.

HİPERTROFİK KARDiYOMiYOPATİ TANISI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özge Çakmak Karaaslan

Yorumlayan: Dr. Özge Çakmak Karaaslan

Makale: Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy

Link: Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, Rowin EJ, Maron MS, Sherrid MV. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2022 Feb 1;79(4):372-389. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.002. PMID: 35086660.

HİPERTROFİK KARDiYOMiYOPATİ TANISI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ

Geçmişte nadir görülen kalıtsal kalp hastalığı olarak kabul edilen ve teşhis zorluğu, etkili tedavi seçenekleri olmadığı düşünülen hipertrofik kardiyomiyopatinin (HKM), günümüzde genel popülasyonda prevalansının 1:200-1:500 civarında ya da çok daha yaygın olduğu kabul edilmektedir. Bu durumun sonucu olarak, hastalar ve aile üyeleri için güvenilir tanımlama ve ayrıntılı klinik değerlendirme ile birlikte yüksek tanısal şüphe indeksinin önemi, önemli ölçüde artmıştır.

Ekokardiyografi ile modern kardiyovasküler görüntülemenin 50 yıldan uzun süredir geliştirilmesi, klinisyenlerde HKM için özel bir afinite oluşturmuştur. HKM fenotipi, sol ventrikül (SV) hipertrofisinin olmadığı gen taşıyıcıları ile birlikte farklı büyüklüklerde SV kitlesi olan hastaları kapsar, örneğin hafif SV duvarından kalınlıktan (≤15 mm) masif hipertrofiye ≥30 mm kadar değişir.

Görüntüleme belirteçleri, implante edilebilir defibrilatörlerle ani ölümün önlenmesi için hasta seçimine de katkıda bulunur.

İLK VE TAKİP DEĞERLENDİRMELER

BACKGROUND

HKM'de klinik değerlendirme ve tedavi kararları neredeyse her zaman ayaktan tedavi olarak verilir.

Hastaların, HKM yönetimi ve sonuç araştırmalarına aşina olan ve aktif olarak meşgul olan kardiyologlar ve kalp cerrahları tarafından oluşturulan özel multidisipliner HKM programlarına sevk edilmesinin fayda sağladığı kabul edilmektedir.

İlk kapsamlı HKM değerlendirmesi aşağıdakilere öncelik verir: SV morfolojisi ve fonksiyonunun değerlendirilmesi ile tanı, semptom şiddeti, ani ölüm riski, aile öyküsü, yaşam tarzı değişikliği ve sürveyans planı. Bu değerlendirme, kapsamlı invaziv olmayan testlere ek olarak, geleneksel olarak fizik muayeneyi, anamnez ve aile öyküsünü içerir.

KLİNİK PROFİLLER

Hastaları kişiselleştirilmiş klinik profiller bağlamında değerlendirmek faydalıdır (zaman içinde değişime tabidir).

1. bir tedavi müdahalesi önermeye gerek kalmadan stabil iyi huylu klinik profil
2. Subaortik gradyenti ortadan kaldırmak ve kalp yetmezliğini tersine çevirmek, invaziv septal redüksiyon müdahalesi için potansiyel adaylar olarak önemli kalp yetmezliği (KY) semptomları olan SV çıkış obstrüksiyonu bulunan hastalar
3. İmplante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) düşünülen, artmış aritmik ani ölüm riski bulunan hastalar
4. Antikoagülasyon endikasyonu olan atriyal fibrilasyon ve embolik inme riski bulunan hastalar
5. İleri KY tedavileri dikkate alınarak obstrüktif olmayan son evre KY dönemi.

HKM hastalarının yalnızca %10'unda bu olumsuz profillerin birden fazlası görülür.

KLİNİK YÖNETİM KILAVUZU

İlk kapsamlı değerlendirme:

1. Yeni HKM teşhisi tipik olarak önemli ölçüde endişe veya kafa karışıklığı sorumluluğu getirdiğinden, hastalıkla ilgili eğitim ve ihtiyatlı güvence çok önemlidir. Görüşme de, çoğu hastada HKM'nin artık normal yaşam süresi ile uyumlu, tedavi edilebilir hastalık olduğu belirtmelidir.
2. Kişisel öykü şunlara odaklanmalıdır: efor dispnesi, yorgunluk, senkop, göğüs ağrısı, uzamış çarpıntı, etkilenen akrabaların aile öyküsü ve ani ölüm dahil HKM ile ilgili advers olaylar ve SV çıkış obstrüksiyonunun önemi.
3. SV morfolojisi, ani ölüm riskinin sınıflandırılması, obstrüktif olmayan ve obstrüktif formlar, aile taraması için strateji ve

gelecekteki takip planı oluşturulmalıdır.

4. İlk kapsamlı değerlendirmede, testler optimal olarak ekokardiyografi, 12 derivasyonlu EKG, ayaktan EKG izleme (Holter veya kablosuz bağlantı aracılığıyla), kardiyak manyetik rezonans (KMR), eğer çıkış yolu gradiyenti yok ise veya istirahatte hafifse egzersiz (stres) ekokardiyografi ve muhtemelen genetik testleri içerebilir.

   Takip gözetimi:

5. Yaklaşık 12 aylık aralıklarla SV morfolojisini, KY semptomlarını, atriyal fibrilasyon epizodlarını, SV çıkış obstrüksiyonu gelişimini, ejeksiyon fraksiyonunda azalmayı veya ani ölüm risk profilindeki değişikliği yeniden değerlendirmek için rutin değerlendirme önerilir (veya bireysel hasta profiline göre 24 aya kadar). Pediatrik hastalarda bu aralıklar daha kısa olabilir.
6. Noninvaziv testler klinik bulgular tarafından belirlenir ancak genellikle ekokardiyogram ve 12 derivasyonlu EKG (her yıl) ve ritm holter (1-3 yılda bir) içerir. Seçilmiş hastalarda kontrast KMR 3-5 yılda bir veya klinik koşullara bağlı olarak muhtemelen daha erken tekrar edilebilir.

İNVAZİF OLMAYAN TESTLER

TANI

Ekokardiyografi ve KMR, HKM teşhisi için görüntüleme stratejileridir.

Ekokardiyografi ve KMR, benzer şekilde hipertrofi üretebilen diğer kardiyak, metabolik veya sistemik hastalıkla ilişkili olmayan ve hastalığa neden olan sarkomer mutasyonu veya çözülmemiş genetik etiyolojiye sahip olan hipertrofik, dilate olmayan bir SV'ye dayanan HKM tanısı için kanıtlanmış görüntüleme stratejileridir. HKM'nin tanımı, çoğu yaş grubunda, sol ventrikülün herhangi bir yerinde maksimum SV duvar kalınlığı ≥15 mm olmasıdır; 13 ila 14 mm, özellikle HKM aile öyküsü, tipik dinamik çıkış obstrüksiyonu veya genetik olarak etkilenmiş bireylerde normal SV duvar kalınlıkları oluşsa da belirgin şekilde anormal EKG paternleri ile ilişkili olduğunda tanısal olabilir. Yetişkin HKM popülasyonlarında rapor edilen ortalama maksimum SV kalınlığı (genellikle ventriküler septum) önemli olarak 21-22 mm olmuştur. Küçük çocuklarda fenotipik tanı, ≥13 mm SV kalınlığına veya belirgin şekilde anormal z skoruna bağlıdır.

Sol ventrikül hipertrofisinin (SVH) genellikle sayısız asimetrik paterni tanımlanmıştır. SV kalınlığı genellikle yetişkinlik boyunca değişmese de dinamik olabilir, asemptomatik ergenlerde ve genç erişkinlerde artarak, progresif son evre KY ne neden olur.

Ekokardiyografinin en büyük avantajı, sistolik anterior hareketi (mitral-septal temas ile) ve orta kavitedeki kası içeren SV çıkış obstrüksiyonunun diğer mekanizmalarıyla birlikte mekanik empedansı karakterize etme özelliğinin olmasıdır. Ekokardiyografi, zirve SV çıkış gradyentinin güvenilir kantitatif tahmini, mitral yetersizliğinin büyüklüğü, aort ve mitral kapak anormalliklerinin (örn., belirgin uzama, prolapsus, kalsifikasyon, savrulma) değerlendirmesi ve sistolik pulmoner basınç tahminini sağlar.

ÇIKIŞ YOLU OBTRUKSİYONU

Subaortik gradiyent, istirahatte veya egzersizle continuous wave eko-Doppler ile mitral yetersizlik jeti tarafından kontaminasyondan kaçınılmasına dikkat edilerek güvenilir şekilde tahmin edilebilir.

Amilnitrit, provokasyon için yaygın olarak bulunmaz, ancak valsalva manevrası, egzersizle doğrudan invaziv olmayan tahminin mümkün olmadığı hastalarda gradiyenti belirlemede yararlıdır.

Amilnitrit, provokasyon için yaygın olarak bulunmaz, ancak valsalva manevrası, egzersizle doğrudan invaziv olmayan tahminin mümkün olmadığı hastalarda gradiyenti belirlemede yararlıdır.

30 mm Hg üzeri provoke edilmiş gradiyent, New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıf I veya II'den sınıf III'e progresyonun tahmininde prognostik bilgiler sağlar. Aynı zamanda, kalp transplantasyonu için gradiyentin invaziv olarak rahatlatılması için uygun, kararsız obstrüksiyonu olan hastaları ayırt eder.

Postprandiyal dispnesi olan hastalarda, obstrüksiyonu tetiklemek için hafif bir yemekten kısa süre sonra yapılan egzersiz testi bilgilendirici olabilir. Yeterli egzersiz performansı gösteremeyen hastalar için, valsalva manevrası, çıkış hızları 3 m/s'yi aştığında provoke edilebilir obstrüksiyonu belirlemek için kullanılabilir. Anormal SV global longitudinal strain, özellikle konvansiyonel ejeksiyon fraksiyonu ile kombine edildiğinde, obstrüktif olmayan hastalarda KY ilerlemesi ve SV sistolik disfonksiyonunu tahmin etme potansiyeline sahiptir.

KMR'NİN KATKILARI

Yüksek uzamsal ve zamansal çözünürlük ile nicel kontrast KMR, artık belirli görüntüleme ve teknik deneyime sahip merkezlerde ve uygulamalarda HKM hasta değerlendirmesinin ayrılmaz bir parçasıdır. KMR görüntüleme, ekokardiyografi ile birlikte, tanı ve risk sınıflandırması için belirli avantajlara sahiptir.

KMR görüntüleme ekokardiyografi tanısal kalitede yetersiz olduğunda, sağ ventrikül kas yapılarını (örn. crista supraventricularis veya orta bant) ayırt ederek ventriküler septal kalınlık ölçümünün gelişmiş duyarlılık, SV'nin bazen anatomik olarak ekokardiyografik görüntülemenin zor olduğu (örneğin apeks ve anterolateral serbest duvar) alanlarında hipertrofinin tanımlanması, SV kütlesinin ve fonksiyonunun nicelleştirilmesi, skar yükünü (fibrozis) gösteren geç gadolinyum

tutulumu (LGE) ile in vivo miyokardiyal doku karakterizasyonu, SV çıkış yolu anatomisini tanımlamak için invaziv septal redüksiyondan ve ameliyat öncesi planlama ve ani ölüm risk sınıflandırmasını geliştirilmesinde avantaj sağlar.

2020 Amerikan Kalp Derneği (AHA)/Amerikan Kardiyoloji Akademisi (ACC) kılavuzlarının aksine, bu panel, HKM değerlendirmesi için ilk değerlendirmede ve bireysel klinik değerlendirmeye bağlı olarak muhtemelen her 3 ila 5 yılda bir kontrast KMR'yi önermektedir. KMR, HKM'nin morfolojik teşhisi, ani ölüm risk sınıflandırmasının formüle edilmesinde ve fenokopiler veya infiltratif depo hastalıkları şüphesini ayırt edilmesine katkıda bulunmayla güvenilirdir. BT görüntüleme, ekokardiyografinin teknik olarak yetersiz olduğu ve KMR'nin bulunmadığı veya anjinanin baskın semptom olduğu durumlarda yararlıdır.

AYIRICI TANI

Uzun süredir varolan sistemik hipertansiyonu olan hastalarda HKM'nin tanınması, klinik olarak zordur. Her iki hastalıkla da uyumlu olarak maksimum SV duvar kalınlığı 13 ila 18 mm aralığında olduğunda ayırıcı tanı en zor olanıdır. Potansiyel olarak 2 hastalığı olan bu tür hastalarda, HKM'yi güvenilir bir şekilde ayırt edebilecek bağımsız klinik belirteçler yoktur. Bununla birlikte, eko-doppler tarafından gösterilen subaortik gradyent ile sistolik anterior hareket ve mitral kapak-septal temas, maksimum ön septal kalınlık 18 mm olması, ağırlıklı olarak apeks, anterolateral serbest duvar veya posterior septumu içeren SV hipertrofisi paternleri, belirgin veya yaygın LGE olması HKM'yi destekleyen klinik ipuçlarıdır.

HKM, kardiyak semptomların varlığı, SV kalınlığı >15 mm, (özellikle hipertrofi anterior septumu içeriyorsa); normal veya küçük SV kavite boyutu, diyastolik disfonksiyon kanıtı, tipik mitral kapak sistolik anterior hareketi ve istirahatte veya egzersizle dinamik SV çıkış obstrüksiyonu olması ile fizyolojik atlet kalbinden ayırt edilebilir.

KLİNİK YÖNETİM KILAVUZU

1. HKM'den şüphelenilen hastalarda, 12 derivasyonlu EKG çekilmeli, hem ekokardiyografi hem de kontrast KMR ile tanısal görüntüleme yapılmalıdır
2. SV duvar kalınlığı, SV çıkış gradyenti, mitral kapak yetersizliği, ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyum çapı, hacmi ve işlevi ve pulmoner arter basıncı değerlendirmek için ekokardiyografi ile seri görüntüleme yapılmalıdır.
3. Fizyolojik stres (egzersiz) ekokardiyografi, kararsız SV çıkış gradientini provoke etmek için tercih edilen yöntemdir, ancak optimal egzersiz yapamayan seçilmiş hastalarda sempatomimetik ilaç infüzyonu, valsalva manevrası veya amil nitrit inhalasyonu düşünülebilir.
4. KMR, kontrast ekokardiyografiyi (ICD'li hastalarda olduğu gibi) ile birlikte, özellikle bölgesel skarlı SV apikal anevrizmalarını belirlemek için yararlıdır.
5. KMR, cerrahi miyektominin preoperatif planlanmasında faydalıdır.
6. Yaklaşık her 3 ila 5 yılda bir kontrastlı KMR ile takip edilen seri görüntülemede, artan LGE (fibrozis), SV kalınlığındaki değişiklik veya azalan ejeksiyon fraksiyonu tanımlayabilir.

GENETİK TEST VE ANALİZ

Genetik testin aile taramasında ve HKM fenokopilerinin tanımlanmasında rolü vardır, ancak sarkomer mutasyonları ani ölümü, prognozu veya bireysel hastaların gelecekteki klinik seyrini öngörmez.

HKM, kontraktil fonksiyonda yer alan kardiyak sarkomerin proteinlerini kodlayan genlerdeki varyantlarla ilişkili değişken penetranslı Mendel otozomal dominant bir bozukluk olarak kalıtılabilir.

Monogenik sarkomer hipotezi, bu heterojen hastalığın tek bir klinik varlıkta birleştirilmesinden büyük ölçüde sorumlu olmuştur. HKM hastalarında, ticari olarak temin edilebilen genetik testlerin girişi ile 11 veya daha fazla gen tanımlandı (MYBPC3 ve MYH7, açık ara en yaygın olanı), ancak bugünlerde, bazıları "özel" (bireysel ailelere özgü) veya diğerleri orta yaşlı erişkinlerde nadir görülen patolojik varyantlar da dahil olmak üzere 2.000'den fazla varyant olası patojenik ve hastalığa neden olarak kabul edildi. Mutasyonel patojeniteyi değerlendirmenin önündeki engeller arasında, sağlıklı popülasyonlarda belirgin olan sarkomerik genlerin yarattığı arka plan "gürültüsünden" nadir varyantları güvenilir bir şekilde ayırt etme zorluğu yer alır.

Genetik testler, aile taramasında ve fenokopilerin tanımlanmasında önemli bir rol oynar ancak dikkatli bir yorum gerektirir. Bazı araştırmacılar sarkomer mutasyonları olan hastaların, bu tür mutasyonları olmayan hastalara göre daha fazla hastalık yüküne (KY dahil) sahip olduğunu bildirmiş olsa da, bu tür mutasyonların ve genetik etiyolojinin prognozu, gelecekteki klinik seyri veya sonucu (ani ölüm riski dahil) güvenilir bir şekilde tahmin etmediği ve bu nedenle bireysel hastalar için tedaviye rehberlik etmediği artık iyi bilinmektedir. Ayrıca, klinik olarak teşhis konmuş HKM hastalarının yalnızca küçük bir kısmında (yaklaşık %30), patojenik hastalığa neden olan mutasyonlara sahip genetik etiyoloji kanıtına sahiptir ve bu nedenle klinik HKM teşhisini karşılayan hastaların çoğunda sarkomer mutasyonu yoktur. Ayrıca, bu varyantlar çoğu hastada fenotipik ekspresyonun heterojenliğini, klinik veya morfolojik hastalık özelliklerinin çoğunu açıklamakta başarısız olur. Çoklu sarkomer mutasyonlarının olumsuz prognoz için güvenilir belirteçler olduğu kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, HKM'de rapor edilen birçok varyanttan birkaçının ikna edici nedensel rolleri veya gen-hastalık ilişkisi vardır.

Patojenite için varyant belirlemesi (yani, en yaygın olarak yanlış anlamlı mutasyonlar olarak) yalnızca olasılıksal olarak dikkate alınır. Bu nedenle, bağımsız genetik test laboratuvarları ve uzmanlar arasında farklılık gösteren çoklu ve büyük ölçüde çıkarımsal kriterlere dayanan, geniş çapta kabul görmüş kılavuzlar ve güçlü birlikte ayrıştırma verilerinin bulunmadığı durumlarda bazı evrelerde belirsizlik vardır. Şu anda, HKM'deki sarkomerik proteinlerle ilgili mekanik çalışmaların çoğu, fare modelleri veya hücre kültürü veya gen düzenleme girişimleri ile laboratuvar deneylerinde devam etmektedir.

Sarkomer mutasyonlarının bazı HKM ailelerinde SV hipertrofisi ile takip edildiği göz önüne alındığında, risk altındaki ve genellikle asemptomatik aile üyeleri için genetik test gelecek nesilde önemli bir rol oynamaktadır.

Özellikle genetik testlerle aile taramasıyla ilgili olarak, ilk varyant ataması üzerinde çalışılan ailelerin %5 ila %10'unda yanlış pozitif veya yanlış negatif test sonucunu gözlenebilir, bu da DNA varyantlarının yanlış sınıflandırılmasına ve genetik yanlış tanıya yol açabilir, yeni bilgiler test laboratuvarları ve kamuya açık veri tabanları için kullanılabilir hale geldikçe nihai olarak yeniden sınıflandırmayı gerektirir.

Tüm bu durumlar dikkate alındığında, bu panel, 2020 HKM-AHA/ACC kılavuzlarında bulunan ve bir HKM teşhisi olduğundan şüphelenilen (veya olan) hemen hemen tüm hastalarda veya aile üyelerinde genetik testi destekleyen tek tip ve katı Sınıf I tavsiyesi ile uyşmazlık içindedir.

Genetik testler ayrıca HKM fenotipi olmayan (yani, SV hipertrofisi) klinik olarak sessiz genetik olarak etkilenmiş aile üyelerini de tanımlar. “Gen pozitif – fenotip negatif” olarak bilinen bu klinik öncesi alt küme, hastalık aktarma kabiliyetine sahiptir ancak hem ihmal edilebilir advers olay oranları hem de yetişkinlik döneminde nispeten seyrek fenotipik dönüşüm ile ilişkilidir.

Ayrıca, geniş klinik HKM spektrumu içindeki gen taşıyıcılarının ve diğerlerinin öneminin ve varyantların sürekli değişen yorumlarının açıklığa kavuşturulmasında eğitimli genetik danışmanların rolünün altını çiziyoruz.

Önemli olarak, hedeflenen genetik test panelleri, klinik olarak HKM'yi taklit eden SV hipertrofisi ile ilişkili sarkomerik olmayan kardiyak, metabolik veya sistemik durumları tanımlayabilir (örneğin, LAMP-2 [Danon] kardiyomiyopati, PRKAG2, Fabry hastalığı, Noonan sendromu ve diğer RASopatiler ve transtiretin kardiyak amiloidoz gibi lizozomal depo hastalıkları).

Bu fenokopiler, doğal seyir ve tedavi stratejileri açısından sarkomerik HKM'den belirgin bir şekilde farklı olduğundan, ayırıcı tanı bu tür hastalarda genetik testler için anahtar bir rol oynar. Bununla birlikte, uzun süredir devam eden sistemik hipertansiyonu veya fizyolojik hipertrofisi ("atlet kalbi") olan hastalarda HKM'yi ayırt etmek için yapılan bu tür testler, düşük mutasyon verimi ile ilişkilendirilmiştir.

Preimplantasyon genetik tanı testi, bir ebeveyn etkilendiğinde fenotipik HKM bulaşmasını önlemek için potansiyel olarak etkili bir stratejidir. Bununla birlikte, implantasyon öncesi genetik tanı, HKM'de sınırlı deneyime sahip olan invaziv tüp bebek tedavisi gerektiren oldukça uzmanlaşmış ve maliyetli bir prosedürdür.

KLİNİK YÖNETİM KILAVUZU.

1. Tüm HKM hastaları ve aileleri, planlı gebe kalmadan önce de dahil olmak üzere hastalıkla ilgili sistematik genetik danışmanlık almalıdır.
2. Probandda patojenik (veya olası patojenik) bir varyant tanımlanmadıkça, ailelerde genetik testler yapılmamalıdır. Aile genotiplemesi, probandın bir mutasyonu veya önemi bilinmeyen varyantı olmadığında endike değildir.
3. Proband veya ailenin istekleri doğrultusunda, SV hipertrofisi olmayan yeni nesil çocuklara (veya diğer akrabalarda) kalıtımı belirlemek için genetik testler yapılabilir.
4. Genetik testler, HKM fenokopilerinin (örneğin, LAMP-2 [Danon], Fabry hastalığı, diğer depo hastalıkları ve kardiyak amiloidoz) ayırıcı tanısında özellikle bilgilendirici olabilir, ancak HKM'nin fizyolojik atlet kalbi ve sistemik hipertansiyona karşı ayırıcı tanısında verimi düşüktür.
5. Genetik testten geçen aileler, gelecekteki varyant geçiş olasılığının ilk olarak dikkate değer kalıtım modelini değiştirebileceği konusunda bilgilendirilmelidir.
6. Hastalara, mutasyon analizlerinin potansiyel olarak yaşam, sakatlık ve uzun süreli bakım sigortası için genetik ayrımcılık yaratabileceği konusunda uyarılmalıdır. Bununla birlikte, 2008 Genetik Bilgi Yasası, genotipe dayalı istihdam ve sağlık sigortasında ayrımcılığı yasaklamaktadır.
7. Şu anda, tek veya çoklu sarkomer mutasyonlarının HKM'nin gelecekteki klinik seyrini öngörmediği göz önüne alındığında, prognozu veya risk sınıflandırmasını değerlendirmek için rutin genetik testleri destekleyen hiçbir kanıt yoktur.

AİLELERDE HKM TARAMA

Tanısal görüntüleme, aile üyelerini HKM fenotipleri için taramak için tercih edilen strateji genellikle 12 yaşında başlar ve 18 - 21 yaşına kadar uzanır. Bundan sonra, genetik test ile karar olmadığında, görüntüleme yaklaşık 5 yıllık aralıklarla tekrarlanabilir.

Birinci derece ve diğer yakın aile akrabalarında HKM taraması yapılması önerilen bir stratejidir. Tercih edilen başlangıç yaklaşımı, başka türlü açıklanamayan SVH'yi hastalık fenotipi tanımlamak için ekokardiyogram ve KMR (ve EKG) ile noninvaziv görüntülemeye dayanır. Belirgin şekilde anormal 12 derivasyonlu EKG paternleri (ST-T anormallikleri, artan voltajlar, derin Q dalgaları veya pre eksitasyon), bazen SVH görüntüleme ortaya çıkmadan önce bile aile üyelerinde HKM şüphesini artırabilir.

HKM fenotipine ve advers olaylara ilişkin kanıtlar nadiren ergenlikten önce ortaya çıktığından, rutin ekokardiyografik taramanın genç akrabalarda yaklaşık 12 yaşına kadar başlatılmaması, ancak erken ergenlik veya belirli klinik durumlar (örn., kötü huylu aile öyküsü, SV çıkış yolu obstrüksiyonu, semptom başlangıcı), küçük çocuklar için yoğun spor programlarında sistematik eğitim düşünüldüğünde potansiyel olarak daha erken başlatılması standart bir öneri olmuştur. HKM fenotipine dönüşüm genellikle 12 derivasyonlu EKG anormallikleri ile tahmin edilebilir.

Bebekler de dahil olmak üzere çok erken yaşlarda (<10-12 yaş) tarama ile HKM'yi tanımlamaya yönelik pediatrik

kardiyolojiye son zamanlarda bazı ilgiler olmuştur. Bununla birlikte, bu yaş grubunda SV hipertrofisinin tanımlanma sıklığı da dahil olmak üzere, böyle bir strateji için birkaç önemli sorun vardır. Ayrıca, erken tarama ile ani ölüm olayları teorik olarak önlenebilirken, bu tür olaylar 12 yaşın altında son derece nadirdir ve çok genç hastalarda profilaktik defibrilatörleri teşvik edebilir. Ayrıca, ergenlik öncesi çocukların rutin ekokardiyografik taraması, hızlı büyüme dönemlerinde vücut boyutuna göre SV duvar kalınlıklarının yorumlanmasıyla ilgili tanısal belirsizlik yaratabilir. HKM fenotipinin (yani, SVH) belirlenmesindeki belirsizlik, yanlış pozitif tanı veya spordan çekilme gibi potansiyel olarak gereksiz öneriler riskini artırır. HKM olaylarının nadirliği ve yaşamın ilk on yılında (ICD'ler gibi) büyük profilaktik terapötik müdahaleler için sınırlı gerekçe göz önüne alındığında, çok küçük çocukların rutin olarak taranması, diğer taraftan sağlıklı hastalar için gereksiz endişe (ve maliyet) yaratabilir.

HKM fenotipi, ergenlikten genç yetişkinliğe ve hatta orta yaşa kadar görünümde gecikme ile değişken penetrasyon gösterebilir. Bu tanıma, tanısal görüntülemenin yetişkin aile üyelerine 5 yıllık aralıklarla, özellikle de 12 derivasyonlu EKG anormallikleri belirgin olduğunda ve genetik testlerin bilgilendirici olmadığı durumlarda genişletilmesini haklı çıkarabilir. Klinik uygulamada sarkomer mutasyonları olmayan yaygın, görünüşte ailesel olmayan (Mendel olmayan) sporadik bir HKM formu ile karşılaşılabilir.

KLİNİK YÖNETİM KILAVUZU.

1. Birinci derece ve diğer yakın akrabalar için, HKM fenotiplerinin (yani, SVH) kalıtımını değerlendirmek için ilk olarak güncel görüntüleme (ekokardiyografi ve KMR) ile gerçekleştirilen klinik HKM aile taraması önerilir.
2. Genetik testler, hastalığa neden olan mutasyonların düşük verimi ve patojenite ile ilgili sık belirsizliği göz önüne alındığında, aile üyelerinin tanısal taraması için tercih edilen başlangıç stratejisi olarak kabul edilmez.
3. Proband veya ailenin istekleri doğrultusunda, sarkomer gen taşıyıcılarını belirlemek için SVH'siz yeni nesil çocuklarda (veya diğer akrabalarda) kademeli genetik testler yapılabilir.
4. İstisnai durumlar dışında, aile bireylerinin taranması yaklaşık 12 yaşında başlar, tam büyüme ve olgunlaşmanın sağlandığı 18-21 yaşına kadar 12-36 aylık aralıklarla devam eder; Tarama, özellikle 12 derivasyonlu EKG anormal ise, doktorun takdirine bağlı olarak görüntüleme ile her 5 yılda bir yetişkinliğe kadar makul bir şekilde uzatılabilir.

EGZERSİZ, FİZİKSEL AKTİVİTE VE SPORCULAR

HKM, genç yarışmacı atletlerde ani ölümün önemli bir nedenidir, çünkü yoğun spor katılımı aritmik riski artırabilir ve atletizm sahasında katastrofik olaylarını önlemek için tedbirli şekilde sporcunun oyundan çekilmesi düşünülmelidir.

DEMOGRAFİK VE ANİ ÖLÜM

HKM sıklıkla genç asemptomatik öğrenci-sporcularda travma ile ilişkili olmayan ani ölümlerden sorumludur ve katastrofik olaylarının yaklaşık üçte birini (ABD kayıt verilerinde), ağırlıklı olarak basketbol ve futbolda oluşturmaktadır. Geri kalanlar, yanlış sinüs kaynaklı koroner anomaliler, miyokardit ve aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati (İtalya'dan gelen raporlarda yaygın) dahil olmak üzere, ağırlıklı olarak konjenital veya genetik çeşitli diğer kalp hastalıkları sorumludur. Bu tür olayların küçük bir kısmı, bazıları teşhis edilmemiş iyon kanalopatilerini temsil edebilen, normal olarak yapılandırılmış kalplerle ilişkilidir. HKM hastalarındaki birçok ani ölümün (yaklaşık %60), sedanter koşullar altında veya yalnızca hafif veya rutin fiziksel aktivite ile meydana geldiği ve yalnızca sporcularda olmadığı da bilinmelidir.

HKM'li şüpheli bireylerde, özellikle >1 majör ani ölüm risk belirteci, SV çıkış obstrüksiyonu veya açıklanamayan senkop gibi önceki semptomları olan kişilerde yoğun yarışmacı sporlarına katılımı kardiyak arrest için tetikleyici olarak bildiren ilgili veriler ve fikir birliği belgeleri vardır.

UYGUNLUK VE DİSKALİFİYE

Yoğun rekabetçi spor yaşam tarzıyla uğraşan HKM'li hastaların maruz kaldığı risk düzeyini her bir sporcu için kesin olarak sınıflandırmak son derece zor olduğundan, uygunluk/diskalifiye kararları karmaşık olabilir ve kaçınılmaz olarak bazı düşük riskli bireylerin rekabetçi sporların özelliklerinden elenmesine neden olur.

Bu panel, atletik arenada ani ölüm riskini azaltmak için HKM'li çoğu sporcunun yoğun rekabet gerektiren sporlardan diskalifiye edilmesine yönelik tedbirli tavsiyeyi desteklemeye devam ediyor. Ayrıca HKM nedeniyle diskalifiye sporcuların, birincil önleme amaçlı ICD adayı olarak yüksek ani ölüm riski ile birlikte risk belirteçleri değerlendirilmelidir.

Tartışmalı olmakla birlikte, bazı klinisyenler, yüksek uygun ve uygunsuz şok oranlarına rağmen, implante edilmiş defibrilatörleri olan (HKM'li olanlar dahil) yüksek riskli hastalar için yoğun rekabetçi sporlara katılmayı tercih etmektedirler.

Son olarak, şu anda, orta şiddette düzenli eğlence amaçlı ve rekabetçi olmayan aerobik tipi fiziksel egzersize katılımın aritmik riski yükselttiğine veya HKM'de hastalık ilerlemesini desteklediğine dair ikna edici bir kanıt yoktur.

KLİNİK YÖNETİM KILAVUZU

1. Konferanslar ve AHA/ACC uzlaşı kılavuzları, HKM genellikle atletik alanda ani ölüm riskini azaltmak amacıyla çoğu rekabet sporlarında diskalifiye edici koşul olarak kabul edilir.
2. HKM hastaları, kalp hızında ani artış veya SV çıkış obstrüksiyonunda gelişme/artış veya izometrik ağırlık antrenmanı ile ilişkili hızlandırılmış koşu (sprint) içeren spor aktivitelerinden sakınmalıdır.
3. Kısıtlayıcı ve katılımcıların bağımsız olarak sonlandırmasının zor olduğu atletik durumlar önerilmez.
4. Rapor edilen yüksek şok oranları göz önüne alındığında, risk altındaki HKM hastalarının rekabetçi sporlara katılımına

izin verme stratejisi olarak birincil önleme ICD implantları önerilmez.

5. Sağlıklı yaşam tarzları geliştirmenin bir parçası olarak kardiyorespiratuar zindeliği iyileştirmek için orta düzeyde rekabetçi olmayan aerobik egzersiz programları kabul edilebilir.

SONUÇLAR VE PERSPEKTİFLER

Son 50 yılda, HKM'de multidisipliner görüntüleme gelişti ve yüksek düzeyde tanısal gelişmişlik elde etti. Ekokardiyografi ile birlikte kullanılan KMR, son on yılda bu ilerlemenin önemli bir parçası olmuştur ve HKM klinik ortamında, yani ilk kapsamlı hasta değerlendirmesi sırasında ve daha sonra bireysel klinik koşullara göre yaklaşık her 3 ila 5 yılda bir olmak üzere, kullanımı hak etmektedir. KMR'nin gücü, güvenilir HKM teşhisini ve ayrıca kapsamlı LGE aracılığıyla risk sınıflandırmasını destekleyen yüksek çözünürlüklü ve tomografik görüntüleme kabiliyetinde yatmaktadır.

Kademeli aile taraması sırasında HKM fenotipinin tanımlanması, başlangıçta ekokardiyografi veya KMR görüntülemeye dayanır, ancak klinik öncesi fenotip-negatif akrabaların etkilenen durumunu daha kesin olarak belirlemek için genetik testlerle desteklenebilir.

Bununla birlikte, çok genç (<10-12 yaş) aile üyelerinde rutin tanısal ekokardiyografik görüntüleme, belirsizlik veya yanlış pozitif tanılara sebep olabilir.

HKM'nin genetiği, heterojenlik, eksik penetrasyon, değişken ekspresyon ve fenokopiler ve ayrıca testlerle patojeniteyi güvenilir bir şekilde belirlemedeki zorluk nedeniyle karmaşıktır. Ayrıca, giderek artan bir şekilde, HKM için 30 yıllık tek gen (monojenik) nedensellik hipotezinin şu anda sağlam kanıtlardan yoksun olduğu açıktır, örneğin, klinik olarak teşhis konmuş hastaların sadece küçük bir kısmında (yani %30) sağlam bir genetik etiyoloji tanımlanabilir. Alternatif olarak, HKM'nin oluşumunun çok faktörlü olması ve genetik olmayan veya çevresel faktörleri içermesi mümkündür.