

# STRATEGII TERAPEUTICE ÎN CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ OBSTRUCTIVĂ

M. Vintilă\*, Monica Băluță\*\*, V. Vintilă\*\*\*

## REZUMAT

Scopul abordării terapeutice în cardiomiopatia hipertrofică constă în ameliorarea simptomelor și a capacității de efort, prevenirea complicațiilor și reducerii riscului de moarte subită care este principala cauză de deces.

Pentru prevenirea morții subite se recomandă ca primă opțiune terapeutică amiodarona cu sau fără implantare de cardioverter defibrilator.

S-au încercat beta-blocante, blocante de canal de calciu nondihidropiridinice și unele antiaritmice pentru ameliorarea simptomelor și încetinirea progresiei bolii.

Abordarea chirurgicală constă în miotomie-miomectomie cu scopul de a diminua obstrucția și a reduce astfel simptomele.

În prezent se încearcă metode noi cum ar fi ablația septală cu cardiostimulare ulterioară și infarctizare septală cu alcool.

Există speranța că terapia genică va rezolva măcar în parte boala. Deși progresele în acest sens sunt remarcabile nu s-a găsit încă o soluție clară.

**Cuvinte cheie:** cardiomiopatie hipertrofică, tratament, farmacologic, chirurgical, moarte subită

## ABSTRACT

### Therapeutical strategies in hypertrophic cardiomyopathy

The therapeutic approach in hypertrophic cardiomyopathy is aimed at improving symptoms and exercise capacity and at preventing complication, especially sudden death which is the leading cause of mortality.

The primary treatment option for prevention of sudden death is Amiodarone, with or without an implanted defibrillator.

For slowing the disease progression and symptoms control the most commonly used agents are beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers and some antiarrhythmics. Surgical left ventricular myotomy-myectomy may be indicated to reduce the obstruction and the symptoms.

Recently, new non-pharmacological and non-surgical methods such as septal ablation and pacing and alcohol-induced septal infarction are available.

There is a hope that gene therapy could resolve at least partly this disease, but such treatments have not yet developed, although some progress has been made.

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, treatment, pharmacological, surgical, sudden death.

Cardiomiopatiile sunt boli specifice neinflamatorii ale miocardului.

Susceptibilitatea genetică individuală sau familială corelată cu acțiunea factorilor de mediu generează cel puțin două fenotipuri distincte: cardiomiopatii hipertrofice și cardio-miopatii dilatative.

Cardiomiopatia hipertrofică CMH se caracterizează prin îngroșarea pereților ventriculării cu alterarea complianței acestora, disfuncție diastolică și insuficiență cardiacă manifestă în formele severe de boală.

CMH familială are o transmitere autosomal dominantă. Există și cazuri sporadice datorate unor mutații spontane.

Considerată inițial o "boală a sarcomerului", în prezent este interpretată ca o "afectare metabolică", un defect de utilizare al ATP-ului în sarcomer. S-au identificat peste 125 de mutații la nivelul a cel puțin 10 gene ce codifică proteinele contractile ale sarcomerului. Peste 20% din purtătorii acestor mutații nu întrunesc criteriile clinice convenționale de diagnostic, în timp ce doar la 50% din pacienții cu CMH s-a găsit aceste anomalii genice.

Intrucât genotiparea nu este disponibilă de rutină, evaluarea pacienților se face uzual în funcție de istoricul familial, examenul clinic, electrocardiogramă și ecocardiografia în modul M și 2D. Alte examene neinvazive,

cum ar fi înregistrarea Holter a eventualelor aritmii ventriculare individualizează diagnosticul și prognosticul.

## 1. DIAGNOSTIC

Diagnosticul de cardiomiopatie hipertrofică se pune în prezența unui istoric familial la un pacient cu hipertrofie ventriculară stângă care depășește 2 deviații standard față de indivizii de același sex sau vârstă, alegându-se ca limite convenționale o grosime a peretelui de 15 mm la bărbați și 13 mm la femei indiferent de prezența sau absența simptomelor.

O problemă deosebită o constituie detectarea hipertrofiei ventriculare stângi la copiii sau adulții foarte tineri la care această modificare poate fi atribuită mai multor boli cu semnificație prognostică diferită în funcție de anomalia genică care a determinat-o. Hipertrofia ventriculară la copii poate fi rezultatul metabolismului anormal al glucozei in utero, anomaliilor unor proteine ale sarcomerului, unor anomalii mitocondriale, deficitului de Acil-Coenzima A-dehidrogenaza, bolii Pompe, sindromului Noonan, precum și a unor boli infiltrative cum ar fi sindromul Hurler, sindromul Hunter, sindromul Sanfilippo.

\* Conf. Dr. Marius Vintilă, Catedra de Medicină Internă, șeful Secției Cardiologie, Spitalul Colentina

\*\* Dr. Monica Băluță, asistent universitar, medic specialist, Catedra de Medicină Internă, Spitalul Colentina, Secția Cardiologie

\*\*\* Dr. Vlad Vintilă, medic rezident, Spitalul Universitar de Urgență București

### 1.1. Diagnosticul genetic

Acesta este greu disponibil și costisitor. Toate mutațiile sunt la nivelul proteinelor sarcomerului: miofilamentelor proteice (lanțurilor grele de miozină b, lanțurilor ușoare 1 de miozină, lanțurilor ușoare 2 reglatoare ale miozinei); proteinelor de tip troponină T/I (troponina cardiacă 1, a tropomiozina) și proteina C legată de miozină. Pe lângă mutațiile la nivelul genelor ce codifică proteinele sarcomerului s-au mai descoperit mutații în două gene ce codifică proteine nonsarcomerice și una la nivelul ADN-ului mitocondrial. Mutațiile suferite de troponina T cardiacă se corelează strâns cu moartea cardiacă subită MSC. Aceste mutații se asociază cu un consum energetic celular mare. Deasemenea unele variante funcționale ale enzimei de conversie a angiotensinei modifică expresia fenotipică a CMH și se asociază cu risc crescut de MSC.

### 1.2. Diagnosticul clinic

Simptomele pot debuta la orice vârstă. Mulți pacienți rămân asimptomatici în tot timpul vieții, unii fiind diagnosticați întâmplător.

Manifestările clinice constau în:

- Dispnee de efort (simptom dominant), dispnee paroxistică nocturnă, limitarea capacității de efort (sindrom de insuficiență cardiacă generată de disfuncția diastolică a ventriculului stâng)
- Moarte cardiacă subită (poate fi singura manifestare)
- Durere toracică, care este de obicei vagă și concomitentă cu palpitațiile secundare tahiaritmiilor caracteristice
  - la adulți trebuie exclusă asocierea cardiopatiei ischemice
  - este rareori severă sau simptom dominant
  - o explicație a mecanismului ar fi ischemia relativă prin compresia sistolică a vaselor intramurale
- Sincopă
- Palpitații

Pe scurt, mecanismele care generează simptomele sunt disfuncția diastolică, ischemia relativă, răspunsul vascular inadecvat, alterarea funcției sistolice, obstrucția tractului de ejecție.

Aproximativ 20% dintre copiii sau adulții cu CMH au în repaus un gradient în tractul de ejecție  $\geq 30$  mm Hg., dar dintre aceștia doar 10-20% au simptome semnificative.

### 1.3. Diagnosticul eco / Doppler

Este metoda care evaluează valoarea, locul și magnitudinea gradientului, insuficiența mitrală concomitentă, anatomia valvelor mitrale, a mușchilor papilari și cordajelor, distribuția hipertrofiei miocardice. Obstrucția latentă sau intermitentă poate fi detectată utilizând ecografia de efort.

## 2. STRATIFICAREA RISCULUI DE MOARTE SUBITĂ

Evaluarea riscului de moarte subită este practic obligatorie la orice pacient cu CMH indiferent de vârstă sau de prezența simptomelor. Moartea cardiacă subită poate surveni la orice vârstă, dar este mai frecventă la adolescenți

sau adulți tineri.

Studii prospective recente au analizat 5 markeri de risc: (1) istoricul familial de moarte cardiacă subită (2 sau mai mulți membri sub 45 de ani); (2) sincopă neexplicată; (3) tahicardie ventriculară nesuținută pe înregistrarea Holter a Ecg.; (4) răspuns tensiional inadecvat la efort; (5) hipertrofie ventriculară severă ( $\geq 30$  mm).

Majoritatea pacienților nu au nici un marker de risc și nici nu mor subit.

Aproximativ 20% dintre pacienți au un singur factor de risc care se asociază cu o mortalitate anuală de 1-1,5 %.

Pacienții care au 2 sau mai mulți markeri de risc au o mortalitate ce depășește 2% /an.

## 3. STRATEGII TERAPEUTICE

### 3.1. Sugestii pentru prevenirea morții subite

Studii prospective recente au analizat puterea de predicție a numărului markerilor de risc pentru MSC. Se apreciază că pacienții care au  $\geq 2$  markeri de risc trebuie tratați profilactic. Tratamentul vizează factorul declanșator potențial existând unele dovezi că :

- trebuie intervenit farmacologic sau folosind cardioverter implantabil ICD în tahicardiile ventriculare monomorfe susținute
- tulburările de conducere necesită implantare de pacemaker
- obstrucția severă care generează sincopă de efort poate fi ameliorată cu miomectomie
- aritmiile prin reintrare pe tract accesoriu care se asociază frecvent cu CMH se pot rezolva cu radioablație
- verapamilul este util când se asociază ischemie miocardică
- fibrilația atrială paroxistică poate fi prevenită cu Amiodaronă

Utilizarea ICD la copiii și adolescenții cu risc înalt de MSC nu este o soluție practică având în vedere că aceștia sunt în creștere și parametrii ICD trebuie adaptați permanent. La această categorie de pacienți se începe cu **Amiodaronă** ca soluție temporară înaintea implantării ICD. Este important deasemenea ca aceștia să fie sfătuiți și convinși **să evite eforturile susținute** cum ar fi **sportul de performanță**, CMH fiind principala cauză de MSC la atleți.

### 3.2. Tratamentul farmacologic

Scopul acestuia este încetinirea progresiei bolii, ameliorarea simptomelor și prevenirea complicațiilor.

#### 3.2.1. Betablocantele

Betablocantele scad consumul miocardic de oxigen și ameliorează umplerea diastolică prin efectul lor cronotrop negativ. În prezent se consideră că beneficiul este secundar scăderii frecvenței ventriculare și prevenirii accentuării obstrucției la efort. S-a observat că betablocantele controlează mai bine durerea toracică decât dispneea.

Deși nu există încă dovezi prin studii clinice se presupune că betablocantele pot preveni aritmiile și astfel moartea subită, raționament care stă la baza administrării lor în scop profilactic.

**Nadololul** a ameliorat simptomele dar nu a îmbunătățit

capacitatea de efort într-un studiu placebo controlat, dar efectuat pe un lot mic de pacienți.

Există studii pe loturi foarte mici de bolnavi selecționați, cele mai multe cu **propranolol**. În practica curentă, în prezent, acesta a fost înlocuit cu **metoprolol** în dozele cu care este controlată frecvența ventriculară de efort.

### 3.2.2. Blocantele de canal de calciu

Folosirea acestora pleacă de la ideea că atât tulburările de umplere diastolică cât și starea hipercontractilă celulară sunt datorate manipularii inadecvate a calciului de către miocit.

Blocantele de canal de calciu BCC cu vaselectivitate înaltă trebuiesc evitate din cauza efectelor negative generate de reducerea postsarcinii în special în CMH obstructivă CMHO.

Cel mai utilizat BCC este **Verapamilul**. Acesta ar ameliora umplerea diastolică mai degrabă prin ameliorarea relaxării decât prin îmbunătățirea complianței ventriculare. Efectul antiischemic al Verapamilului nu este dovedit încă în mod cert, dar este foarte probabil. S-a observat că tratamentul cronic cu Verapamil ameliorează net capacitatea de efort. Doza este crescută progresiv până la maximum tolerat. Studii comparative retrospective între Verapamil și miomectomie nu au arătat diferențe semnificative între cele două metode, dar loturile studiate au fost mici și neomogene astfel că valoarea constatărilor este limitată.

### 3.2.3. Alți agenți farmacologici - Disopiramida

Prin efectul inotrop negativ, dozele mari de disopiramidă (400-600 mg/zi) în monoterapie sau asociate la betablocante, în măsura în care sunt tolerate, pot fi un mijloc farmacologic eficient de reducere a obstrucției. Folosirea disopiramidei este limitată de reacțiile adverse vagolitice, potențialul proaritmie și lipsa dovezilor de eficacitate pe termen lung.

**3.2.4. Asocierea betablocanților cu blocantele de canal de calciu** poate fi folosită la pacienții care nu au răspuns satisfăcător la monoterapie, dar deasemenea nu este demonstrată prin trialuri clinice. Riscul cumulării efectelor adverse comune celor două clase impune prudență. S-a comunicat la unii pacienți ameliorarea capacității de efort la scoaterea betablocantului și introducerea verapamilului.

### 3.2.5. Concluzii

Există opinii că tratamentul în CMHO simptomatică se inițiază cu betablocante și dacă se consideră oportun și nu există contraindicații se adaugă disopiramidă. Efectul inotrop negativ al combinației, dacă aceasta este tolerată, poate reduce gradientul și astfel simptomele. Efectul anticolinergic restrânge administrarea disopiramidei la tineri, la vârstnici retenția urinară fiind frecventă.

Dacă tratamentul farmacologic eșuează se recomandă miomectomie cu o rată de succes de 80 % și o mortalitate operatorie sub 2% în centrele experimentate.

Durerea toracică severă la pacienți fără cardiopatie ischemică se poate ameliora cu verapamil sau diltiazem.

Subgrupul de bolnavi (10-15%) care evoluează spre dilatație și insuficiență cardiacă congestivă va primi tratamentul convențional de insuficiență cardiacă, putându-se recomanda droguri fără indicație în formele pure de CMH, cum ar fi digitala sau inhibitorii enzimei de conversie. Digoxinul poate fi folosit în momentul instalării disfuncției sistolice sau pentru controlul frecvenței fibrilației atriale. Se apreciază că diureticele, contraindicate înainte, utilizate

cu prudență, ajută adesea la ameliorarea simptomelor generate de congestia pulmonară, congestie care uneori poate fi favorizată de tratamentul de fond cu betablocante sau BCC.

## 3.3. Tratamentul chirurgical în CMHO

Rezecția țesutului septal (**miotomia-miomectomia**) ameliorează simptomele secundar reducerii gradientului din tractul de ejecție. Inițial acest procedeu avea o mortalitate mare de 10 până la 15 %. Îmbunătățirea tehnicilor chirurgicale a dus la scăderea netă a mortalității.

În tehnica clasică există riscul ca miomectomia să fie incompletă și deci fără beneficiu clinic sau să producă perforare de sept interventricular. La pacienții cu simptome severe datorate obstrucției mari în calea tractului de ejecție, miomectomia extensivă și reconstrucția aparatului mitral, prin abord transtoracic pot fi încercate. Protezarea valvei mitrale rezolvă componenta mitrală a obstrucției mezostolice.

Tratamentul chirurgical este indicat la pacienți care nu mai răspund la tratament medicamentos, cu simptome severe și gradient mare în repaus și la acei bolnavi care, asociind cardiopatie ischemică necesită revascularizare miocardică.

După intervenția chirurgicală s-au comunicat ameliorări de lungă durată atât ale simptomelor cât mai ales ale capacității de efort.

## 3.4. Cardiostimularea în CMH

Gradientul intraventricular și calitatea vieții pot fi ameliorate prin stimularea electrică, temporară inițial, și permanentă după răspuns favorabil. Pacienții care răspund bine la acest procedeu sunt vârstnicii.

S-au utilizat stimuloare de tip VVI și DDD, acesta din urmă putând induce nu numai ameliorarea simptomelor ci și creșterea capacității de efort.

## 3.5. Metode nechirurgicale de reducere a masei miocardice

În ultimii 5 ani s-au obținut rezultate similare procedeelelor chirurgicale în ceea ce privește scăderea obstrucției și ameliorarea calității vieții folosindu-se inducerea transcater, prin alcoolizare, a unor infarcte septale, realizând remodelare intracavitară prin **necroză miocardică terapeutică**.

## 3.6. Terapia genică

Identificarea anomaliilor genetice și corectarea acestora reprezintă probabil soluția optimă de tratament urmând ca viitorul apropiat să confirme acest lucru.

## 4. CONCLUZII

Pacienții cu genotip de CMH, dar fără expresie fenotipică și pacienții asimptomatici necesită în principiu doar urmărire periodică.

Pacienții care au  $\geq 2$  markeri de risc de MSC și unii pacienți cu un singur marker de risc vor primi amiodaronă cu sau fără ICD.

La bolnavii simptomatici se începe cu tratament farmacologic și în lipsa răspunsului scontat se apelează la soluții chirurgicale. Nonresponderii la tratament farmacologic maximal și la metodele chirurgicale expuse anterior, care sunt în stadiu dilatativ și au simptome greu reducibile sunt candidați la **transplant cardiac**.

## BIBLIOGRAFIE

1. Elliot PM, Poloniecki J, Dickie S et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. J Am Coll Cardiol 2000; 36:2212-8
2. Ferrari R, Ryden L. Hypertrophic cardiomyopathy: from molecular and genetic mechanisms to clinical management. EHJ 2001; 3(Suppl L):L1-L2
3. Maron BJ, Shen W-K, Link MS et al. Efficacy of the implantable cardioverter-defibrillator for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J

Med 2000; 342:365-73

4. Montijano Cabrera A, Bouzas Zoubeldia B et al. Therapeutic approaches to the management of obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. Revista Cardiologica 2001 (in press)

5. Seidman JG, Seidman CS. The genetic basis cardiomyopathy myopathy: from mutation identification to machanistic paradigms. Cell 2001;104:557-67

6. Wyne J, Braunwald E: The Cardiomyopathies and Myocarditides. Braunwald Heart Disease 6 th ed:1760-1774

## ENCEFALOPATIILE SPONGIFORME TRANSMISIBILE

*Marius-Valer Câmpeanu, Ed. Viața Medicală Românească, 2001, 150p.*

„Prima monografie completă apărută la noi“ referitoare la „această clasă de boli“ care, prin afectarea bovinelor și transmisibilitatea la om a devenit „interesantă nu numai pentru medici, dar și pentru marele public, mediile de informare, politicieni, ecologiști, economiști“, cum apreciază dl. acad. Constantin Bălăceanu-Stolnici într-un dens Cuvânt înainte, pus sub semnul evoluției cunoștințelor histopatologiei neurologice, este, în primul rând, remarcabilă sub raportul calității expunerii. Într-adevăr, autorul, șef de lucrări la disciplina de Patologia și clinica bolilor infecțioase a Facultății de Medicină Veterinară din București, reușește o performanță greu de egalat, aceea de a face accesibil cititorilor un domeniu noțional relativ nou, extrem de complex și în continuă amplificare, „demonstrând încă o dată unitatea științelor ce au ca obiect sănătatea omului sau aceea a animalelor pe care acesta le crește“, așa cum remarcă dl. prof. Valentin Popovici, membru titular al Academiei de Științe Agricole și Silvici. După un foarte explicit Glosar de termeni specifici, este făcută o detaliată trecere în revistă a datelor recente privind definirea, descrierea și clasificarea, etiopatogenia, tabloul morfoclinic, cele mai moderne tehnici de diagnostic, epidemiologie și epidemiosupravegherea afecțiunilor neurologice spongiforme transmisibile - dar necontagioase - atât de temute astăzi nu doar datorită gravității și letalității lor și a ineficienței mijloacelor terapeutice actuale, cât și din cauza impactului socio-economic major al EST. Dintre capitolele care suscită cel mai mare interes, primul cuprinde istoricul problemei, caracterele generale comune ale EST, descrierea succintă a EST la animale și om (boala Creutzfeldt-Jacob, sindromul Gerstmann-Sträussler-Scheinker, boala Kuru, noua variantă a maladiei Creutzfeldt-Jacob, boala Alzheimer, scleroza multiplă, boala Alper - chiar dacă apartenența unora dintre ele nu a fost demonstrată în mod indubitabil). Expunerea asupra etiologiei EST pornește din domeniul ipotezelor emise până la actuala teorie a lui Prusiner, continuă cu caracterele generale ale prionilor, natura și structura lor, relația gazdă - prion și se încheie cu particularitățile genetice. Elementele diagnosticului prezumtiv și diferențial în EST la animale le preced pe acelea ale diagnosticului de confirmare (histopatologie, electronomicroscopic, electroencefalografic, imunoenzimatic, prin electroforeză capilară și analiză imunocitochimic, diagnostic biologic), îndeosebi la animale, dar și la om, care prezintă o importanță deosebită cel puțin sub raport științific, chiar dacă nu au încă relevanță pentru terapeutică. Aceasta impune măsurile deosebite, expuse de autor în ultimele capitole ale cărții: identificarea EST prin metode epidemiologice, epidemiosupravegherea prin metode clinice, confirmarea lor prin metode de laborator (din nefericire doar post mortem, nu și intra vitam), organizarea rețelei de epidemiosupraveghere a EST la animale în România - o țară până în prezent „indemnă de EST“, un statut privilegiat care reclamă o vigoare sporită, cu atât mai mult cu cât, la lansarea monografiei, dl. prof. Ion Bercea rânduia EST, alături de descifrarea genomului uman și de clonare, printre primejdiile care pot pune sub semnul întrebării însuși viitorul omenirii.

*Dr. Valeriu MIHĂILĂ*