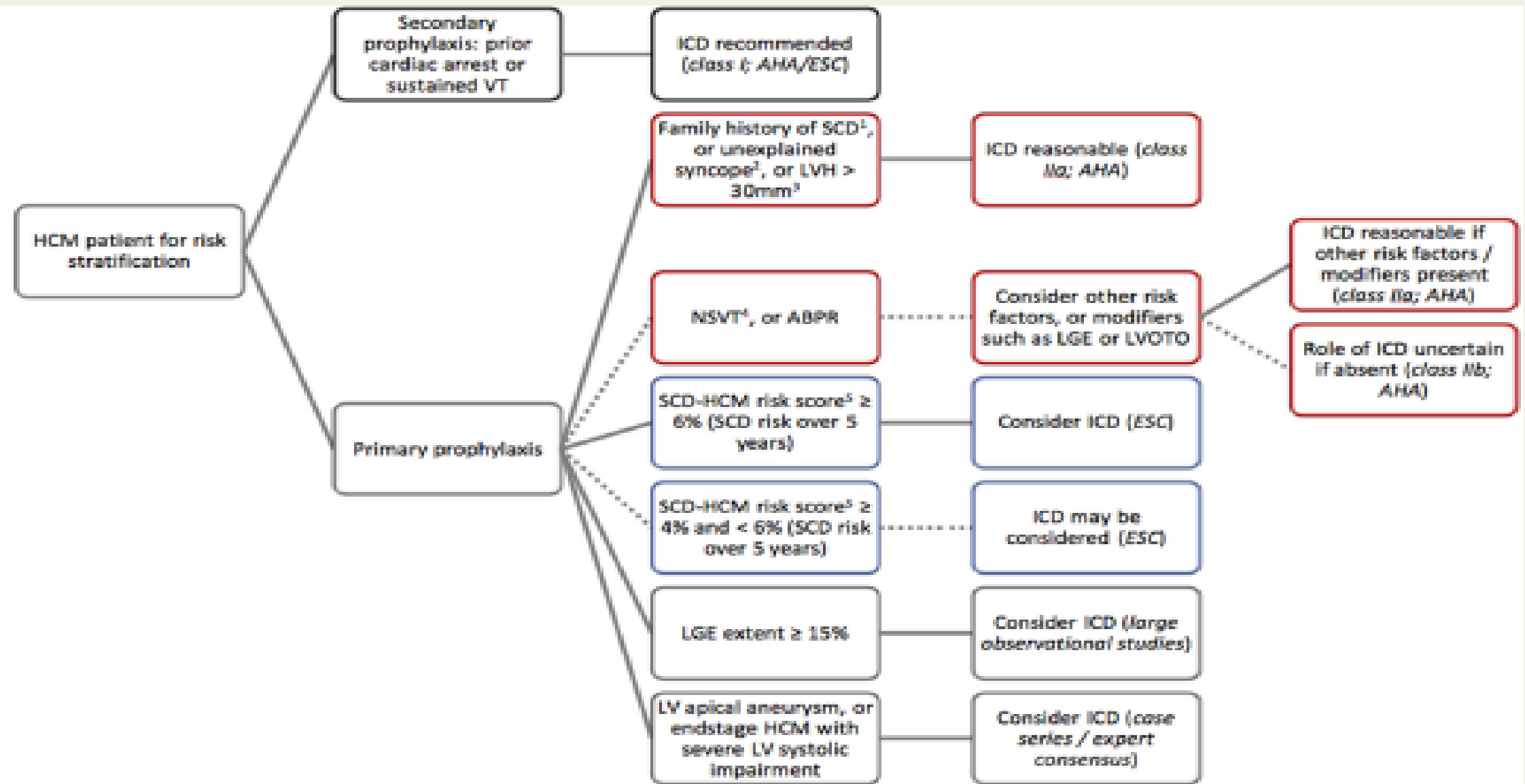


Table 8. Major Clinical Features Associated With Increased Risk of SCD in Patients With HCM

Established risk factors*
Survival from a cardiac arrest due to VT or VF <i>S7.4-1,S7.4-5,S7.4-6</i>
Spontaneous sustained VT causing syncope or hemodynamic compromise <i>S7.4-1,S7.4-5,S7.4-6</i>
Family history of SCD associated with HCM <i>S7.4-25,S7.4-26</i>
LV wall thickness ≥ 30 mm <i>S7.4-2,S7.4-3,S7.4-23,S7.4-24</i>
Unexplained syncope within 6 mo <i>S7.4-8,S7.4-26</i>
NSVT ≥ 3 beats <i>S7.4-2,S7.4-26,S7.4-27</i>
Abnormal blood pressure response during exercise† <i>S7.4-5,S7.4-28,S7.4-29</i>
Potential risk modifiers‡
<30 y <i>S7.4-5,S7.4-26</i>
Delayed hyperenhancement on cardiac MRI <i>S7.4-37-S7.4-39,S7.4-54</i>
LVOT obstruction <i>S7.4-2,S7.4-4</i>
Syncope >5 y ago <i>S7.4-8,S7.4-26</i>
High-risk subsets§
LV aneurysm <i>S7.4-40,S7.4-55,S7.4-56</i>
LVEF $<50\%$ <i>S7.4-52</i>



İKD ve HKMP

- Uygunsuz şok en iyi şekilde, cihazı uygun hastaya takarak önlenir!..
- 30/40 vb uzun tespit aralıkları
- VF zonu>220
- DFT önerilmez (Yüksek doz amio?)

SONUÇ:

- ESC Skorlama sisteminin de gerçek yaşam doğrulama verileri çok yüz güldürücü değil... (ESC skoru>%6 olan hasta oranı %20 civarında...)
- Hiçbir risk skorlama sistemi mükemmel değil...
- Hasta bazlı düşünmek ve bazı dinamik risk faktörlerinin uzun soluklu klinik takibi HKMP'de hayat kurtarıcı görünmektedir...