

NOVA KLASIFIKACIJA KARDIOMIOPATIJA

NEW CLASSIFICATION OF THE CARDIOMYOPATHIES

Fahir BARAKOVIĆ, Zumreta KUŠLJUGIĆ, Elmir JAHIC, Mugdim BAJRIĆ,
Elnur SMAJIĆ, Esed OMERKIĆ¹

Klinika za interne bolesti, Odjeljenje kardiologije,
Univerzitetski klinički centar Tuzla, 75000 Tuzla,

¹Dispanzer Hitne medicinske pomoći, Dom zdravlja Živinice 75270 Živinice,
Bosna i Hercegovina

APSTRAKT

U posljednje tri decenije, mišićne bolesti srca bile su klasifikovane u primarne ili idiopatske bolesti miokarda (kardiomiopatije) i sekundarna oboljenja koja imaju slično morfološko ispoljavanje ali koje su uzrokovane sa poznatom patologijom kao što su koronarna arterijska bolest i infiltracije miokarda (specifične bolesti srčanog mišića). U ovom dokumentu, Radna grupa za bolesti miokarda i perikarda Evropskog udruženja kardiologa daje novu klasifikaciju kardiomiopatija. Kardiomiopatije se po novom definišu kao oboljenje miokarda u kojim je srčani mišić strukturalno i funkcionalno promijenjen, u odsustvu koronarne arterijske bolesti, hipertenzije, valvularnih bolesti i kongenitalnih srčanih bolesti koji su dovoljni da uzrokuju nastanak poremećaja miokarda. Kardiomiopatije su grupisane u specifičnu morfologiju i funkcionalni fenotip. Svaki fenotip je subklasifikovan u familijarni ili nefamilijarni oblik. Cilj ovog rada je upoznavanje ljekara sa novom klasifikacijom kardiomiopatija koja će im pomoći u praktičnom radu da razlikuju genetske kardiomiopatije od specifičnih bolesti srčanog mišića.

Ključne riječi: Kardiomiopatija, klasifikacija, praktična primjena

ABSTRACT

For more than three decades, heart muscle diseases have been classified into primary or idiopathic myocardial diseases (cardiomyopathies) and secondary disorders that have similar morphological appearances, but which are caused by an identifiable pathology such as coronary artery disease or myocardial infiltration (specific heart muscle diseases). In this document, The European Society of Cardiology Working group on Myocardial and Pericardial Diseases presents an update of the existing classification scheme. In this statement define a cardiomyopathies as myocardial disorder in which the heart muscle is structurally and functionally abnormal, in the absence of coronary artery disease, hypertension, valvular disease and congenital heart disease sufficient to cause the observed myocardial abnormality. Cardiomyopathies are grouped into specific morphological and functional phenotypes; each phenotype is then subclassified into familial and non-familial forms. The aim is to help clinicians look beyond generic diagnostic labels in order reach more specific diagnoses heart muscle diseases.

Key words: Cardiomyopathy, classification, position statement

UVOD

Klasifikacioni sistemi se u biologiji rade da pomognu sistematsko razmatranje i razumijevanje proučavanih oblasti uz direktno pravljenje logičnih grupa i hijerarhije. U kliničkoj medicini je stan-

dardizovana nomenklatura bolesti grupisana na osnovu morfološkog ispoljavanja ili određenog biohemijskog i genetskog poremećaja.

Prvi klasifikacioni sistem kardiomiopatija u osnovi je imao poznavanje uzroka i patofiziologije različitih tipova kardiomiopatija. Primarne kardiomiopa-

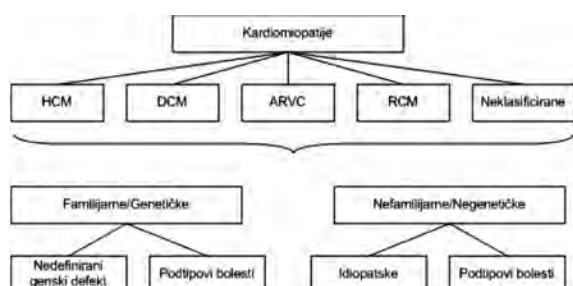
tije su definisane kao primarno oboljenje miokarda nepoznata uzroka; mišićna oboljenja srca poznate etiologije ili ako su udružena sa sistemskim oboljenjima su klasifikovana kao sekundarna ili specifična mišićna oboljenja srca.

Ekspertni tim Američkog udruženja za srce je predložio novu šemu u kojoj se termin primarni koristi za oboljenja u kojih je srce jedino ili predominantno zahvaćen organ i sekundarni za oboljenje u kojem je miokard oštećen u sklopu sistemskog oboljenja^{1,2}.

Kako su mnoge kardiomiopatije uzrokovane sa mutacijom gena koji daju šifru za različite srčane proteine alternativni prilaz je reklasifikacija kardiomiopatija prema uzrocima genetskog defekta³.

U kliničkoj praksi dijagnostički tretman rijetko počinje sa identifikacijom osnovne genetske mutacije, već se dijagnoza zasniva na simptomima i znacima oboljenja ili poremećenim skrining testovima. Kada je poznato stanje genetskog defekta u porodici, identifikacija klinički relevantne bolesti u grešci gena zahtijeva dokazivanje morfološkog fenotipa. Klinički orijentisan klasifikacioni sistem i srčana mišićna oboljenja grupisana prema ventrikularnoj morfologiji i funkciji su korisne metode za dijagnostiku i snalaženje sa pacijentima i porodicama sa srčanim mišićnim oboljenjima.

Kardiomiopatije se po novom definišu kao oboljenje miokarda u kojim je srčani mišić strukturalno i funkcionalno promijenjen, u odsustvu koronarne arterijske bolesti, hipertenzije, valvularnih bolesti i kongenitalnih srčanih bolesti koji su dovoljni da uzrokuju nastanak poremećaja miokarda. Kardiomiopatije su grupisane u specifičnu morfologiju i funkcionalni fenotip. Svaki fenotip je subklasifikovan u familijarni ili nefamilijarni oblik (slika 1)¹.



Slika 1. Šematski prikaz nove klasifikacije kardiomiopatija

Figure 1. Summary of proposed classification of the cardiomyopathies

Legenda: HCM, hipertrofična kardiomiopatija; DCM, dilatativna kardiomiopatija; ARVC, aritmogena kardiomiopatija desnog ventrikula; RCM, restriktivna kardiomiopatija

Na familijarni oblik upućuje više od jednog slučaja oboljenja članova porodice ili istog fenotipa čiji je uzrok neka genetska mutacija natečena ili sistemski oboljenje koji su uticali na klinički fenotip pored genetskog polimorfizma. Više familijarnih kardiomiopatija su monogenetska oboljenja (genski defekt je dovoljan sam uzrokovati osobinu). Monogenetska kardiomiopatija može biti sporadična kada je uzrokovana mutacijom "de novo". Ima individualno ispoljavanje, u početku bez familijarnog ispoljavanja (na embrionalnom nivou jednog roditelja). U ovom klasifikacionom sistemu pacijenti sa identifikovanom "de novo" mutacijom se svrstavaju u familijarni oblik jer se njihovo oboljenje prenosi na njihovo potomstvo.

Nefamilijarne kardiomiopatije se klinički definišu da pored prisutne kardiomiopatije u anamnezi pacijenta postoji odsustvo bolesti u drugih članova porodice. Podijeljeni su u idiopatske (nije identifikovan uzrok) i stečene kardiomiopatije u kojih je ispoljeno oboljenje u obliku ventrikularne disfunkcije prije nego samo oboljenje. Nova klasifikacija odstupa od klasifikacije Svjetske zdravstvene organizacije iz 1995. godine jer isključuje sekundarnu lijevoventrikularnu disfunkciju zbog okluzije-oboljenja koronarnih arterija, hipertenzije, valvularne bolesti i kongenitalnih bolesti srca. (dijagnoza i tretman ovih oboljenja podrazumijeva kliničke ishode potpuno različite od onih koje susrećemo u kardiomiopatijama).

Jonske kanalaopatije se mogu uvrstiti u podtip oboljenja sa dilatativnom kardiomiopatijom, oboljenjima provođenja i aritmijama. Nemaju dovoljno argumenata za redizajniranje jonskih kanalaopatija u zasebne kardiomiopatije¹.

Klasifikacioni sistem kardiomiopatija uključuje većinu principa koji su važni u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Podjela kardiomiopatija u familijarne i nefamilijarne je urađena preko genetičkih bolesti koje su uzrok srčanih mišićnih disfunkcija i predstavlja osnovu za naredna logična istraživanja. U sljedećim izvještajima će uslijediti i vodič za dijagnostiku jer ovaj klasifikacioni sistem to ne obezbjeđuje.

U novom klasifikacionom sistemu predložen je koncept dijagnoze u čijem je fokusu morfologija i funkcija srca. Ovo je jednostavno ali radikalno napuštanje razlika između primarnih kardiomiopatija i specifičnih mišićnih oboljenja srca (sa izuzetkom hipertenzije, koronarne arterijske bolesti, valvularne bolesti i urođenih srčanih anomalija).

Cilj je da se unaprijedi razumijevanje širokog spektra bolesti koje mogu uzrokovati kardiomiopatije u svakodnevnom kliničkom radu¹.

HIPERTROFIČNE KARDIOMIOPATIJE

Po novoj klasifikaciji hipertrofična kardiomiopatija se definiše kao postojeće zadebljanje zida ventrikula ili povećanje mase u odsustvu težih oboljenja i stanja koje je mogu izazvati (hipertenzije, valvularne bolesti) (tabela 1). Prevalenca hipertrofičnih kardiomiopatija nije dovoljno ispitana ali se pretpostavlja da u opštoj populaciji iznosi 1:500^{1,9}.

Tabela 1. Primjer razlikovanja bolesti koje uzrokuju hipertrofične kardiomiopatije

Table 1. Examples of different disease that cause hypertrophic cardiomyopathy

Hipertrofična kardiomiopatija
Familijarne, nepoznati geni
Mutacije proteina sarkomere
Beta miozin teških lanaca
srčani miozin koji gradi protein C
Srčani troponin I
Troponin T
Alfa tropomiozin
Esencijalni miozin lakih lanaca
Regulatorni miozin lakih lanaca
Srčani aktin
Alfa miozin teških lanaca
Titin
Troponin C
Mišićni LIM protein
Bolest uskladištenja glikogena (npr. Pompe, PRKAG2, Forbes, Danon)
Lisosomalna bolest uskladištenja (npr. Anderson-Fabry, Hurlers)
Oboljenja masti i metabolizma
Nedostatak karnitina
Nedostatak kinaze B fosforilaze
Mitohondrijalne citopatije
Sindromi hipertrofičnih kardiomiopatija
Noonan-ov sindrom
LEOPARD-ov sindrom
Friedreich-ova ataksija
Beckwith-Wiedemann-ov sindrom
Swyer-ov sindrom
Drugi
Pokretač fosfolambana
Familijarni amiloid
Nefamilijarne
Debljina
Djeca dijabetičnih majki
Trenirani sportisti
Amiloid (AL/prealbumin)

DILATATIVNE KARDIOMIOPATIJE

Dilatativne kardiomiopatije se definišu kao prisustvo dilatacije lijevog ventrikula i sistolna disfunkcija u odsustvu težih oboljenja (hipertenzije, valvularnih bolesti) ili koronarne arterijske bolesti u tom stepenu da izazove sistolnu disfunkciju.

Tabela 2. Primjer razlikovanja bolesti koje uzrokuju dilatativne kardiomiopatije

Table 2. Examples of different disease that cause dilated cardiomyopathy

Dilatativne kardiomiopatije
Familijarne, nepoznati geni
Mutacije proteina sarkomere
Beta miozin teških lanaca
Srčani miozin koji gradi protein C
Srčani troponin I
Troponin T
Alfa tropomiozin
Esencijalni miozin lakih lanaca
Regulatorni miozin lakih lanaca
Srčani aktin
Alfa miozin teških lanaca
Titin
Troponin C
Mišićni LIM protein
Z-obruč
Mišićni LIM protein
TCAP
Citoskeletni geni
Distrofin
Desmin
Metavinkulin
Sarkoglikan kompleks
CRYAB
Epikardin
Nuklearna membrana
Lamin A/C
Emerin
Blage dilatativne kardiomiopatije
Mutacije umetnutog proteina diska
Plakoglobin
Desmoplakin
Plakofilin 2
Desmoglein 2
Desmocolin 2
Mitohondrijalne citopatije
Nefamilijarne
Miokarditis (infektivni/toksični/imuni)
Kawasaki-eva bolest
Eozinofilija (Churg Strauss sindroma)
Istrajni virusi
Lijekovi
Trudnoća
Endokrine bolesti
Dijetetski poremećaji-tiamin, karnitin, selenijum, hipofosfatemija, hipokalcemija
Alkohol
Tahikardiomiopatije

Dilatacija i disfunkcija desnog ventrikula može biti prisutna ali nije potrebna za dijagnozu dilatativne kardiomiopatije¹.

Prevalenca dilatativnih kardiomiopatija u opštoj populaciji je nepoznata ali prema izvještajima jasno varira sa godinama i geografskim područjem. Najmanje 25% pacijenata u zapadnoj populaciji imaju pokazatelje za familijarnu bolest sa predominacijom autosomnog dominantnog nasljeđivanja^{4,5,6} (Tabela 2).

RESTRIKTIVNE KARDIOMIOPATIJJE

U ovoj klasifikaciji restriktivne kardiomiopatije se definišu kao smanjenje funkcije ventrikula u prisustvu normalnog ili smanjenog dijastoličnog volumena (jednog ili oba ventrikula), normalnog ili smanjenog sistolnog volumena i normalne debljine zida ventrikula. Fiziologija restrikcije lijevog ventrikula se karakteriše načinom punjenja u kojem povećana ukočenost miokarda uzrokuje naglo povišenje ventrikularnog pritiska uz malo povećanje volumena. Fiziologiju događanja u restriktivnim kardiomiopatijama je teško definisati zbog široke palete različitih patologija (Tabela 3). Tačna prevalenca restriktivnih kategorija je nepoznata ali je moguće da ih ima najmanje¹.

Tabela 3. Primjer razlikovanja bolesti koje uzrokuju restriktivne kardiomiopatije

Table 3. Examples of different disease that cause restrictive cardiomyopathy

Restriktivne kardiomiopatije
Familijarne, nepoznati geni
Mutacije proteina sarkomere
Troponin I (RCM+/- HCM)
Esencijalni miozin lakih lanaca
Familijarna amiloidoza
Transtiretin (RCM+ neuropatija)
Apolipoprotein (RCM+nefropatija)
Desminopatija
Pseudoksantoma elastikum
Hemohromatoza
Anderson-Febrigeova bolest
Bolest taloženja glikogena
Nefamilijarne
Amiloid (AL/prealbumin)
Sklerodermija
Endomiokardijalna fibroza
Hipereozinofilni sindrom
Idiopatski
Hromozomski uzroci
Lijekovi (serotonin, metisergide, ergotamine, agensi merkuriala, busulfan)
Karcinoidna srčana bolest
Metastatski kanceri
Radijacija
Lijekovi (antraciklini)

ARITMOGENA KARDIOMIOPATIJA DESNOG VENTRIKULA

Aritmogen kardiomiopatija desnog ventrikula se histološki definiše sa prisustvom progresivne zamjene miokarda desnog ventrikula sa masnim i fibroznim tkivom često ograničeno kao "trougaona displazija" uključujući ulazni i izlazni tok te apeks desnog ventrikula. Iako patološki poremećaji rezultiraju funkcionalnim i morfološkim promjenama desnog ventrikula oni takođe mogu dati promjene na lijevom ventrikulu izazivajući fenotipski dilatativnu kardiomiopatiju ali mogu biti i bez klinički detektabilnih strukturnih promjena u oba ventrikula. Prisutna je disfunkcija (globalna ili regionalna) desnog ventrikula sa ili bez bolesti lijevog ventrikula, histološke promjene za bolest i/ili elektrokardiografski poremećaji u saglasnosti sa opisanim kriterijumima⁷ (Tabela 4). Često uzrokuje iznenadnu smrt mladih ljudi u nekim područjima Evrope. Procijenjena prevalenca je 1:5000¹.

Tabela 4. Primjer razlikovanja bolesti koje uzrokuju aritmogenu kardiomiopatiju desnog ventrikula

Table 4. Examples of different disease that cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Aritmogen kardiomiopatija desnog ventrikula
Familijarne, nepoznati geni
Mutacije umetnutog proteina diska
Plakoglobin
Desmoplakin
Plakophilin 2
Desmoglein 2
Desmocollin 2
Srčani ryanodine receptor (RyR2)
Transformirani faktor rasta- beta 3 (TGF beta 3)
Nefamilijarne
Inflamacije ?

NEKLASIFIKOVANE KARDIOMIOPATIJJE NEKOMPAKTAN LIJEVI VENTRIKUL

Nekompaktan lijevi ventrikul karakterišu istaknute trabekule lijevog ventrikula i duboka intertrabekularna udubljenja⁸. Zid miokarda je često zadebljan sa tankim, kompaktnim epikardnim i zadebljanim endokardnim slojem. U nekim pacijenata nekompaktna kardiomiopatija lijevog ventrikula je udružena sa dilatacijom lijevog ventrikula i sistolnom disfunkcijom koji mogu biti privremeni u neonatusa. Nekompaktan lijevi ventrikul dolazi izolovan ili zajedno sa urođenim srčanim oboljenjima kao što su Ebstein-ova

anomalija, cijanotične bolesti srca i nekim neuromuskularnim bolestima. Prevalenca u populaciji izolovanog nekompaktnog lijevog ventrikula je nepoznata ali je do sada registrovano u 0,014% urađenih ehokardiografija¹.

TAKOTSUBO KARDIOMIOPATIJA

Prolazno apikalno baloniranje lijevog ventrikula ili takotsubo kardiomiopatija se karakteriše sa prolaznom regionalnom sistolnom disfunkcijom koja zahvata apeks lijevog ventrikula i/ili srednji dio ventrikula u odsustvu opstruktivne koronarne bolesti na koronarografiji. U pacijenata je prisutan iznenadni početak bola koji sliči anginoznom bolu u grudnom košu. Na elektrokardiogramu su prisutne difuzne T val inverzije kojim ponekad prethode ST elevacije segmenta uz blago povećanje srčanih encima. Prvi put je opisana u Japanu ali postoje podaci da se bolest javlja i u bijeloj rasi Evrope i Sjeverne Amerike. Najčešće se javlja u žena poslije menopauze. Simptomima često prethodi emociionalni ili fizički stres. Koncentracija norepinefrina je prolazno povišena u više pacijenata. Funkcija lijevog ventrikula se normalizira za sedam dana. Čest je recidiv bolesti. Slične reverzibilne miokardne disfunkcije se događaju u pacijenata sa intrakranijalnim hemoragijama i drugim akutnim cerebralnim incidentima (neurogena ošamućenost miokarda)¹.

Na tabeli 5 je prikazan primjer razlikovanja bolesti koje uzrokuju neklasifikovane kardiomiopatije.

Tabela 5. Primjer razlikovanja bolesti koje uzrokuju neklasifikovanih kardiomiopatija

Table 5. Examples of different disease that unclassified cardiomyopathies

Neklasifikovane kardiomiopatije
Familijarne
Nekompaktan lijevi ventrikul
Barth-ov sindrom
Lamin A/C
ZASP
Alfa distrobrevin
Nefamilijarne
Tako Tsubo kardiomiopatija

OGRANIČENJE

Zbog kompleksnosti fenotipskih ispoljavanja bolesti ova klasifikacija kardiomiopatija nije u potpunosti adekvatna. Nalazimo slučajeve razli-

čitih kardiomiopatija koje su uzrokovane istim genetskim mutacijama; mnogo različitih mutacija uzrokuje istu kardimiopatiju koja u produženom toku evoluirala iz jedne u drugu fenotipsku ispoljenu bolest. Predložena klasifikacija je neadekvatna za "miješane fenotipove", naprimjer u pacijenata sa dilatiranom šupljinom i hipertrofijom zidova ventrikula. Podjela na subtipove je teško primjenjiva u kliničkoj praksi, pa se pokušalo kroz prilagođenu definiciju kardiomiopatija omogućiti razumijevanje o mogućim poremećajima u pacijenata (i familijama) sa mišićnim bolestima srca¹. Sljedeća revizija će vjerovatno dati podatke koji će riješiti preostale nedoumice.

ZAKLJUČAK

Predložena je nova klasifikacija kardiomiopatija koje je dizajnirana da pojednostavi rutinski klinički rad. Razlikuje se u nekoliko stavova od klasifikacije kardiomiopatija koju je predložila 1995. godine Svjetska zdravstvena organizacija. Klasifikacija je napisana u saradnji sa Ekspertnom grupom Američkog udruženja za srce. Karakteristične izmjene obuhvataju sljedeće:

- klasifikacija je bazirana na grupama specifičnih morfoloških i funkcionalnih fenotipova (ranije su korišteni patofiziološki mehanizmi, koji su više bili za potrebe istraživanja nego za svakodnevni rad).
- Unapređuje podklasifikacije u familijarnim i nefamilijarnim kardiomiopatijama i daje orijentaciju za potrebne dijagnostičke testove (traganje za specifičnim mutacijama).
- Napuštena je razlika između primarnih i sekundarnih kardiomiopatija.
- Predominantno, dijagnostika je usmjerena prema pozitivnom, logičnom traganju za dijagnostičkim pokazateljima.

Cilj ovog prijedloga je pomoć kliničarima u daljoj genetičkoj dijagnostičkoj obradi u svrhu postavljanja što specifičnije dijagnoze kardiomiopatija, koje se mogu koristiti za kliničku obradu pacijenata i njihovih familija^{1,9}.

LITERATURA

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charon P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L,

- Pankuweit S, rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur heart J* 2008; 29: 270-276.
2. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnet D, Moss AJ, Seidman C, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 2006; 113: 1807-1816.
 3. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur Heart J* 2004; 25: 1772-1775.
 4. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 969-981.
 5. Dec GM, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331: 1564-1575.
 6. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, Tesson F, Richter A, Wilke A, Komajda M. Guidelines for The Study of Familial Dilated Cardiomyopathies. Collaborative research Group of The European Human and Capital Mobility Project on familial Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1999; 20: 93-102.
 7. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 71: 215-218.
 8. Jenni R, Oechslin EN, van der Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. *Heart* 2007; 93: 11-15.
 9. Baraković F, Kušljugić Z, Mašić I. Mutacije gena u primarnim kardiomiopatijama. *MEDARH* 2007; 61(2, supl.1): 18-22.

Rad primljen: 12. 04. 2008.

Rad prihvaćen: 16. 5. 2008.