



# A dilatatív cardiomyopathia és a hipokinetikus nem dilatatív cardiomyopathia új definíciója. Az ESC Szívizom- és Pericardium Betegségek Munkacsoport állásfoglalása

Sepp Róbert

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

Levelezési cím: Dr. Sepp Róbert, 6725 Szeged, Semmelweis u 8., e-mail: sepprobert@gmail.com

Az Európai Kardiológus Társaság Szívizom- és Pericardium Betegségek Munkacsoportja a dilatatív cardiomyopathia (DCM) revidált definíciójára tett javaslatot a közelmúltban. Az új állásfoglalás a kórképet egy betegségspektrumként határozza meg, amely a tünetmentes állapottól a DCM típusos megjelenéséig tartó fázist öleli át. A betegség klinikai fázisába a típusos DCM-et, illetve a hipokinetikus nem dilatált cardiomyopathiát (HNDC) sorolja, míg a preklinikai fázisában izolált balkamra-dilatáció, illetve aritmiás CMP lehet jelen.

Az állásfoglalás célja, hogy segítse a DCM-es betegek családtagjaiban észlelt, a betegség potenciális korai manifesztációjának tartható heterogén klinikai megjelenés egységes megítélését, amely korai diagnózishoz és preventív kezelés elindításához vezethet.

**Kulcsszavak:** dilatatív cardiomyopathia, hipokinetikus nondilatatív cardiomyopathia, genetika

## **Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the esc working group on myocardial and pericardial diseases**

In this paper the Working Group on Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology proposes a revised definition of dilated cardiomyopathy (DCM) in an attempt to bridge the gap between our recent understanding of the disease spectrum and its clinical presentation in relatives, which is key for early diagnosis and the institution of potential preventative measures. They also provide practical hints to identify subsets of the DCM syndrome where aetiology directed management has great clinical relevance.

**Keywords:** dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, genetics

A dilatatív cardiomyopathia (DCM) a bal vagy mindkét kamra tágulatával és csökkent szisztolés funkciójával jellemzett szívizombetegség, amelynek hátterében szekunder ok, mint koronáriabetegség, billentyűbetegség vagy perikardiális betegség kizárható (1). A DCM pontos prevalenciája az átlagpopulációban nem ismert. Az esetek legalább 25%-ában családi halmozódás mutatható ki, jórészt autoszomális domináns öröklésmennel. Utóbbi eseteket cytoskeletalis, szarkomer/Z-sáv, nukleáris membrán vagy interkalaris diszkuszt kódoló gének mutációi okozzák, közülük a titin gén érintettsége a leggyakoribb (2). Az X-kromoszómához kötött formákat a dystrophin gén mutációi okozzák, a *Becker*/

*Duchenne*-izomdisztrófia klinikai spektrumában jelennek meg. DCM-et mitokondriális és örökletes metabolikus betegségek is létrehozhatnak (pl. haemochromatosis). A DCM nem genetikai okai közül a toxikus eredet (pl. alkohol), illetve kardiotoxikus citosztatikumok következtében kialakult DCM emelhető ki. A DCM myocarditis késői fázisaként is kialakulhat (3). A külön entitásként szerepelő peripartum cardiomyopathia (PPCM) ritka, de potenciálisan életet veszélyeztető kórkép, amelyet a terhesség végén vagy a szülést követő hónapokban kialakuló, ismeretlen eredetű szisztolés diszfunkció jellemez (4). A DCM legfontosabb etiológiai tényezőit az 1. táblázat foglalja össze.

**1. TÁBLÁZAT. A dilatatív cardiomyopathia etiológiai tényezői**

<b>1. Genetikai tényezők</b>	
1.1 Főbb DCM-et okozó gének	titin ( <i>TTN</i> ), lamin A/C ( <i>LMNA</i> ), béta miozin nehéz lánc ( <i>MYH7</i> ), troponin T ( <i>TNNI2</i> ), miozin-kötő C-fehérje ( <i>MYBPC3</i> ), RNA-kötő motif-20 ( <i>RBM20</i> ), myopalladin ( <i>MYPN</i> ), Na-csatorna, alfa-alegység ( <i>SCN5A</i> ), BaCl <sub>2</sub> -asszociált athanogene 3 ( <i>BAG3</i> ), phospholamban ( <i>PLN</i> )
1.2 Neuromuscularis betegségek	Duchenne-izomdisztrófia ( <i>DMD</i> ), Becker-izomdisztrófia ( <i>BMD</i> ), Myotoniás disztrófia ( <i>MD</i> )
1.3 Szindróma asszociált betegségek	Mitochondriális betegségek Barth-szindróma (tafazin, <i>TAZ/G4.5</i> )
<b>2. Gyógyszerek, toxikus ágensek</b>	
2.1 Antineopláziás szerek	anthracyclinek, antimetabolitok, alkiláló ágensek, taxol, hipometiláló ágensek, monoklonális antitestek, tirozin-kináz inhibitorok, immunomoduláló ágensek
2.2 Pszichiátriai szerek	clozapin, olanzapin; chlorpromazin, risperidon, lítium; metilfenidat, triciklikus antidepresszánsok
2.3 Egyéb szerek	chloroquin, transz-retinol sav, anti-retrovirális ágensek, fenotiazinok
2.4 Toxikus ágensek	alkohol, kokain, amfetaminok, ecstasy, arzén, kobalt, anabolikus/androgén szteroidok, vas (haemochromatosis)
3. Nutricionális tényezők	szelénium-deficiencia (Keshan-betegség), thiamin-deficiencia (beri-beri), cink- és réz-deficiencia, karnitin-deficiencia
4. Elektrolit-eltérések	hypocalcaemia, hypophosphataemia
5. Endokrinológiai okok	hypo- és hyperthyreosis, Cushing/Addison-kór, pheocromocytoma, acromegalia, diabetes mellitus
6. Infekció	vírusos (pl. HIV), bakteriális (pl. Lyme-kór), mikobakteriális, gombás, parazitás (Chagas-betegség)
<b>7. Autoimmun eredet</b>	
7.1 Szervspecifikus	óriás-sejtes myocarditis, inflammatorikus DCM
7.2 Nem szervspecifikus	polymyositis/dermatomyositis, Churg–Strauss-szindróma, Wegener-granulomatosis, SLE, sarcoidosis
<b>8. Peripartum</b>	

**A dilatatív cardiomyopathia (DCM) diagnosztikus kritériumainak újradefiniálása**

A dilatatív cardiomyopathia (DCM) diagnosztikus kritériumainak újradefiniálása nemrégiben történt meg az Európai Kardiológus Társaság Szívizom- és Pericardium Betegségek Munkacsoportja részéről (5). Utóbbi az tette szükségessé, hogy az elmúlt évek kutatásai fontos új adatokat szolgáltattak a fenti kórképek etiológiáját és természetes lefolyását illetően. Különösképpen az került felismerésre, hogy számos betegben a kórkép

kifejlődését hosszú preklinikai fázis előzi meg, amely nem feltétlenül jár kifejezett tünetekkel és az eszközös vizsgálatokkal észlelhető minor eltérések önmagukban nem tarthatók diagnosztikusnak (6–9).

Bár a DCM korábbi definíciója klinikai szempontból jól használható volt, mára nyilvánvalóvá vált, hogy kiegészítésre szorul. Utóbbi elsősorban az indokolja, hogy a DCM spektruma számos genetikai és szerzett eredetű kórképet fed át (10–12), amelyben az elektromos és funkcionális eltérések jelentős időbeli változatosságot mutatnak. Ez különösképpen a genetikai eredetű DCM-re igaz, ahol késői megjelenésű vagy inkomplett expresszióval találkozhatunk, számos olyan mutációhordozóval, akik intermedier fenotípust mutatnak, és hagyományos diagnosztikus kritériumok alapján nem diagnosztizálhatók (13–15). Fentiek alapján szükségesnek látszott a DCM klinikai definíciójának kiszélesítése elsősorban DCM-es betegek családtagjaiban és egy új kategória, a hipokinetikus, nem dilatatív cardiomyopathia új kategóriájának bevezetése (hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, HNDC).

A DCM klinikai spektrumát az 1. ábra mutatja be. Számos egyénben, mint pl. tünetmentes mutációhordozókban (13–15), vagy akikben szívvelenes antitestek mutathatók ki (6, 16), egy manifeszt expresszió nélküli preklinikai fázis észlelhető, amelyet enyhe kardiális abnormalitások megjelenése követ. Utóbbiak közé tartozik pl. az izolált balkamra-dilatáció (amely familiáris DCM-es családtagok 25%-ában mutatható ki, és később DCM-é progrediál) (7) vagy aritmiák (ventrikuláris vagy szupraventrikuláris aritmiák vagy vezetési zavarok), amelyek myocarditis (3) vagy lamin A/C génmutáció-hordozókban (13) figyelhető meg. A kialakult DCM-et szisztolés diszfunkció és balkamra-dilatáció jellemzi, de utóbbi hiányozhat néhány speciális esetben (pl. lamin A/C génmutáció-hordozókban), ami diagnosztikus félreértésekhez vezethet. Utóbbiak miatt tűnik indokoltnak a hipokinetikus, nem dilatatív cardiomyopathia (HNDC) új kategóriájának bevezetése.

**Az ajánlás által meghatározott definíciók**

**Dilatatív cardiomyopathia**

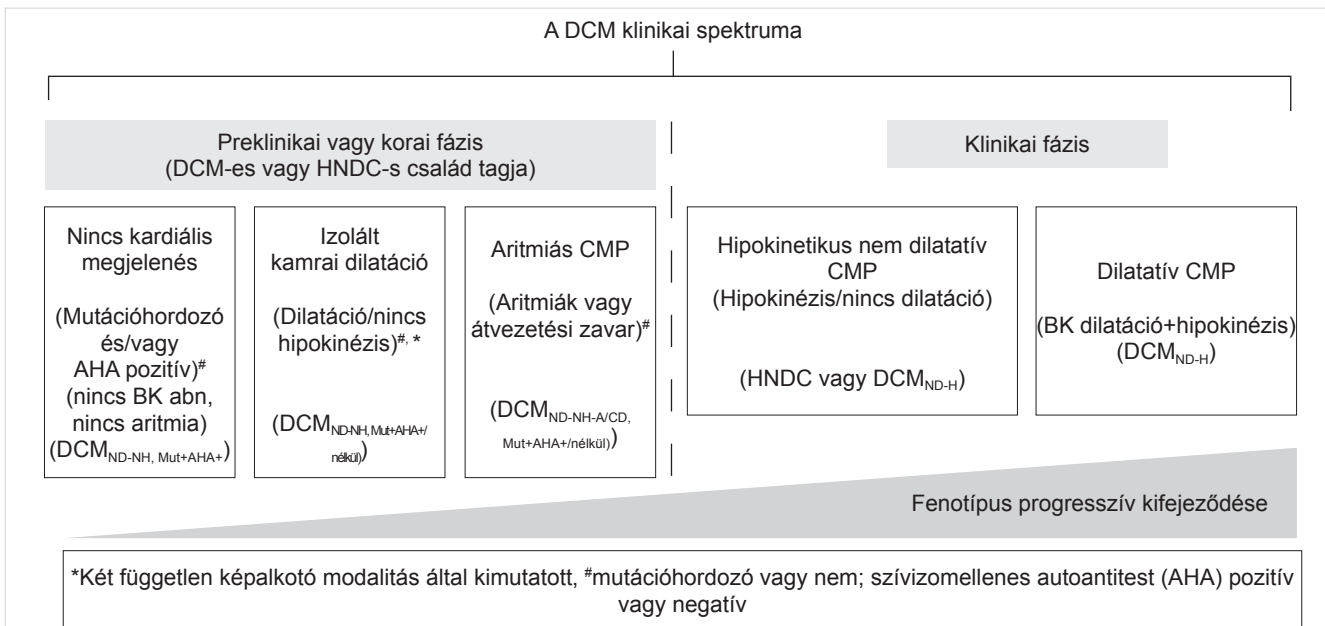
Bal kamrai vagy biventrikuláris szisztolés diszfunkció és dilatáció, amelyet nem magyaráznak abnormális terhelési viszonyok vagy koronáriabetegség.

**Szisztolés diszfunkció**

Kóros ejekciós frakció (LVEF <45%) két vizsgáló módszerrel, vagy egy módszerrel két különböző időpontban (lehetőleg TTE vagy MRI). Balkamra-tágulat: LVED-volumen vagy LVED-átmérő: >normál +2SD (Z score >2, www.parameterz.com).

**Hipokinetikus nem dilatatív cardiomyopathia (HNDC)**

Bal kamrai vagy biventrikuláris globális szisztolés diszfunkció (LVEF <45%) dilatáció nélkül, amelyet nem ma-



**1. ÁBRA.** A DCM klinikai spektruma. DCM: dilatatív cardiomyopathia, AHA: anti heart antibody, A: aritmia, DC: vezetési zavar, ND: nem dilatált, NH: nem hipokinetikus, D: dilatált, H: hipokinetikus, HNDC: hipokinetikus, nem dilatált cardiomyopathia. (Forrás: Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal 2016; 37, 1850–1858.)

gyarúznak abnormális terhelési viszonyok vagy koronáriabetegség. A hozzátartozók esetében major és minor diagnosztikus kritériumokat határoz meg (2. táblázat). Fenti kritériumok alapján definitív, valószínű és lehetséges betegség kategóriákat különít el.

**2. TÁBLÁZAT.** Major és minor diagnosztikus kritériumok hozzátartozókban

<b>I. Major kritérium</b>
1. A BKEF mással nem magyarázható csökkenése (≤50%, de >45%); VAGY
2. Mással nem magyarázható BKED-dilatáció (átmérő vagy volumen) nomogram alapján (LVED-átmérő/volumen: >2SD+5%)
<b>II. Minor kritérium</b>
1. Komplet LBBB, vagy AV-blokk (PR: >200 ms vagy magas fokú AV-blokk)
2. Mással nem magyarázható kamrai aritmia (>100 kamrai ES/óra 24 óra alatt vagy nem tartós VT, ≥3 ütés ≥120/min frekvenciával);
3. Szegmentális BK-falmozgászavar intraventricularis vezetési zavar hiányában
4. Nem iszkémiás eredetű késői kontrasztanyag-halmozás MRI-n
5. Nem iszkémiás eredetű miokardiális abnormalitások (gyulladás, nekrozis és/vagy fibrosis) szívizom-biopszia kórszöveti vizsgálata alapján
6. Szervspecifikus vagy betegségspecifikus szívellenes-antitestek jelenléte

**Definitív betegség**

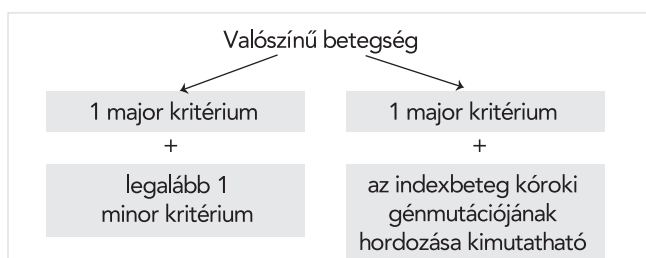
- A DCM vagy HNDC diagnosztikus kritériumai teljesülnek.

**Valószínű betegség (2. ábra)**

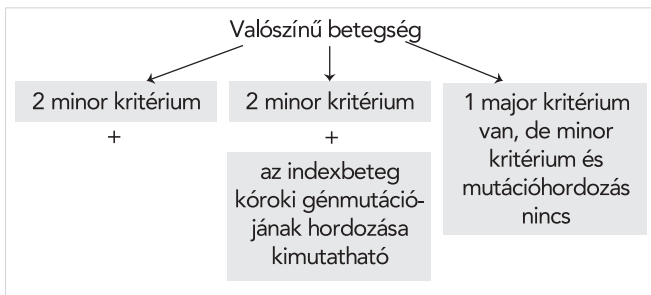
- egy major kritérium és legalább egy minor kritérium megléte, VAGY
- egy major kritérium megléte olyan betegekben akik az indexbetegben azonosított génmutációt hordozzák.

**Lehetséges betegség (3. ábra)**

- két minor kritérium megléte, VAGY
- egy minor kritérium megléte olyan betegekben, akik az indexbetegben azonosított génmutációt hordozzák, VAGY
- egy major kritérium megléte minor kritérium nélkül olyan betegekben, akikben a genetikai háttér nem ismert.



**2. ÁBRA.** A dilatatív cardiomyopathia valószínű fennálltának diagnosztikus kritériumai a preklinikai szakban az indexbeteg hozzátartozóiban. A major és minor kritériumokat ld. a 2. táblázatban



**3. ÁBRA.** A dilatatív cardiomyopathia lehetséges fennálltának diagnosztikus kritériumai a preklinikai szakban az indexbeteg hozzátartozóiban. A major és minor kritériumokat ld. a 2. táblázatban

### Familiáris betegség

Az állásfoglalás a családtagok vizsgálata alapján a familiáris betegséget is definiálja (amennyiben nincs konkluzív genetikai diagnózis), amely szerint familiáris betegségről beszélünk akkor, ha:

- két vagy több családtagban (első vagy másodfokú rokonok) kimutatott definitív DCM vagy HNDC áll fenn;
- DCM/HNDC-vel diagnosztizált indexbeteg, és egy autopsziával igazolt és 50 év alatti hirtelen szívhalál található elsőági rokonban.

A kivizsgálás menetére a következő javaslatokat teszi:

1. Szignifikáns koronáriabetegség kizárandó 35 éves életkor felett, vagy amennyiben 35 éves életkor alatt szignifikáns ISZB-rizikófaktorok vannak vagy a családban korai koronária-betegség fordult elő.
2. Első vonalbeli laboratóriumi vizsgálatok: CK, vese-funkció, proteinuria, májfunkció, Hgb és Fvs, se vas és ferritin, kalcium, foszfát, BNP/NTpBNP, TSH.
3. Másodvonalbeli vizsgálatok a feltételezett oki tényezőt kell, hogy célozzák.
4. Szív MRI a szív-morfológia és funkció, valamint a szöveti tipizálás megítélésében lehet hasznos.
5. Klinikailag feltételezett myocarditis esetén endomyocardialis biopszia (szövetani, immunohisztológiai és az esetleges fertőző ágens azonosítása PCR-rel) javasolt. Biopszia tárolási vagy metabolikus betegségek klinikai gyanúja esetén is szóba jön, amennyiben más módszerekkel a diagnózis nem biztosítható.
6. A familiáris anamnézistől függetlenül a DCM-es betegek elsőági hozzátartozóinak kardiológiai szűrése javasolt (EKG és echokardiográfia).
7. Genetikai szűrés javasolt familiáris halmozódású DCM esetén vagy azon sporadikus DCM-esetekben, ahol a klinikai tünetek specifikus etiológiára utalnak (pl. AV-blokk vagy CK-emelkedés).
8. A genetikai teszt az esetlegesen fennálló specifikus etiológia megerősítésére kell, hogy irányuljon és ismerten DCM-et okozó gének vizsgálatára kell, hogy szorítkozzon. Nagy génpaneleket vizsgáló újgenerációs szekvenálás abban az esetben javasolt, ha szegregációs analízisre alkalmas családfa van jelen (több érintett DCM-es családtag).

Kardiológiai szűrővizsgálat az indexbeteg valamennyi elsőfokú rokonánál javasolt, függetlenül a családi kórtörténettől. A vizsgálatokat 2-3 évenként ismételni kell, évente, ha minor eltérések vannak. A biopsziával igazolt gyulladásos DCM-s indexegyen tünetmentes hozzátartozóinál szívellenes-antitestek levétele szükséges alaphelyzetben és az utánkövetésnél. A kardiológiai ellenőrzés gyakrabban kell, hogy történjen, amennyiben szívellenes-antitest mutatható ki a családtagban.

### Következtetések

Összefoglalva, az új állásfoglalás a DCM-et egy betegségspektrumként határozza meg, amely a tünetmentes állapottól a DCM típusos megjelenéséig tartó fázist öleli át. A betegség klinikai fázisába a típusos DCM-et, illetve a hipokinetikus nem-dilatált cardiomyopathiát (HNDC) sorolja, míg a preklinikai fázisában izolált balkamra-dilatáció, illetve aritmiás CMP lehet jelen. Fenti megközelítés hozzájárulhat ahhoz, hogy segítse a DCM-es betegek családtagjaiban észlelt, a betegség potenciális korai manifesztációjának tartható heterogén klinikai megjelenés egységes megítélését, amely korai diagnózishoz és preventív kezelés elindításához vezethet.

### Irodalom

1. Perry Elliott, et al. Classification of the cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2008; 29: 270–276. Doi 10.1093/eurheartj/ehm342
2. Herman DS, et al. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 619–28. Doi 10.1056/NEJMoa1110186.
3. Caforio ALP, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636–2648. Doi 10.1093/eurheartj/ehv210
4. Silwa K, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 767–778. Doi 10.1093/eurjhf/hfq120
5. Pinto YM, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal* 2016; 37: 1850–1858. Doi 10.1093/eurheartj/ehv727
6. Caforio AL, et al. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *Circulation* 2007; 115: 76–83. Doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641472
7. Mahon NG, et al. Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 108–115. Doi 10.7326/0003-4819-143-2-200507190-00009
8. Mestroni L, et al. 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. Doi 10.1053/eurhj.1998.1145
9. Keren A, et al. Mildly dilated congestive cardiomyopathy. Use of prospective diagnostic criteria and description of the clinical course without heart transplantation. *Circulation* 1990; 81: 506–517. Doi 10.1161/01.CIR.81.2.506
10. van den Berg MP, et al. Familial dilated cardiomyopathy: another risk factor for anthracycline-induced cardiotoxicity? *Eur J Heart Fail* 2010; 12:1297–1299. Doi 10.1093/eurjhf/hfq175
11. Sen-Chowdhry S, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Annu Rev Med* 2010; 61: 233–253. Doi 10.1146/annurev.med.052208.130419
12. van Spaendonck-Zwarts KY, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 2169–2175. Doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.929646
13. van Berlo JH, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med* 2005; 83: 79–83. Doi 10.1007/s00109-004-0589-1
14. van Tintelen JP, et al. Severe myocardial fibrosis caused by a deletion of the 5' end of the lamin A/C gene. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2430–2439. Doi 10.1016/j.jacc.2007.02.063
15. Sanna T, et al. Cardiac features of Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by lamin A/C gene mutations. *Eur Heart J* 2003; 24: 2227–2236. Doi 10.1016/j.ehj.2003.09.020
16. Caforio AL, et al. Evidence from family studies for autoimmunity in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1994; 344: 773–777. Doi 10.1016/S0140-6736(94)92339-6