

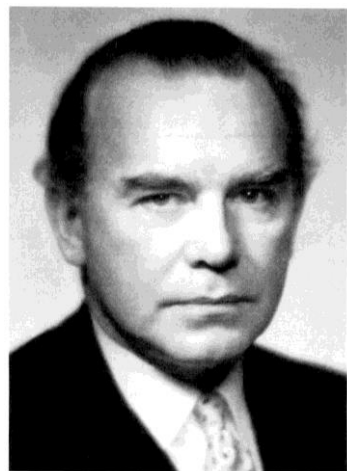
Torgny Sjöstrand-föreläsning



SFKF Höstmöte 2023
Västerås 2023-10-01

Hypertrofisk kardiomyopati - en diagnostisk tidsresa

Maria J Eriksson, adjungerad professor, överläkare
Klinisk Fysiologi, Karolinska Universitetssjukhuset



TORGNY SJÖSTRAND

T Sjöstrand:

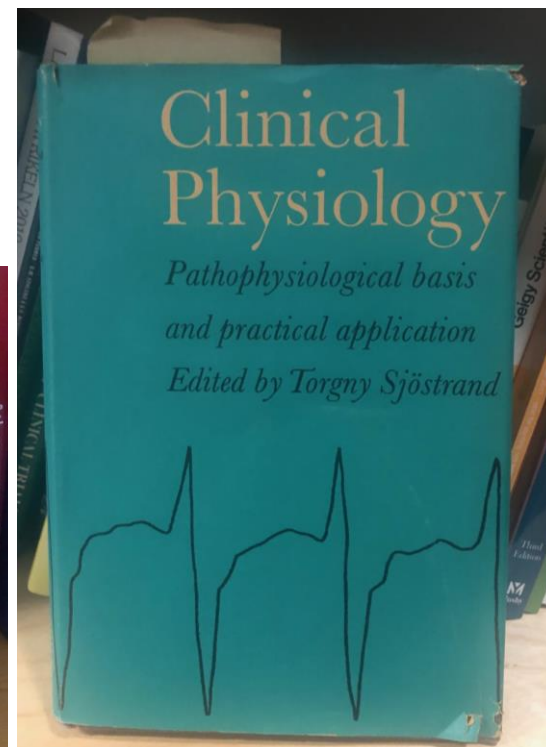
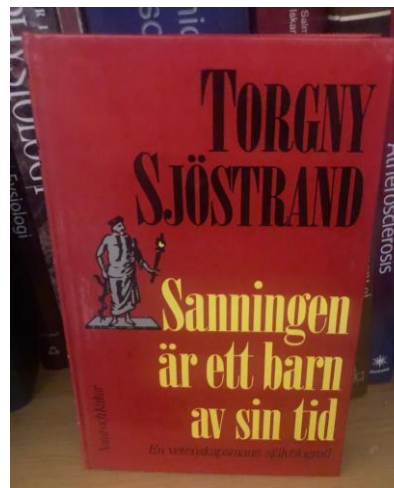
- Organens funktion påverkas av sjukdom och graden av **funktionsinskränkning kan uttryckas i objektiva termer** med hjälp av **fysiologiska metoder**
- **Ett brett samarbete** med kliniska discipliner, i början kirurgi och anestesi, ”jag har kunnat städja mig på kliniska specialiteternas medverkan...”
- **Klinisk Fysiologi** – ett kliniskt **rutinlaboratorium och forskningsinstitution**

Metodutveckling:

EKG, arbetsprov, ortostatisk prov, spirometri, pulskurvor, apexkardiogram, pletysmografi, fonokardiogram, kateterisering,

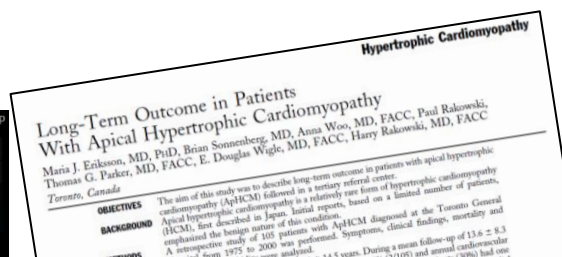
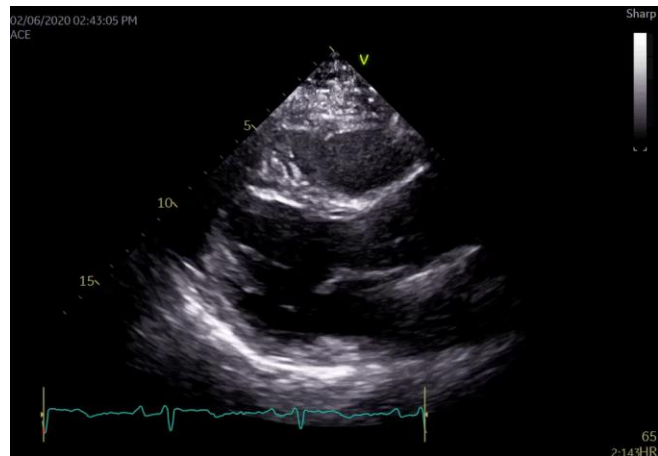
Forskningsområden bland annat:

Reglering av centrala blodmängden,
Blodfördelning hos människan,
Faktorer som påverkar arbetsförmågan,
Blodcirkulationens anpassning vid muskelträning,
Vosoregulatorisk asteni,
Upptäckten av endogen bildning av kolmonoxid som en normal produkt vid hemoglobins nedbrytning



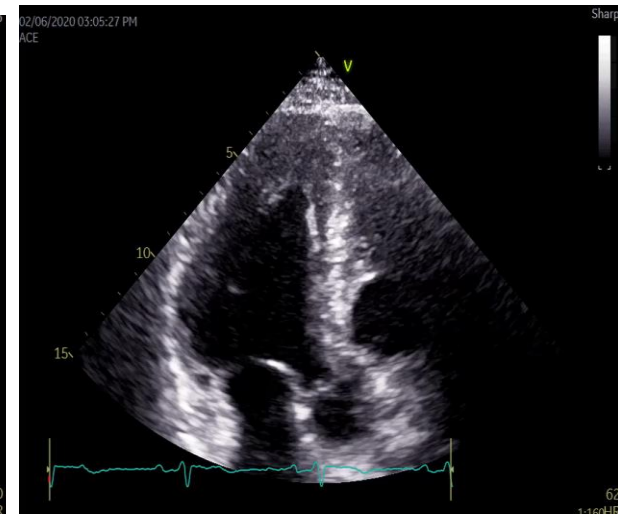
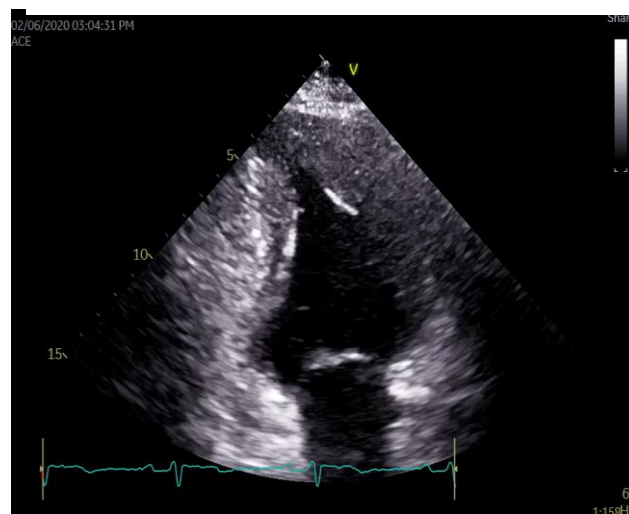
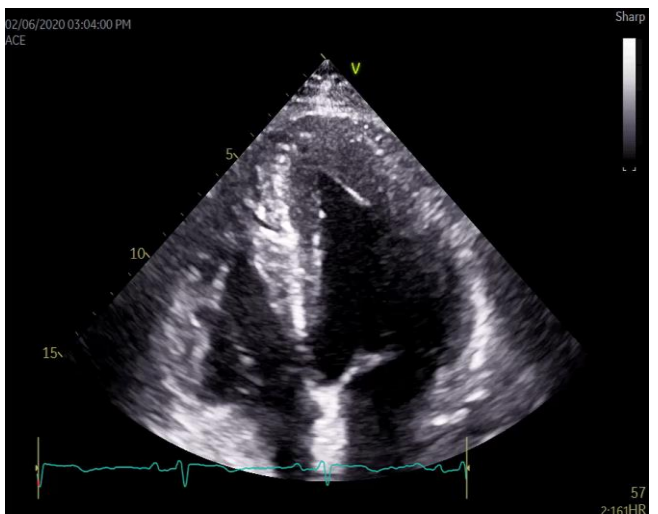
Att välja ämne:

Hypertrofisk kardiomyopati - en diagnostisk tidsresa



Varför HCM?

- Komplex **hemodynamik** och **patofysiologi**
- Varierande **fenotyp** - hypertrofi/obstruktion/funktion
- **Bilddiagnostik avgörande** för rätt diagnos, behandling, riskbedömning, prognos
- Relativt många patienter och fortfarande **obesvarade frågor**



Olika namn för HCM i början: Subaortic stenosis, Muscular AS, Functional AS, Asymmetrical hypertrophy of LV

Första publikation 1958: Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults

8 fall av unga patienter (14-33, 45) år, SCD. Obduktion

Morfologi: vänster kammare med **asymmetrisk hypertrofi**

Histologi: stora myocyter, desorganiserade hjärtmuskelfibrer med insprängd fibros

2

DONALD TEARE

CASE HISTORIES

Case 1. R. S. In September, 1950, a boy of 14, had had a "blackout" and fallen from his bicycle; two months later he again became dizzy and fell to the ground. In neither attack did he bite his tongue or pass water. He was seen at Wembley Hospital on January 1, 1951. At this time he was found to have a blood pressure of 118/70 mm. Hg, a third heart sound and a soft systolic murmur. There was no history of fits, rheumatic fever, or other significant background. He was advised to lead a normal life, excluding cycling, running, or climbing. It was thought that his attacks were cardiac in origin and not epileptic. On February 20, 1951, he was being chased around the playground of his school, when he suddenly collapsed and was found to be dead on arrival at hospital twenty minutes later.

His heart (Fig. 1) showed a localized and diffuse hypertrophy of the interventricular septum. The hypertrophied muscle had a coarse texture when compared with the lateral wall of the ventricle and the proximity of the hypertrophied area to the mitral valve is well seen in the photograph.

Microscopical examination of a section of the tumour (Fig. 2) shows a bizarre arrangement of bundles of muscle fibres running in divers directions and separated by connective tissue and clefts. The connective tissue tends to break up and interrupt the muscle bundles giving an impression of inefficiency in muscular contraction of the tumour as a whole, while the clefts are lined with endothelium covering sparse elastic tissue which is similar to the structure of the normal endocardium. The individual muscle fibres appear to be mature and there is no suggestion of malignancy; they vary considerably in thickness, but in any particular bundle the fibres are of the same thickness, and show sufficient nuclei to indicate that the fibres have been cut centrally and that the appearance of variation in thickness is not due to a chance tangential section.

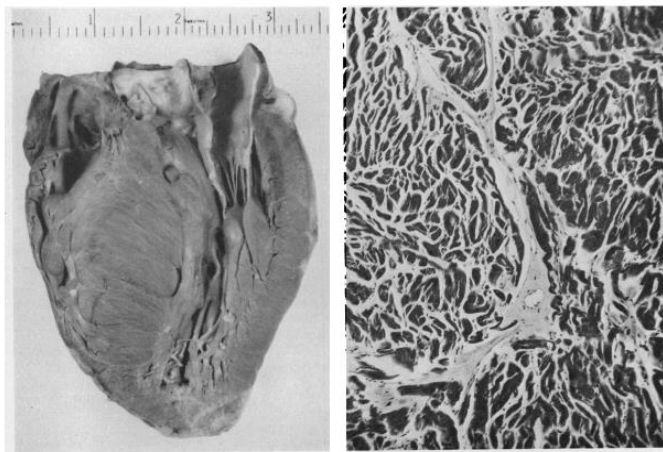


FIG. 1.—Case 1. Localized hypertrophy of the interventricular septum.

FIG. 2.—Case 1. Disordered arrangement of muscle bundles with variations in size of individual fibres (H & E $\times 80$).

TEARE D. *Br Heart J.* 1958

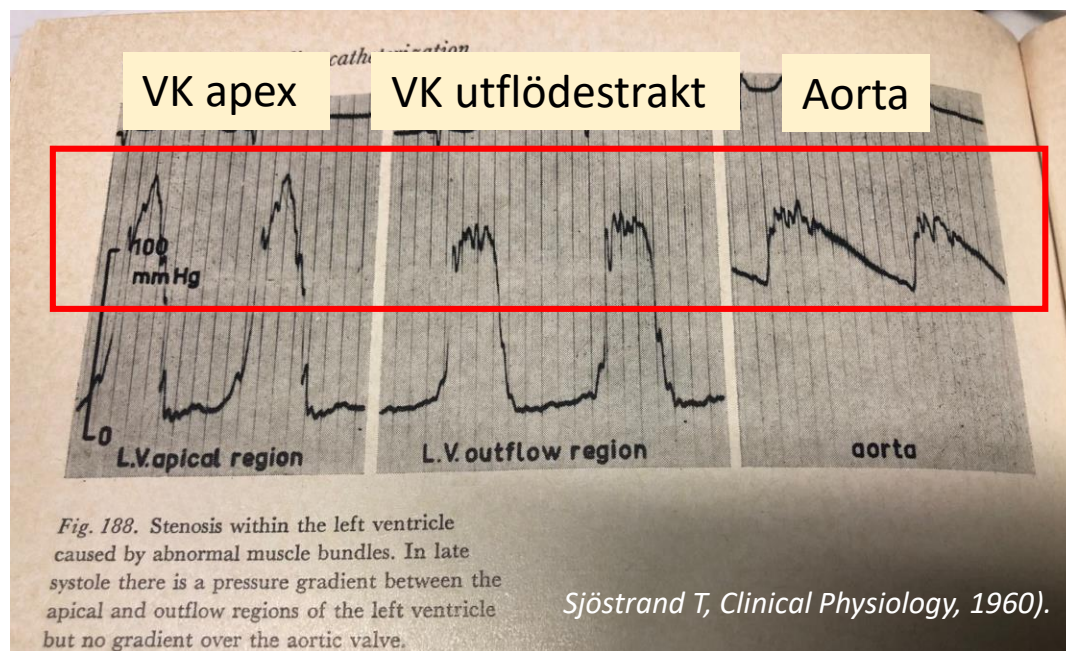


Fig. 188. Stenosis within the left ventricle caused by abnormal muscle bundles. In late systole there is a pressure gradient between the apical and outflow regions of the left ventricle but no gradient over the aortic valve.

Sjöstrand T, Clinical Physiology, 1960).

Hjärtkateterisering med tryckregistrering i VK apex och utflödestrakt, och i aorta, visar patologisk tryckgradient som vid obstruktion inom VK mellan apex och VK utflödestrakt (från *Sjöstrand T, 1960*).

HCM – definition

- **Ärftlig hjärtmuskelsjukdom**

mutationer i gener som reglerar kontraktila muskelfilament, genetisk mutation identifieras hos ca 40-60%*, nedsatt penetrans viktigt med familjeanamnes avseende hjärtsjukdom, SCD

- **Prevalens av HCM ca 1/500**

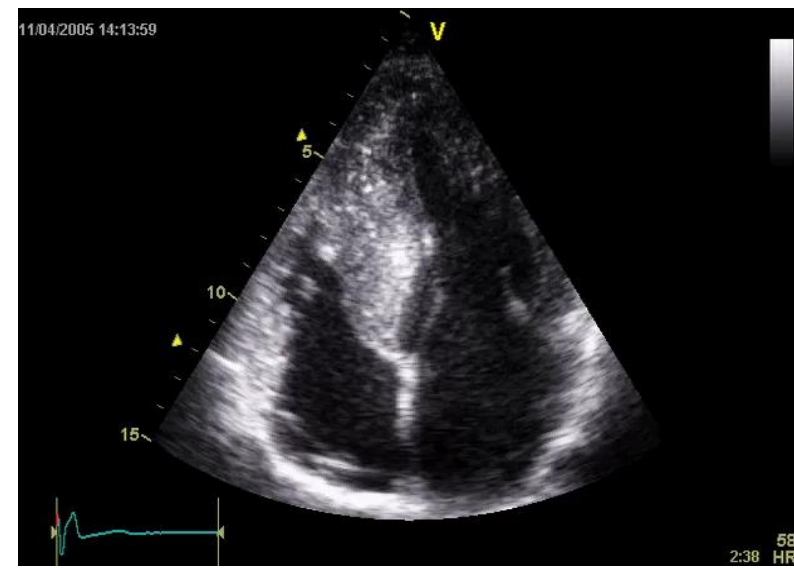
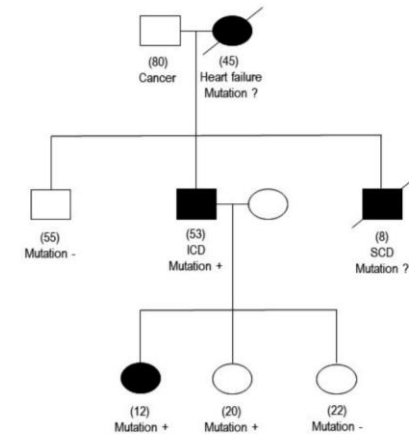
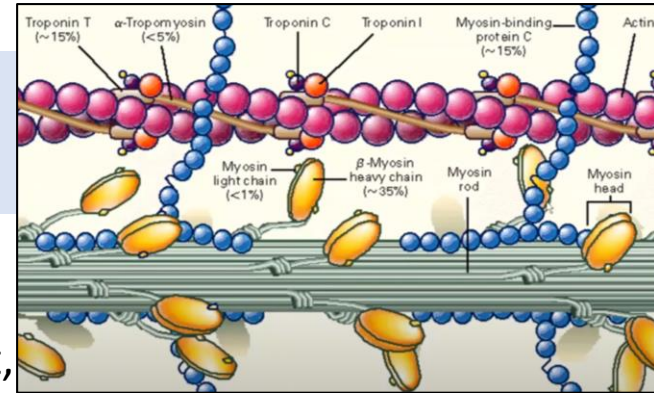
- **Hjärtmuskelhypertrofi utan systemisk/metabol orsak**

Vägg tjocklek

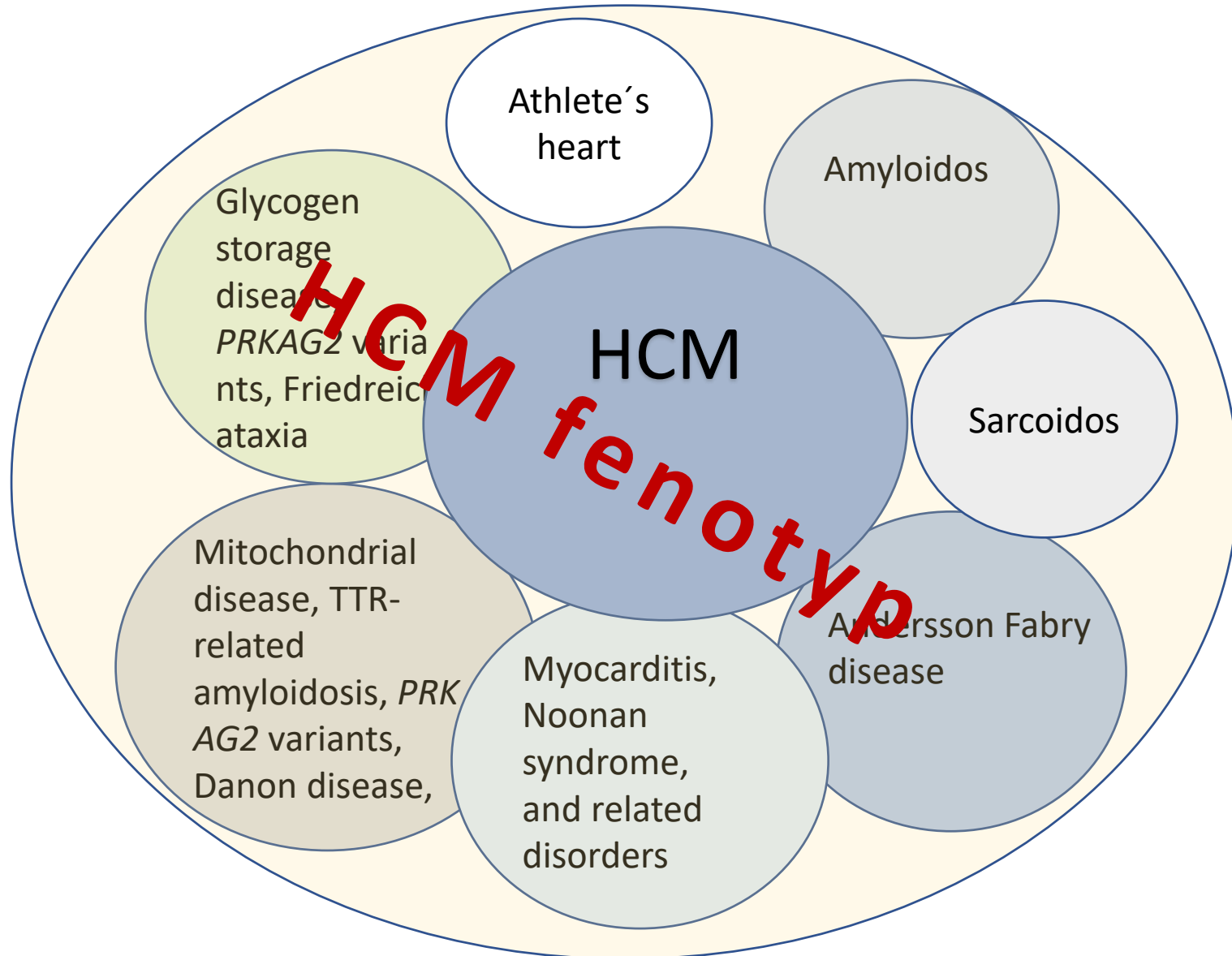
≥15 mm oavsett lokalisation i VK

≥13 mm (G+ individer/släktingar till HCM-pat)

- **Dynamisk utflödesobstruktion** (ca 70%)
- **Mortalitet** ca 0,5%/år (>50% SCD)

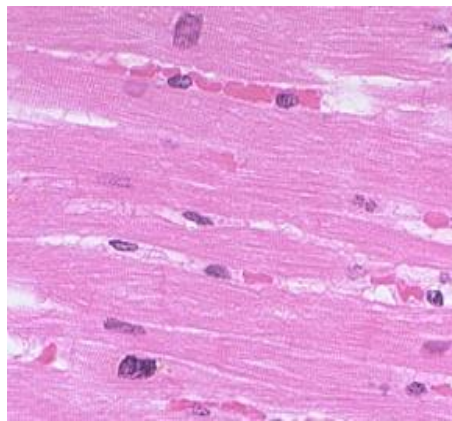


HCM-fenotyp kan ses vid andra diagnoser, utvidgad utredning,

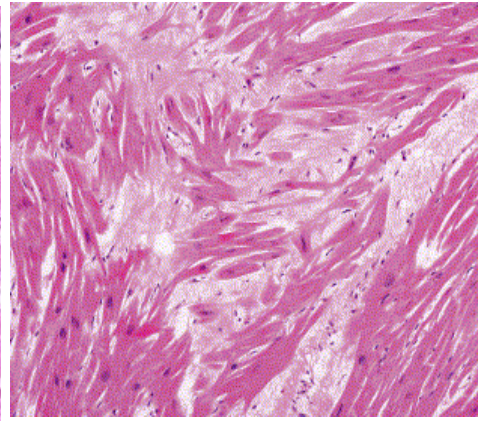


After ESC Guidelines for Cardiomyopathies, 2023

HCM – typiska histopatologiska förändringar



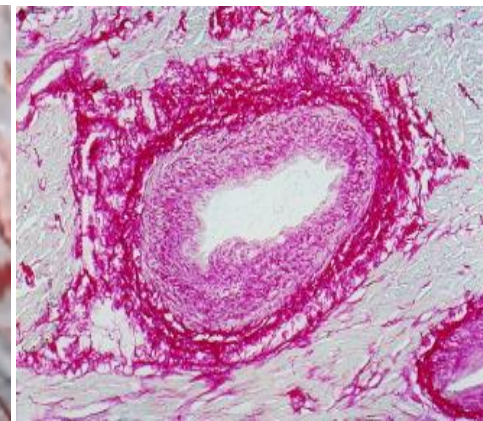
Normal hjärtmuskel



* HCM "Fiber Disarray"



**Interstitiell fibros



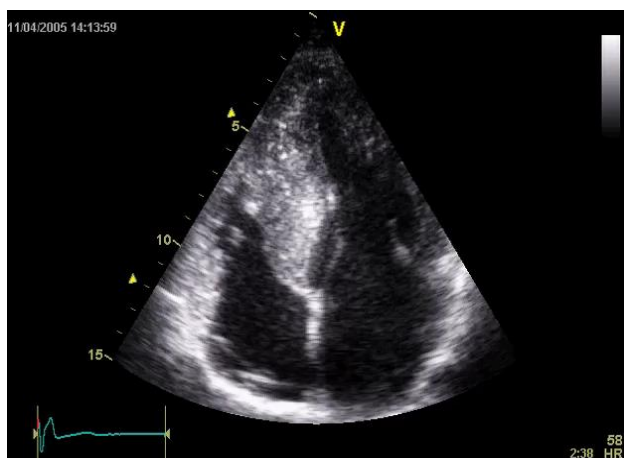
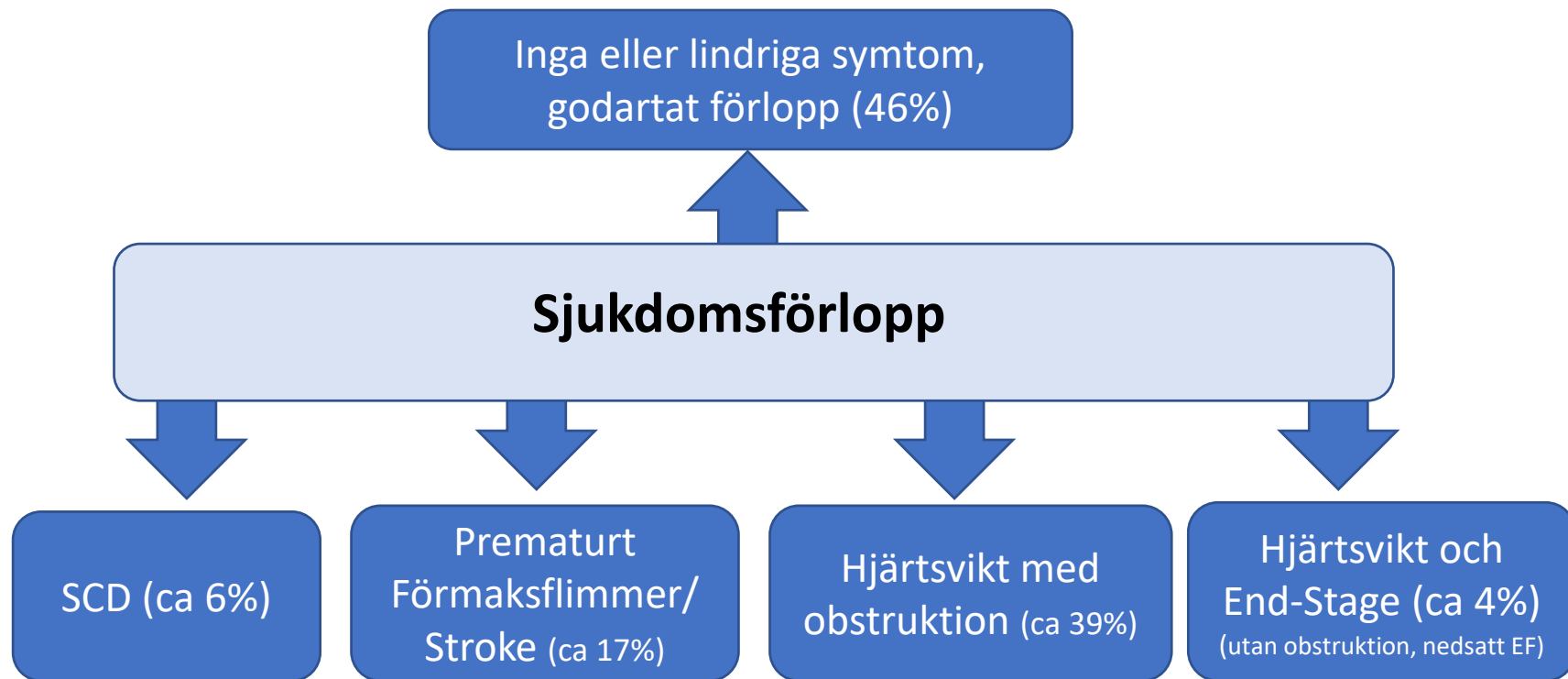
** Peri-vaskulär kollagen

Hjärtmuskelceller stora - med diameter $>20\mu\text{m}$ = hypertrofi, stor cellkärna deformerad, kan vara dubbel,

Fibros kan vara interstitiell, ersättningsfibros eller ärr, eller perivaskulär fibros

Förändringar i **små artärer** i myokardiet - dysplastiska, tjocka väggar (ökad kollagen i media/adventia) > mindre kärlumen och minskad dilatationsförmåga > ischemi.

HCM – sjukdomsförlopp/prognos

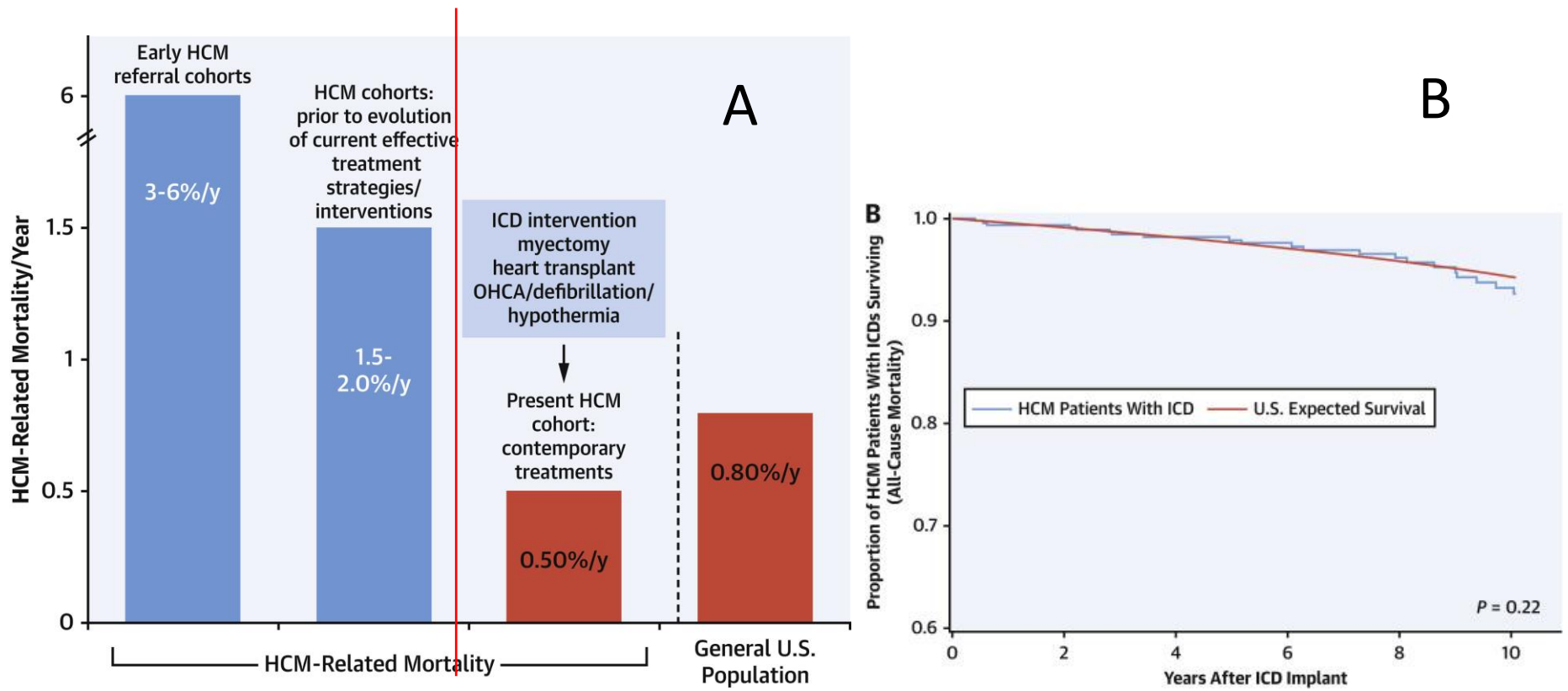


End-stage HCM – misstanke när:

- VK-diameter ökar något,
- Väggtjocklek oförändrat/minskar
- Sjunkande EF till ca 50%,
- Ingen LVOT obstruktion,



HCM – mortalitet

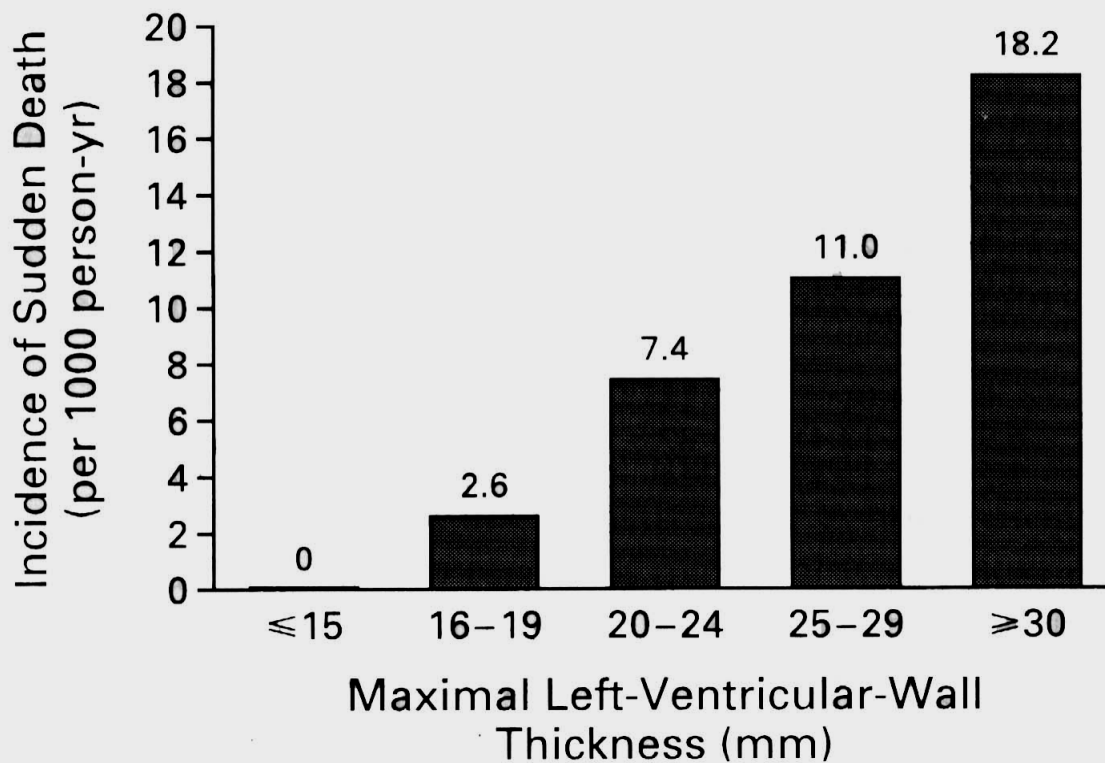


A - Reducerad mortalitet hos HCM patienter vid **nutida behandlingsstrategier** jmf med tiden innan ICD, hjärtransplantation var tillgängliga, också jmf med bakgrundspopulation

B - Överlevnadskurvor för HCM patienter med ICD jmf med bakgrundspopulation

1958	“HCM” case reports
1960-62	Cath/Angio/
1960	Surgical myectomy (Morrow procedure), Betablockad
1969-1971	M-mode Echo - “Systolic Anterior Motion” LVOT-obstruction
1972	M-mode Echo – diagnosis Obstructive /Non-obstructive HCM
1979	termen- Hypertrophic cardiomyopathy - införs
1980	2-D Echo HCM phenotype; SCD in athletes
1988	Doppler ECHO for LVOT gradient ,
1990	1st HCM gene (MYH7)
1992	DDD pacing in HCM
1995	HCM prevalence estimated Alcohol Septal Ablation
1996	Myectomy a low risk procedure
2000	ICD introduced to HCM for SCD prevention
2003	Commercial genetic testing
2000-2010	CMRI in HCM population, morfologi, LGE, scars, fibros
2006	Stress-Echo for physiologically provoked gradient
2010	CMRI perfusion studies in HCM

HCM fenotyp – Hypertrofi

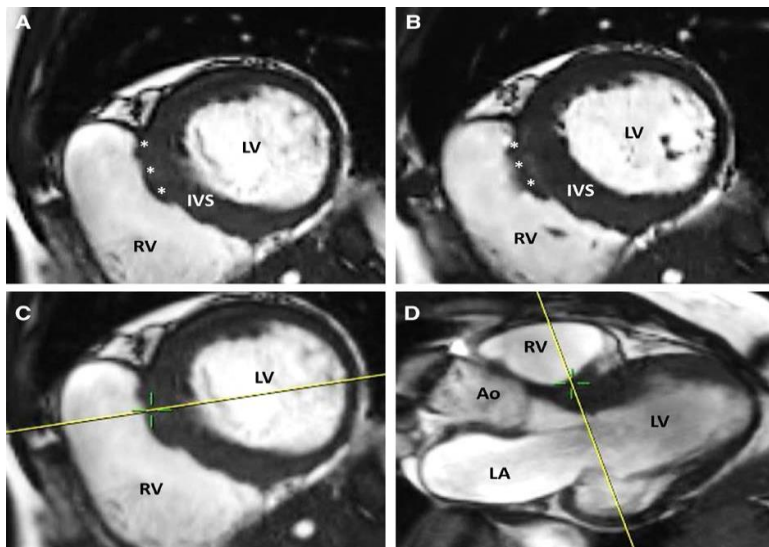


Maximal vägg tjocklek - viktig för prognos och riskfaktor för SCD

SKALL ALLTID MÄTAS och ANGES

Maximal vägg tjocklek och lokalisation i VK skall anges tillsammans med standard mätningar av septum och bakväggen (både på EKO och CMRI)

Maximal vägg tjocklek – CMRI versus EKO



I en studie av *Hindieh W et al* jämfördes max vägg tjocklek mätt med EKO vs hjärt-MR hos 195 HCM patienter, i en retrospektiv analys.

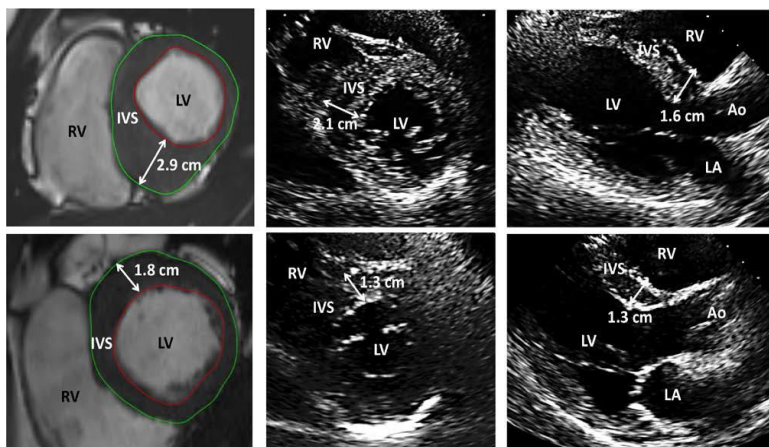
EKO underskattar vägg tjocklek pga:

- dålig bildkvalitet
- fokal hypertrofi i VK utanför standard projektioner på EKO inom sk **"blind spots"**

EKO överskattar vägg tjocklek pga:

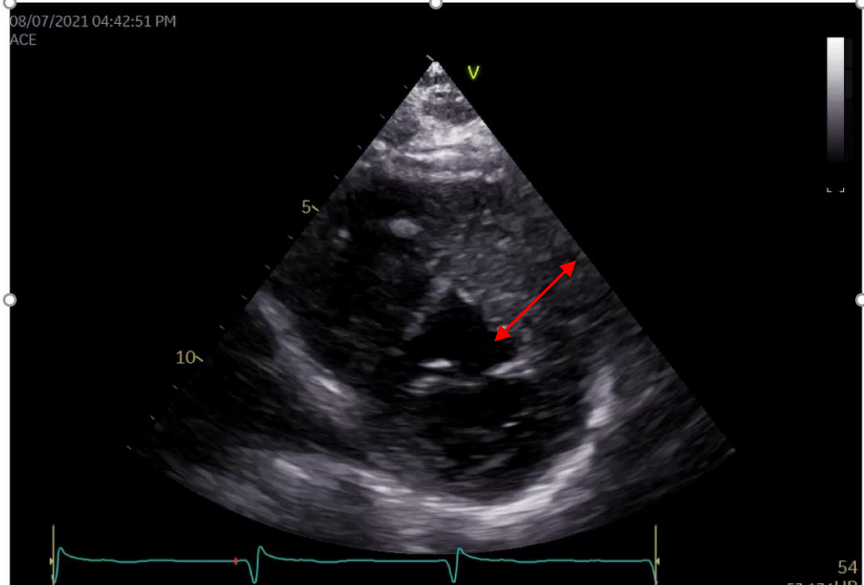
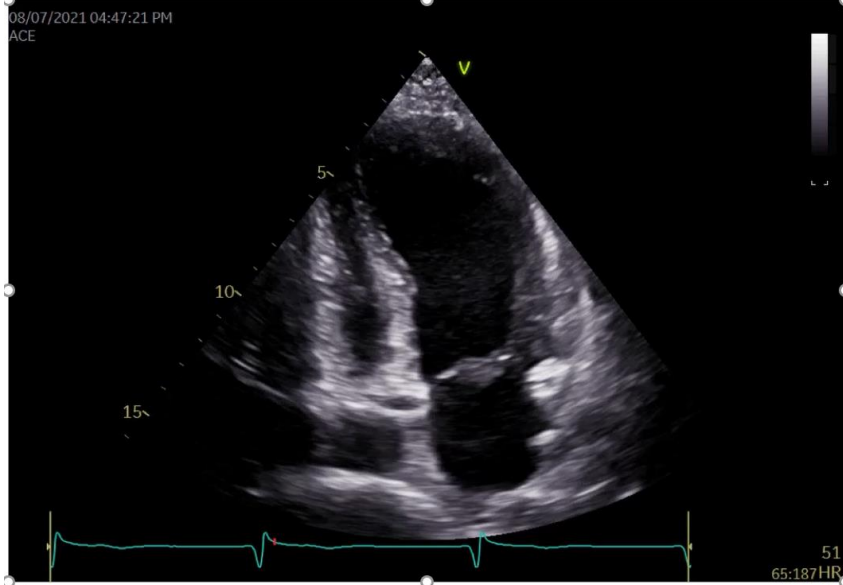
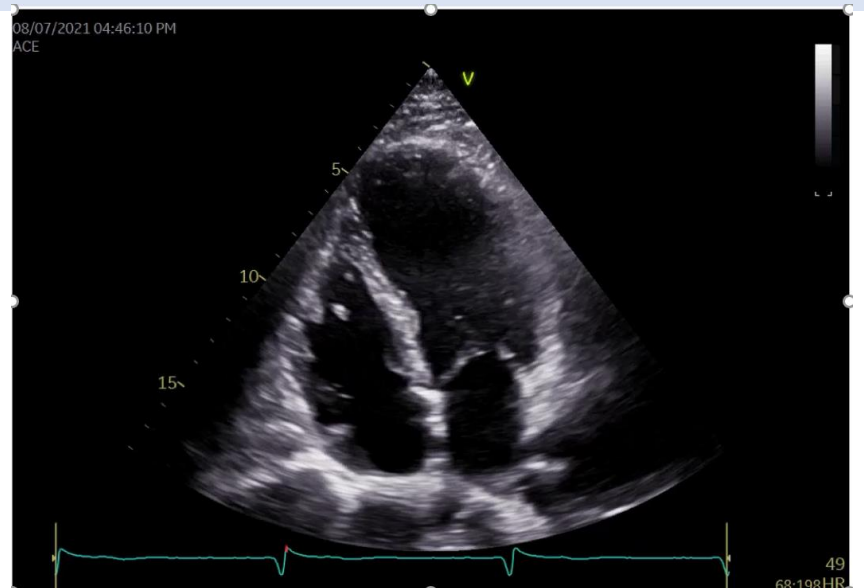
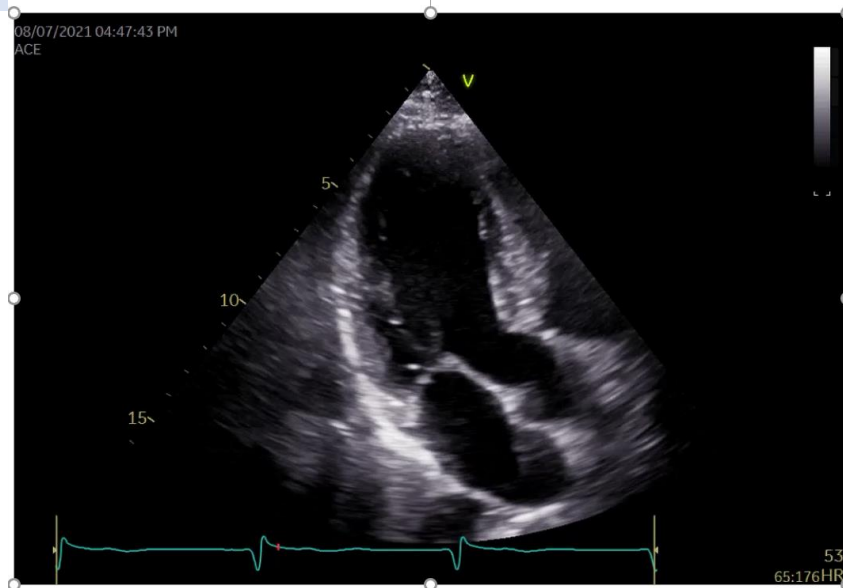
- inkludering av HK-trabekulering,
- VK-trabekulering, papillarmuskel, sned projektion

Hos HCM patienter viktigt att skanna hela VK i långaxel och kortaxel vyer.



Vid dålig bildkvalitet på EKO, eller starka misstankar och negativt EKO ➡ **CMRI**

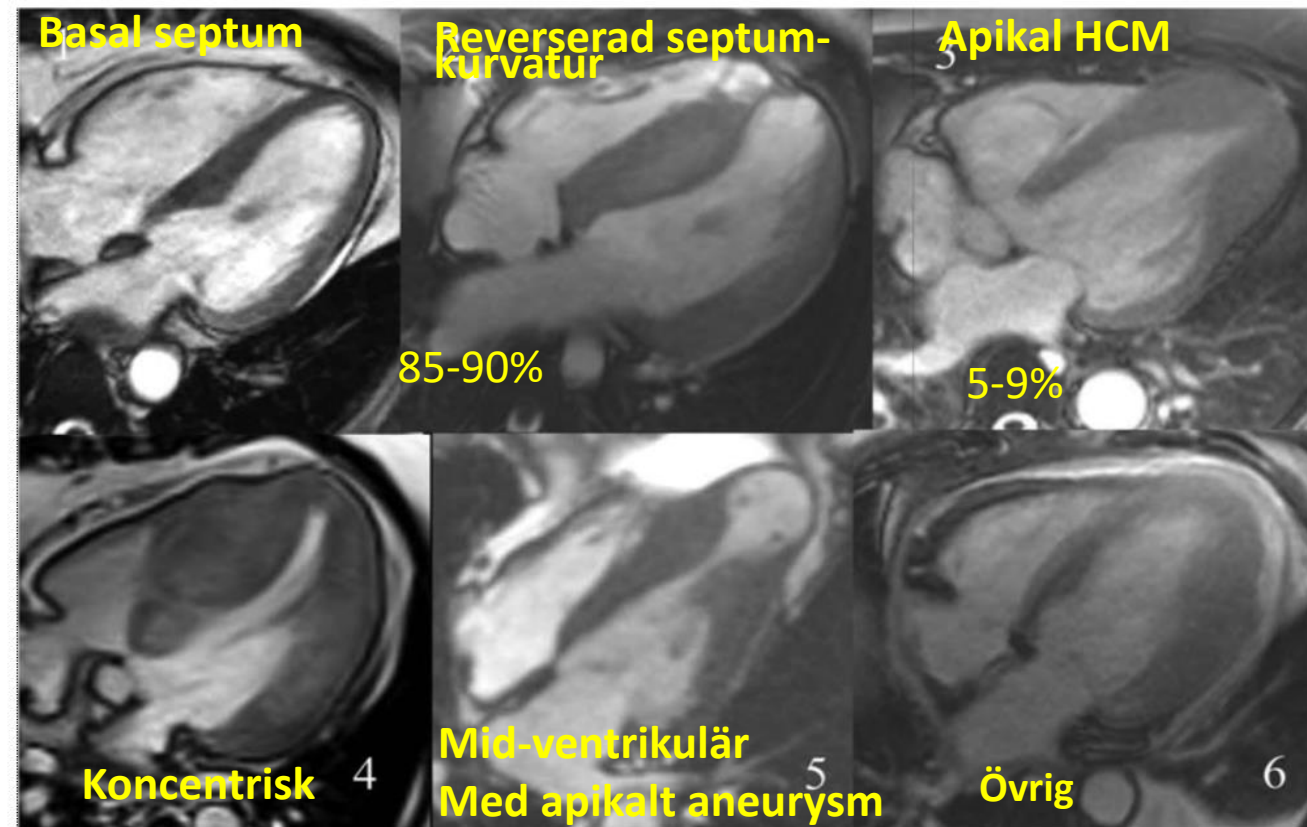
Maximal vägg tjocklek – diskrepans mellan CMRI och EKO



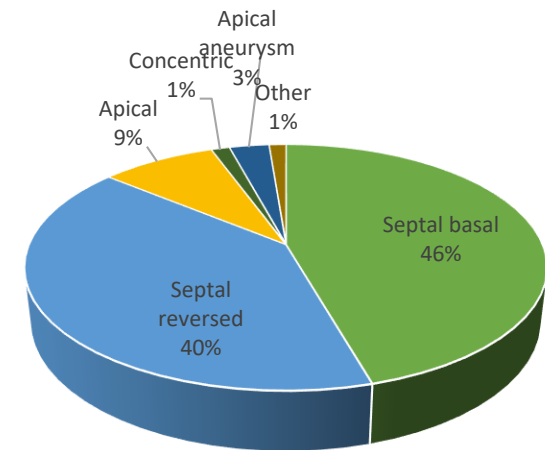
CMRI – max vägg tjocklek anteriora septum 24 mm EKO rapporterade 18 mm

Nytt EKO med fokus på max vägg tjocklek visade mest uttalad hypertrofi basalt anteriort 23 mm

HCM – CMRI - heterogen bild av hypertrofi i VK

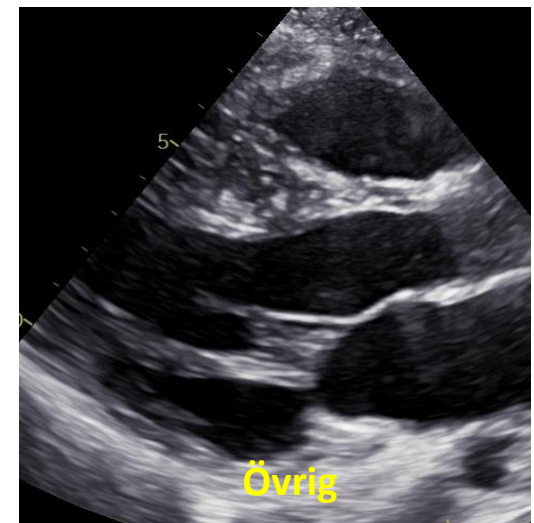
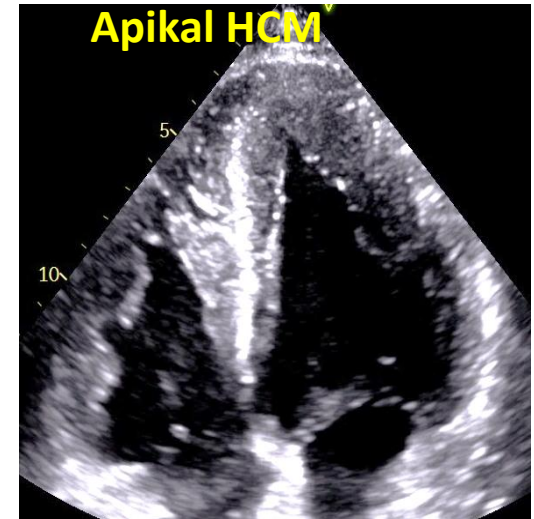
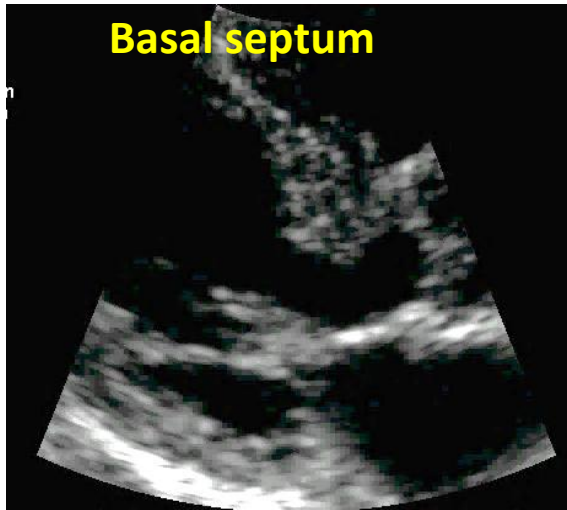


Septal ca 85-90%, Apikal 5-9%, Övriga 5%

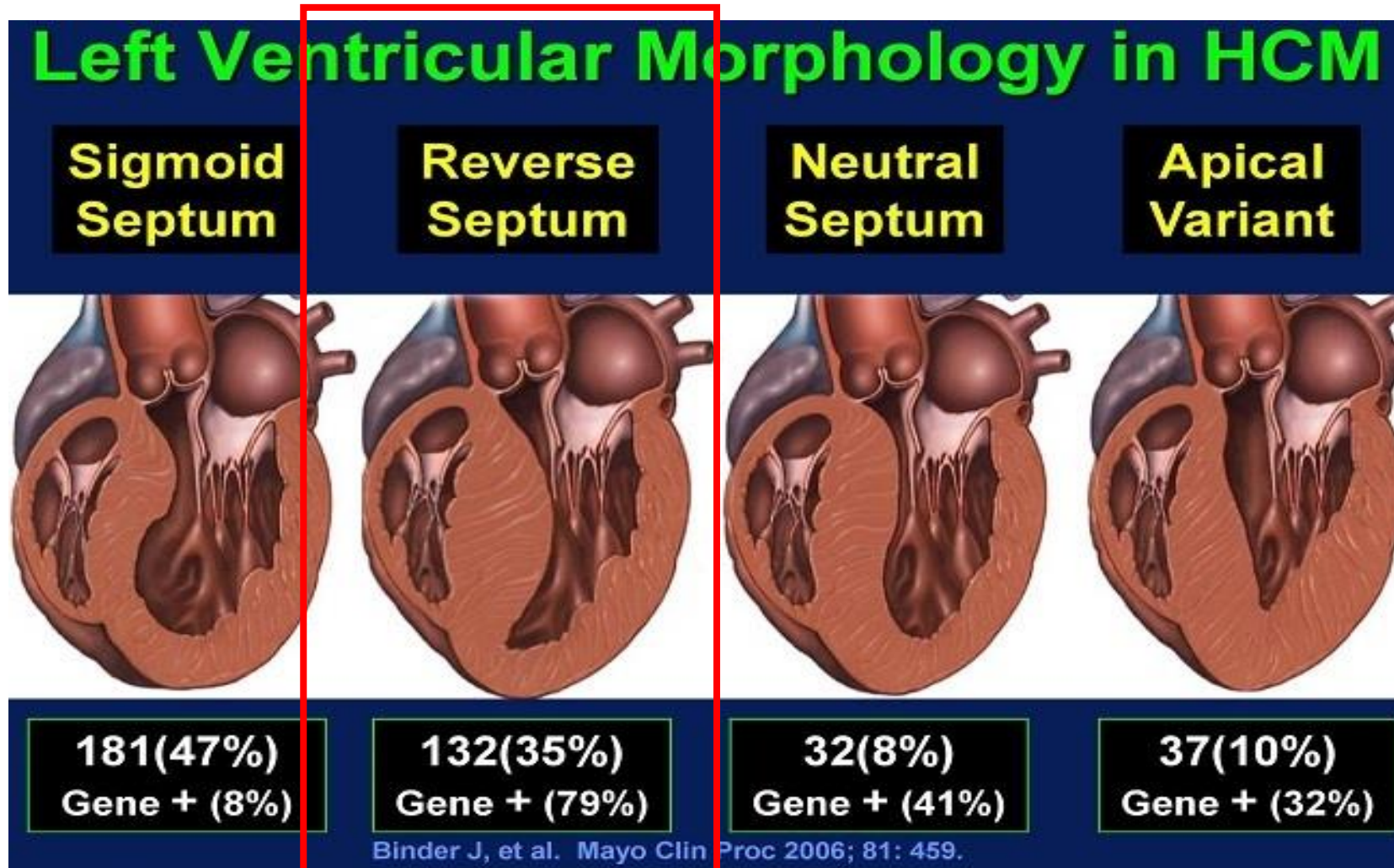


The Hypertrophic Cardiomyopathy Registry (HCMR) of 2755 HCM patients recruited across Europe and North America. CMRI identifierade 6 morfologiska varianter av VK hypertrofi.

HCM – heterogen bild av hypertrofi på EKO, samma varianter som med CMRI kan ses med EKO

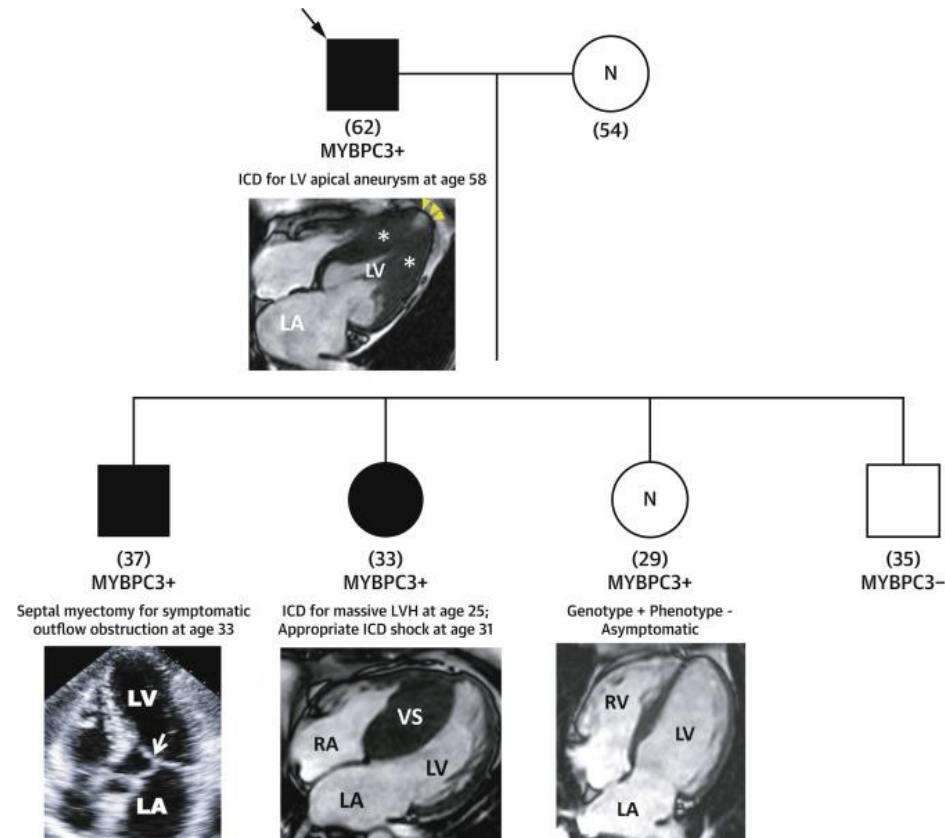


Fenotyp och förekomst av HCM positiv genotyp (Gene+)



382 HCM patienter med hypertrofi variant enligt EKO utan kännedom om genotyp. Fenotyp med "reverserad septumkurvatur" var i 79% förenad med positiv genotyp (Gene +).

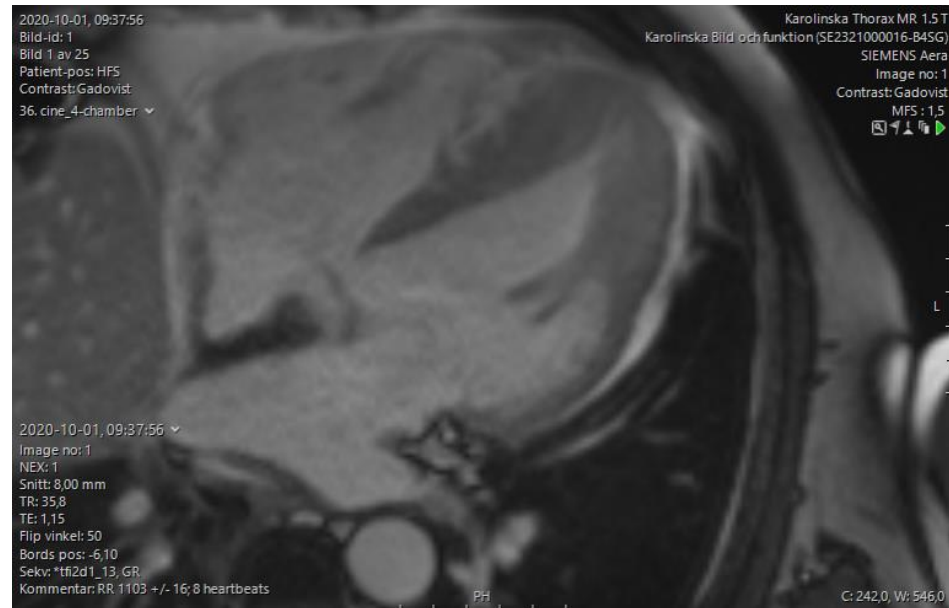
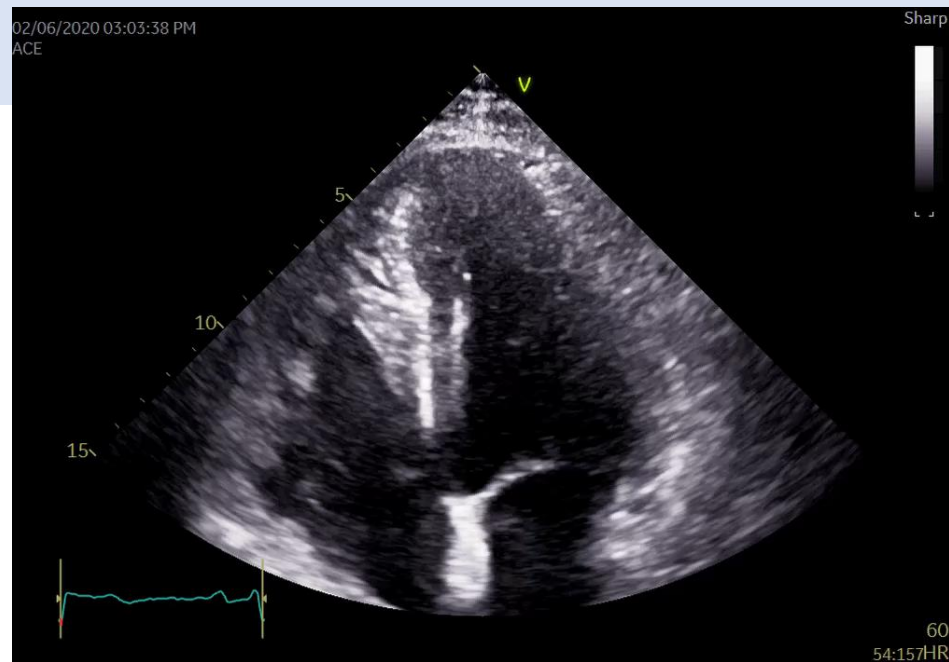
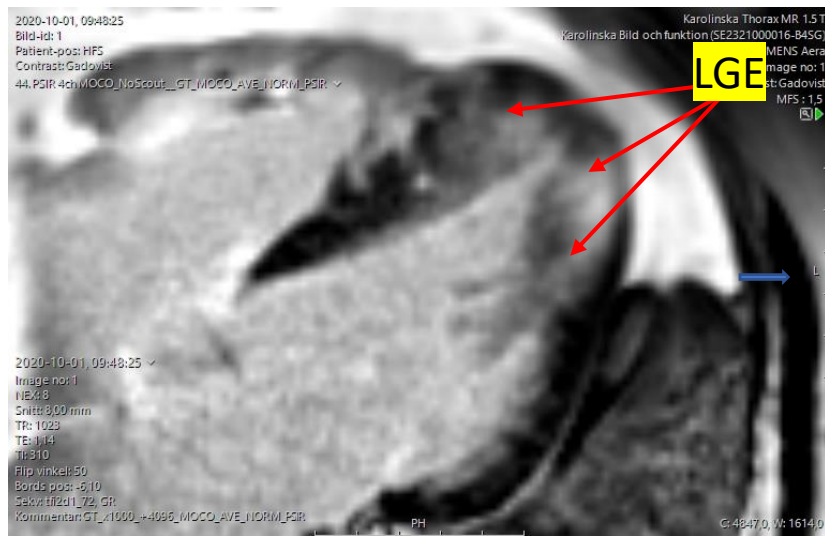
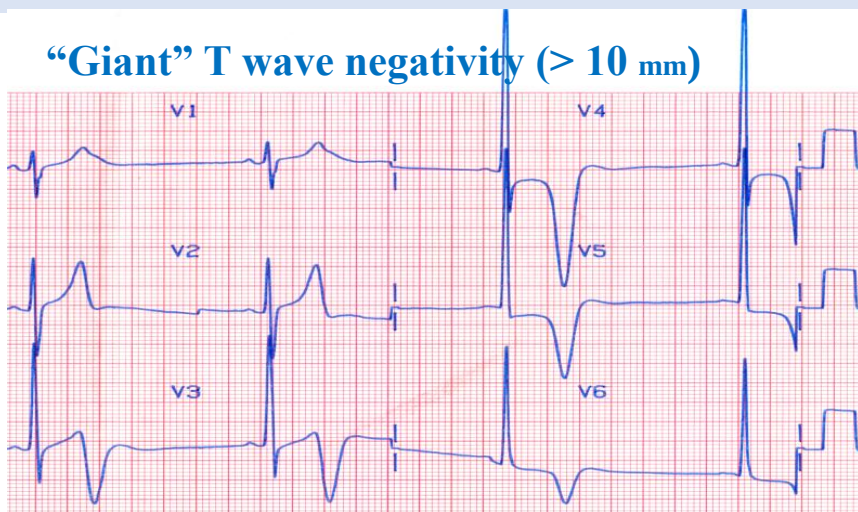
HCM – olika hypertrofivarianter i en HCM familj med Myosin-Binding Protein C (MYBPC3) mutation



Stor variation i HCM fenotyp (graden och lokaliseringen av hypertrofi) vid samma genotyp inom en familj. Indikerar att olika faktorer påverkar genuttrycket.

Apikal-HCM

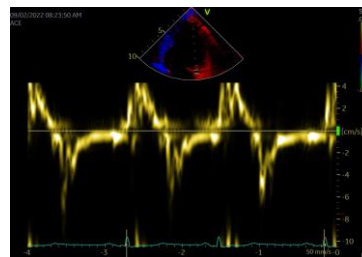
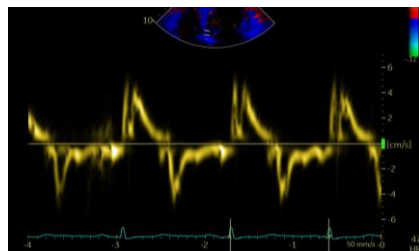
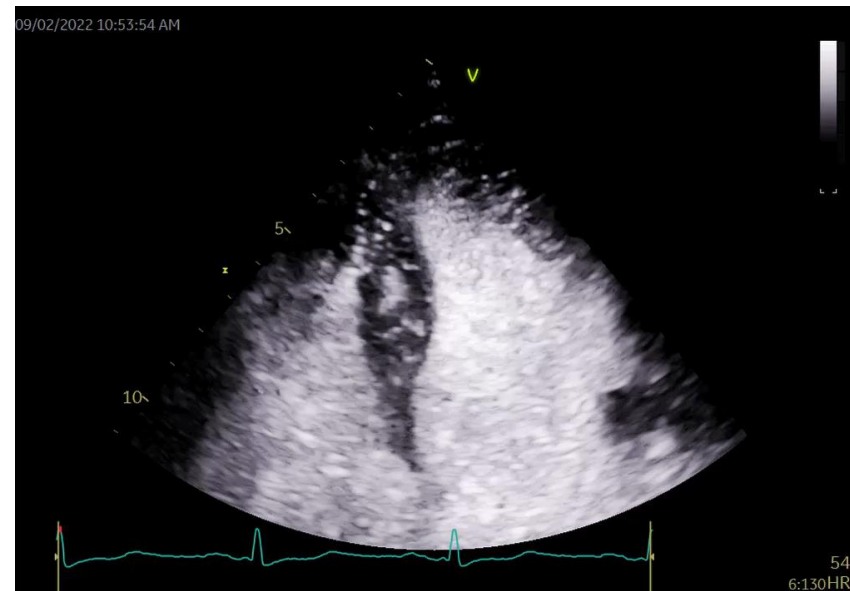
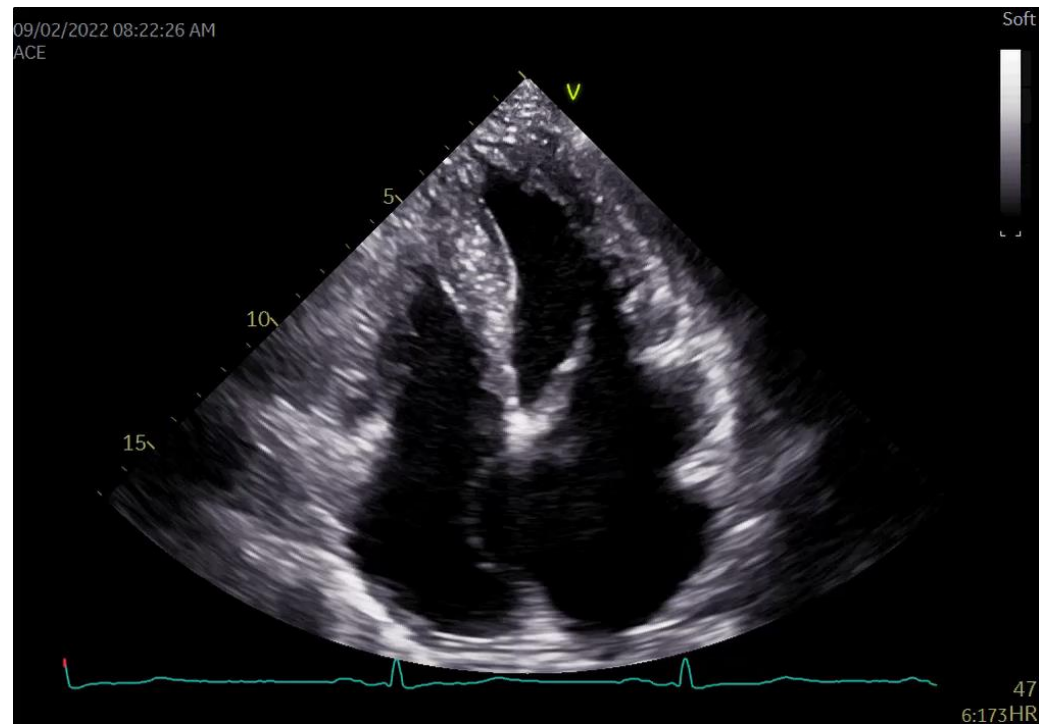
“Giant” T wave negativity (> 10 mm)



Late gadolinium enhancement (LGE) avspeglar replacement (ärr) och interstitiell fibros i myokardiet*

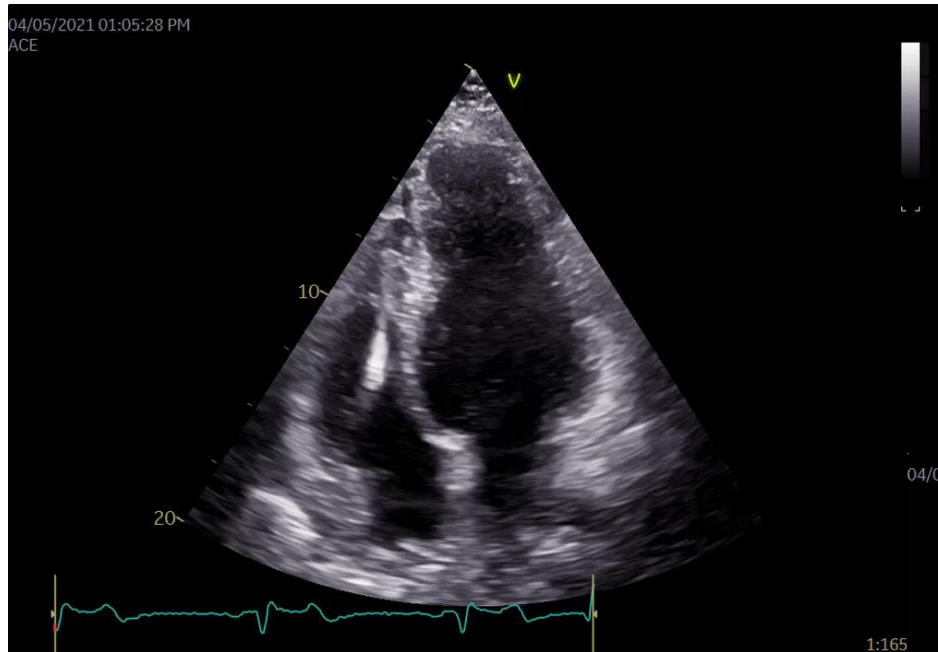
*Moravsky G et al. JACC Car Imag, 2013

Apikal-HCM – kontrast!!!

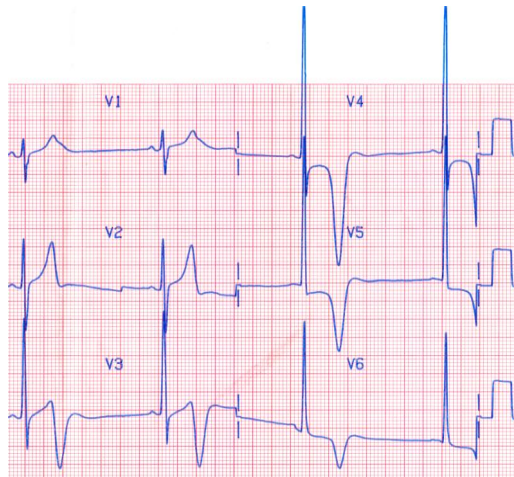
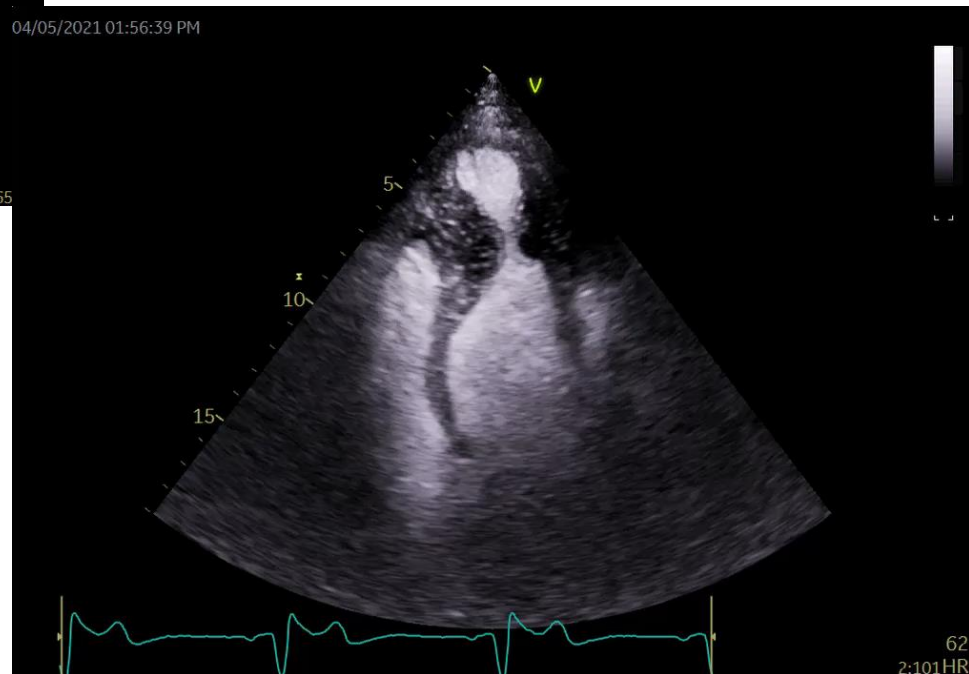


é sept 0,04 m/s, é lat 0,06 m/s, $E/e' = 21$, höga fyllnadstryck

Apikal/midventrikulär HCM med aneurysm – kontrast!!!



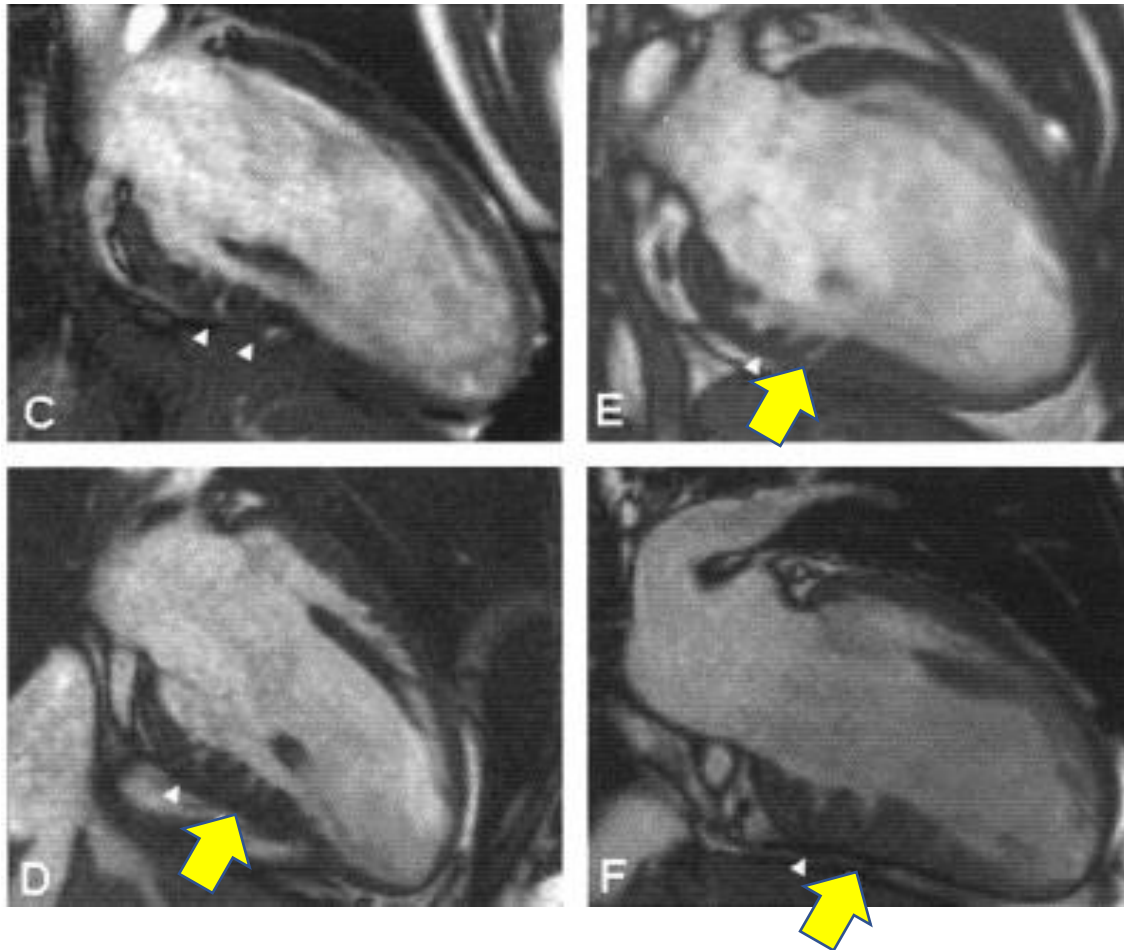
04/05/2021 01:56:39 PM



“Giant” T wave negativity (> 10 mm)

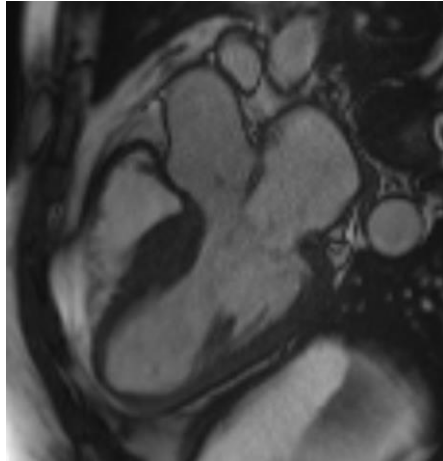
Andra morfologiska förändringar kopplade till HCM

- Kryptor av varierande storlek

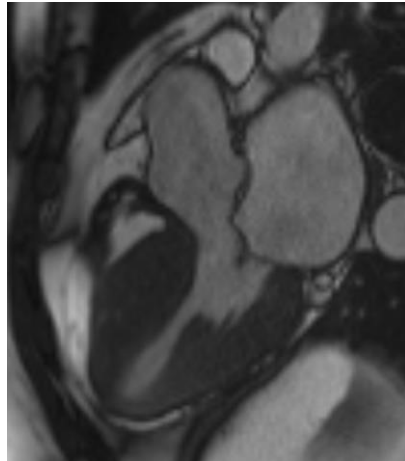


HCM – CMRI för morfologi, fibros och ischemi

Cine ED



Cine ES

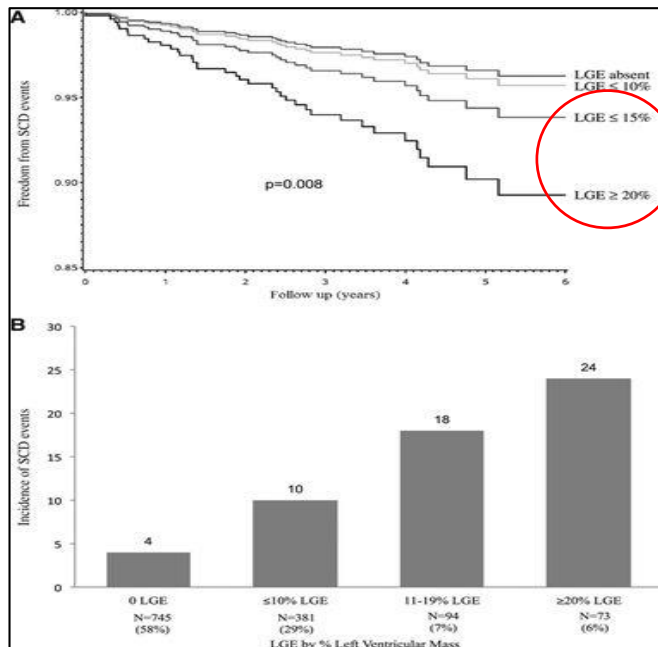


LGE



viktig tilläggsinformation
(vävnadskaraktistik,
fibrosutbredning)

*bör utföras minst en gång,
helst initialt om möjligt
(EACI 2015)*



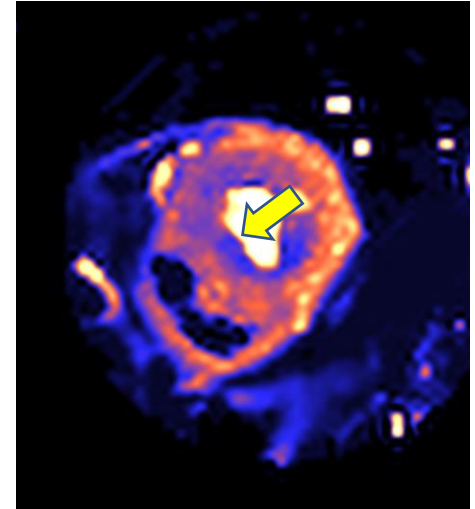
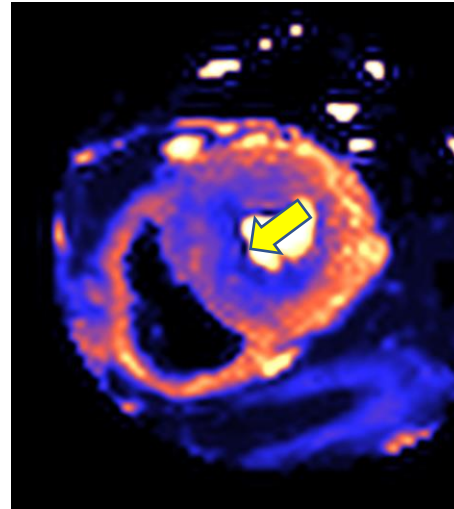
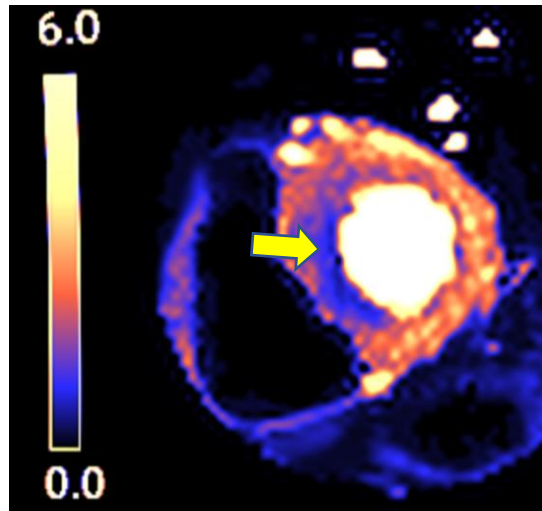
Prognostiskt värde av LGE

LGE ≥15% of VK massa medför

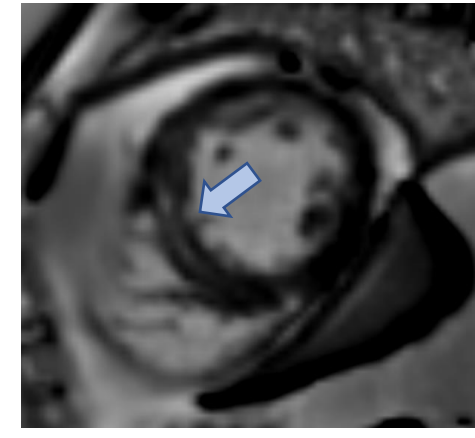
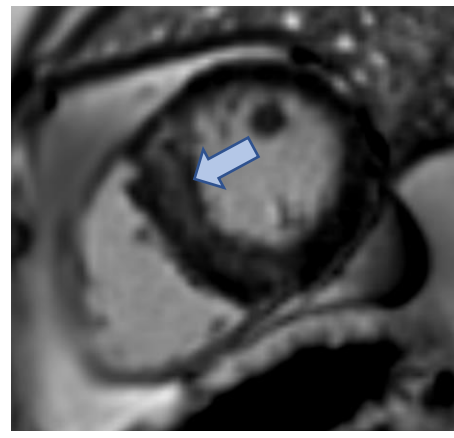
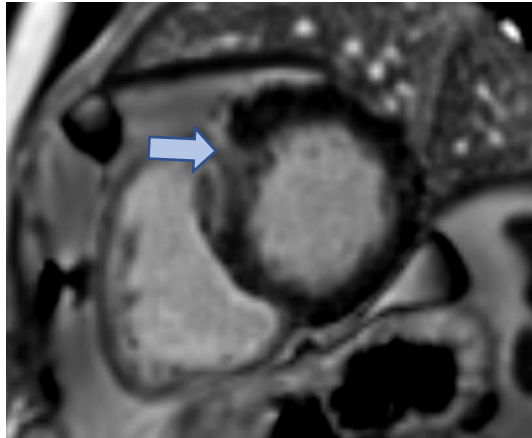
- ökad risk för SCD x 2
- risk för utveckling av end-stage HCM (EF < 50%)

HCM – CMRI ischemi- och fibrosbedömning

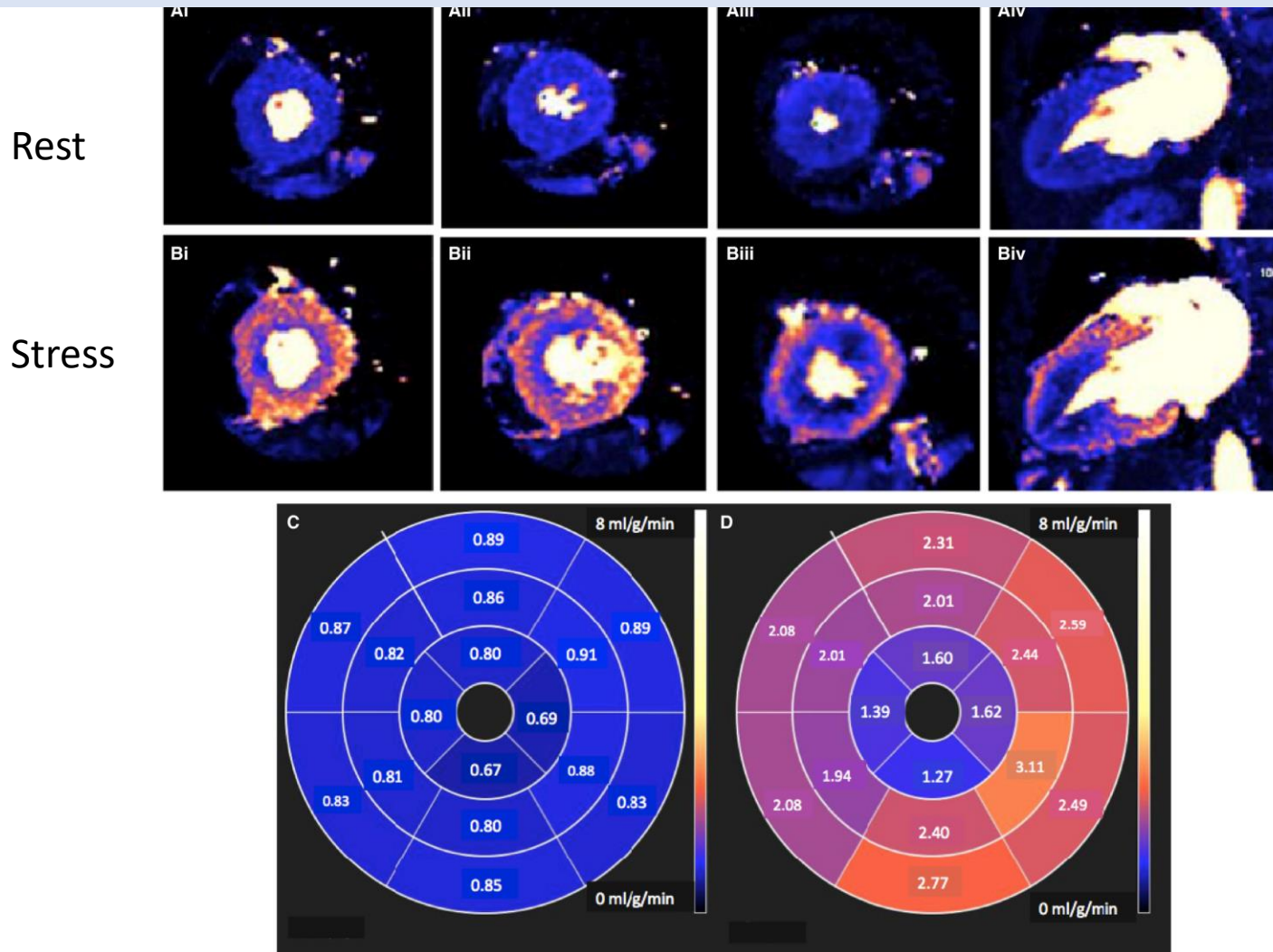
Ischemi:
Subendokardiell
perfusionsdefekt vid
adenosinstress



LGE:
midmural fibros



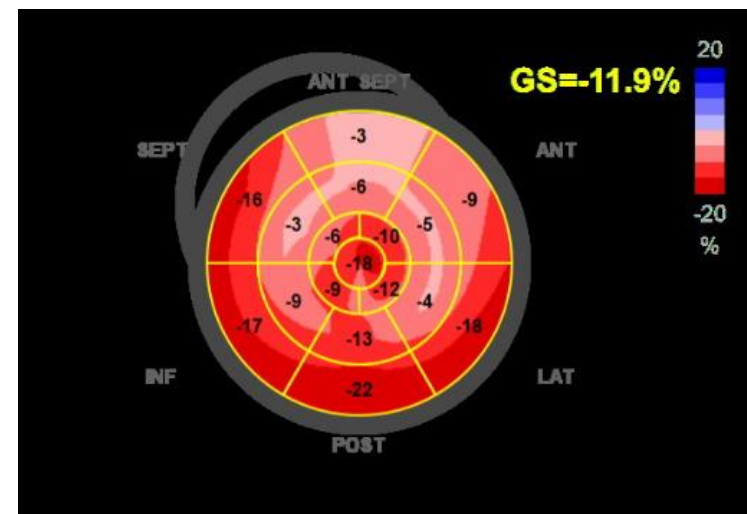
CMR quantitative perfusion mapping i ApHCM



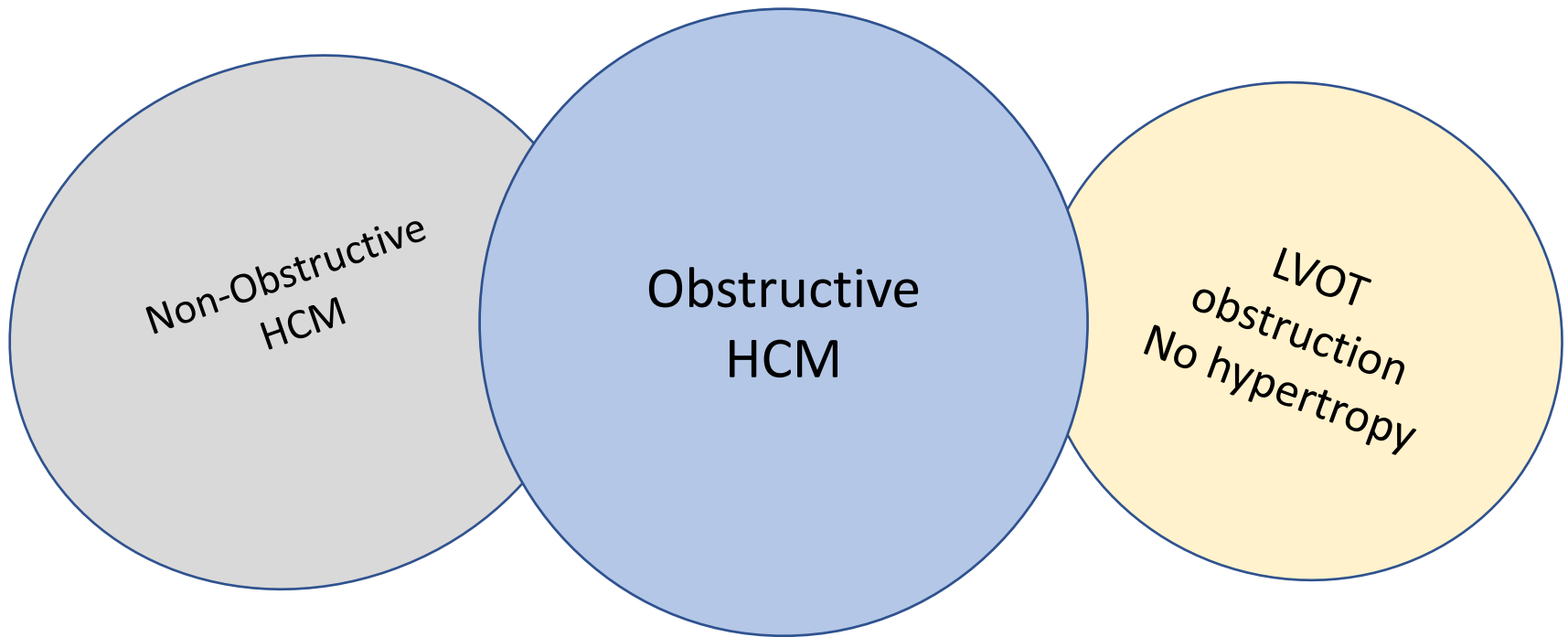
Quantitative perfusion mapping in ApHCM. CMR pixelwise inline perfusion maps at rest and stress (below)

HCM – funktion

- VK dimensioner
- VK systolisk funktion-
 - **GLS** bättre/känsligare mått än EF
 - **EF vid HCM** ofta supranormal
 - **OBS! EF $\leq 50\%$ indikerar End-stage HCM**
 - **GLS** –påverkad deformation regionalt/globalt
 - **GLS** – korrelerar med fibros i biopsier
 - **GLS** är riskfaktor för arrytmier
- Slagvolym - sänkt p g a ofta liten VK-kavitet
- VK diastolisk funktion
 - $E/e' > 14$
 - LA volume index > 34 mL/m²
 - Pulmonary vein atrial reversal velocity (Ar-A duration ≥ 30 ms)
 - TR Vmax > 2.8 m/s
- VF volym indexerad för BSA
- HK hypertrofi, funktion, obstruktion
- PA-tryck

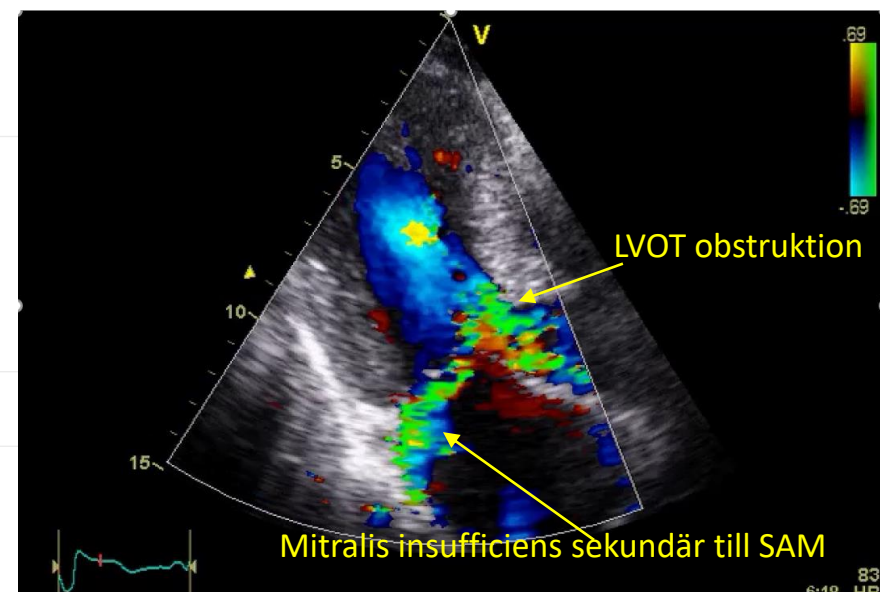
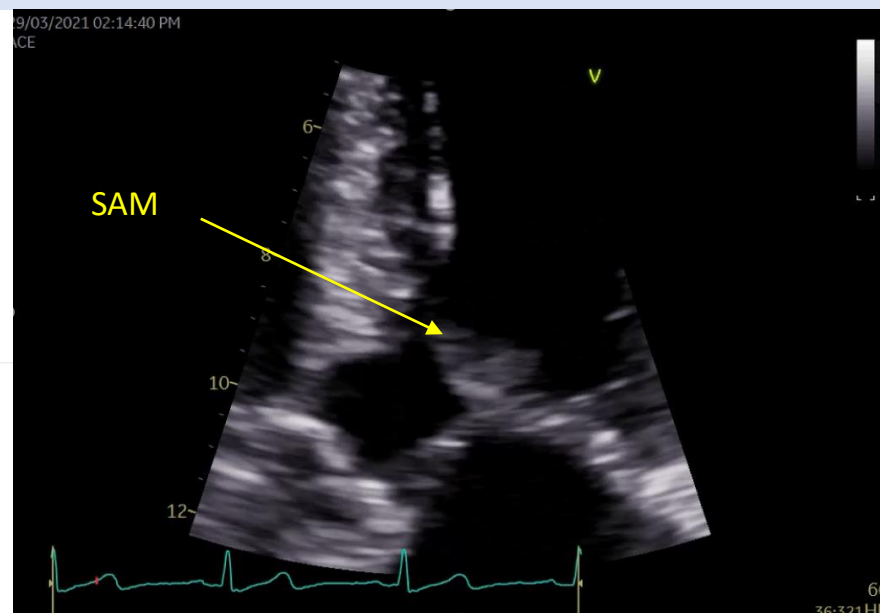
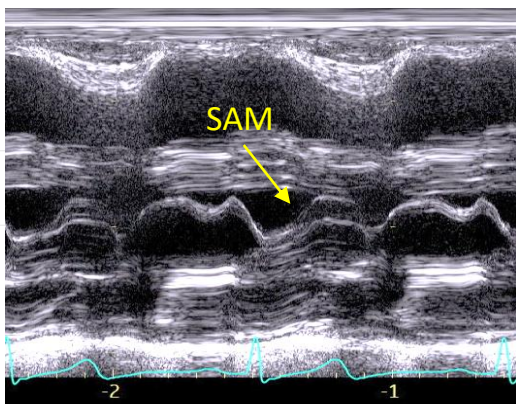


HCM fenotyp – utflödesobstruktion

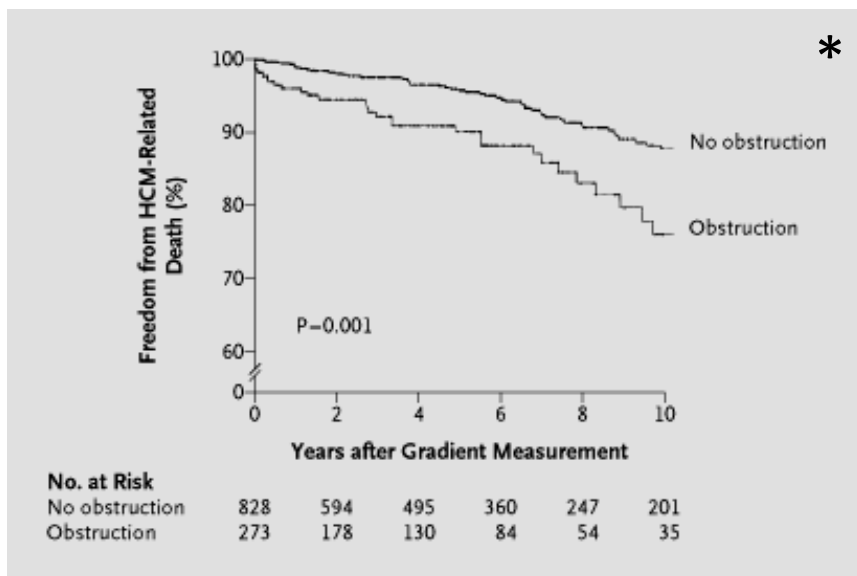


HCM – Utflödesobstruktion

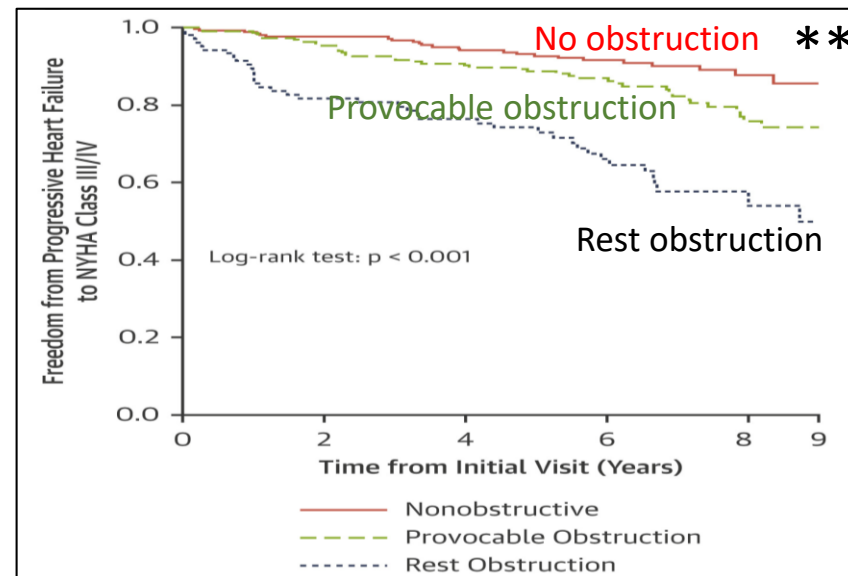
- Dynamisk obstruktion i vila och/eller efter Valsalva manöver
- Nivå och graden för obstruktion, gradient, mekanism (SAM?)
- Utesluta membran i LVOT och Aortastenosen
- Bedömning av mitralisklaff, chordae och papillarmuskel, med bedömning mitralisinsufficiensens grad och riktning
- Stress-eko – cykelbelastning
- TEE inför och under myektomi,



LVOT obstruktion som riskfaktor



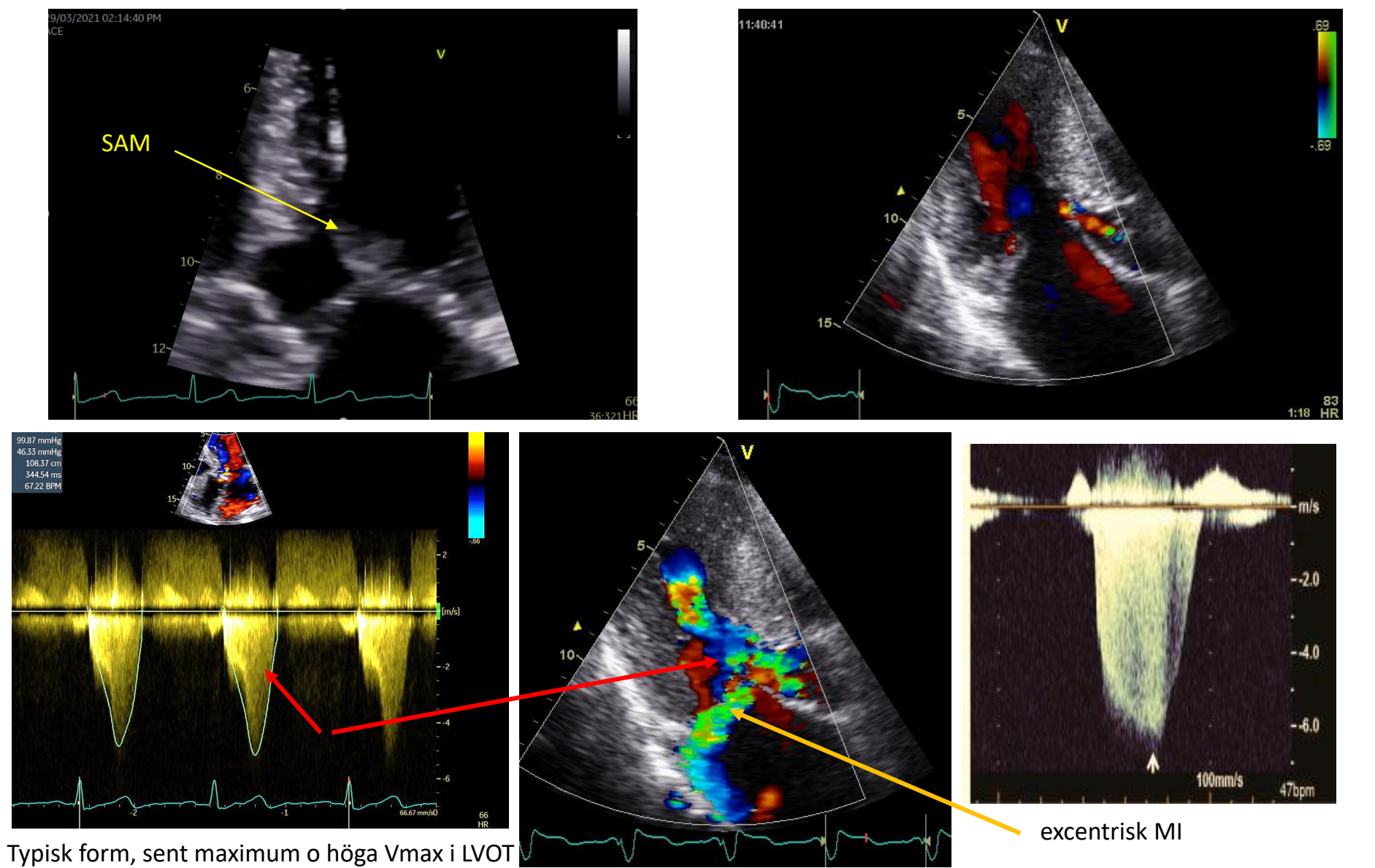
- Högre mortalitet hos HCM med LVOT obstruktion jmf med utan obstruktion
- Ca 30% HCM patienter utan obstruktion i vila rapporterar symptom vid ansträngning
- Högre risk för utveckling av hjärtsvikt-symtom vid vilo- och provocerbar obstruktion



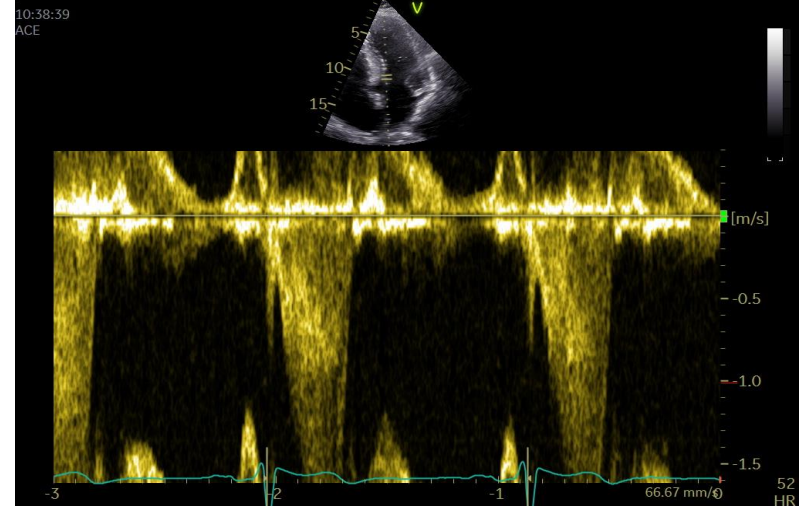
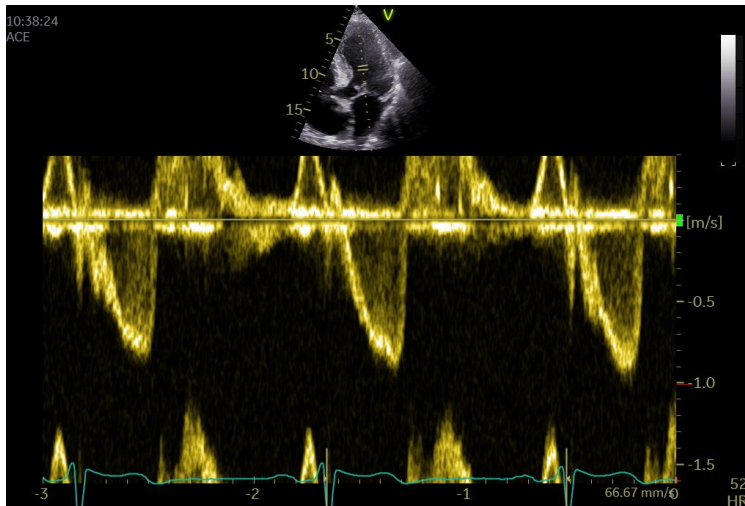
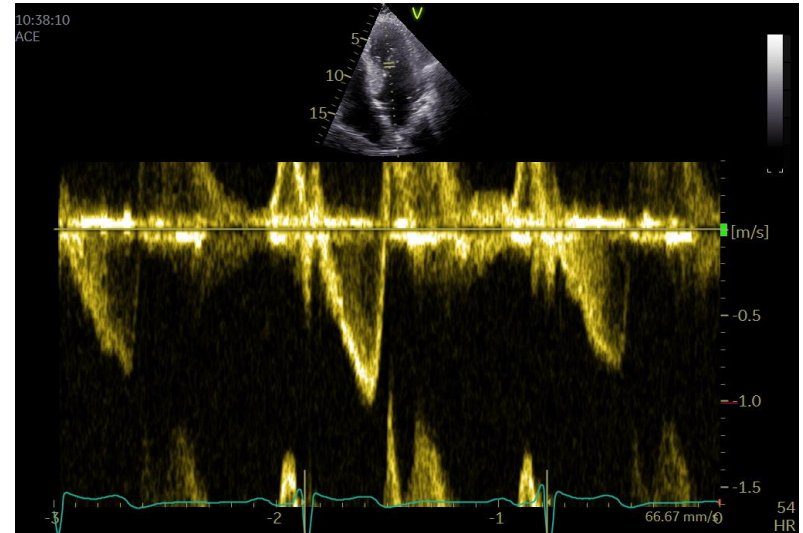
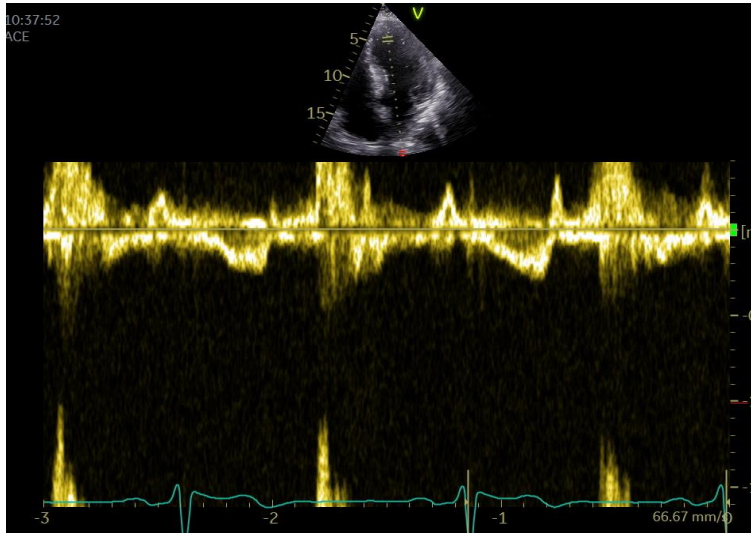
Hur provocera LVOT gradient:

- Valsalva manöver, be patienten stå upp,
- Stress-EKO under cykling
- Arbetsprov på cykel eller gångmatta med EKO direkt efter
- **Ej Dobutamin-stress**
- Vid stress-EKO kan obstruktionen komma efter arbete

HOCM – utflödesobstruktion, SAM, Mitralisinsufficiens

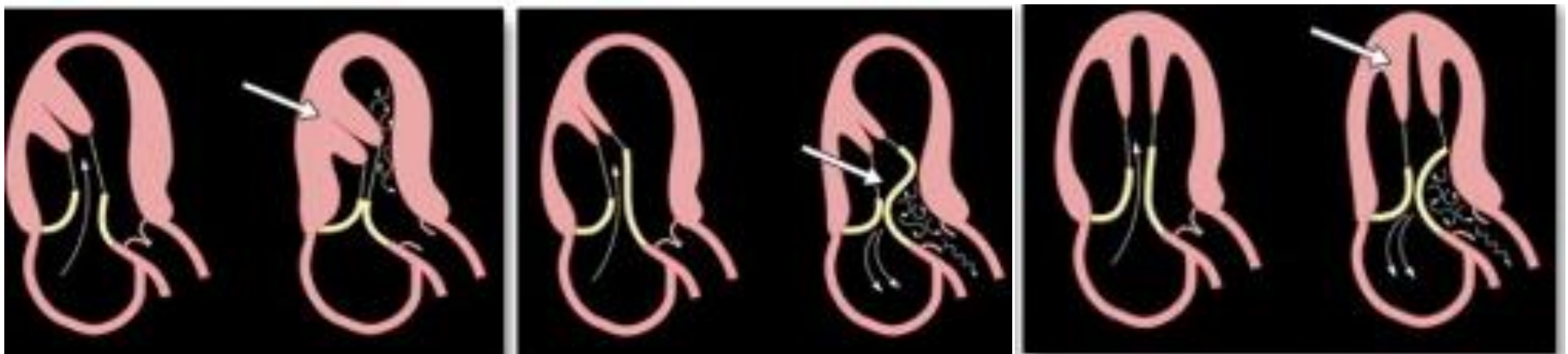


HOCM – utflödesobstruktion – nivåbestämning med färg- och pulsad Doppler

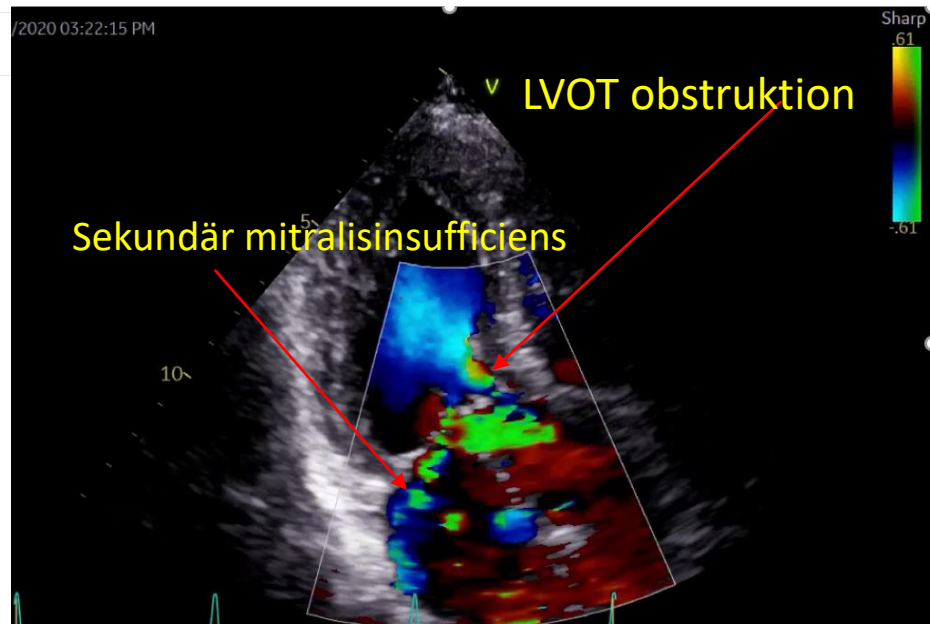
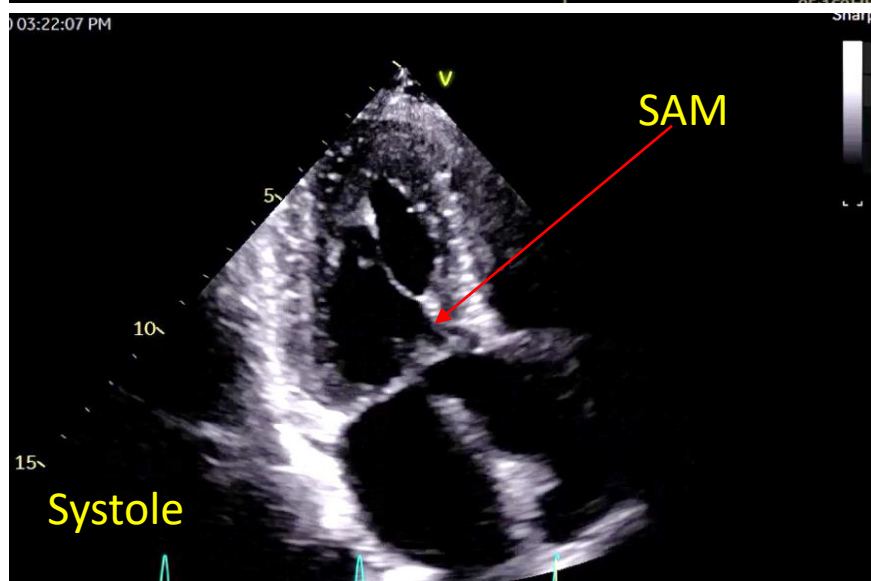
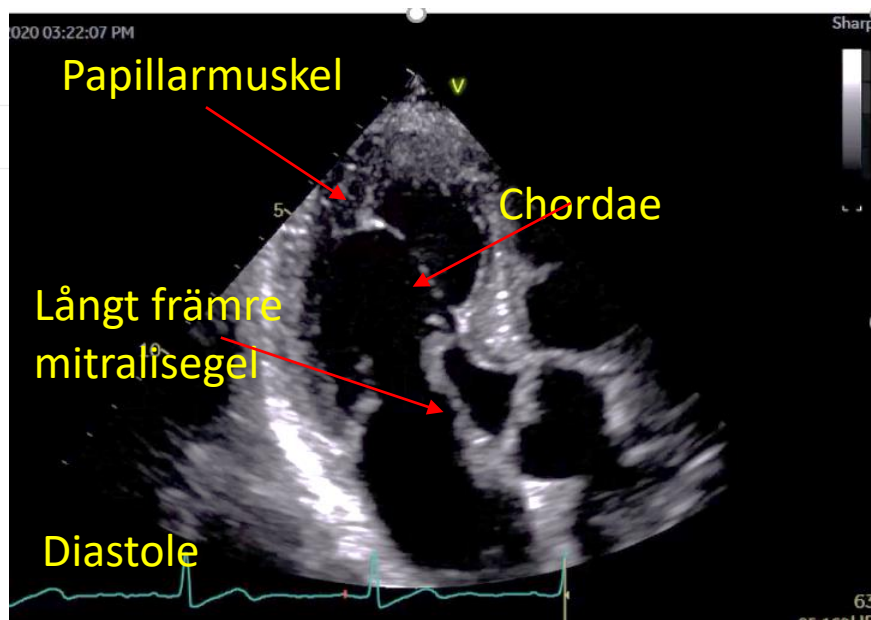


Orsaker till LVOT obstruktion med/utan SAM resp utan/med lindrig hypertrofi

- Avvikelser i mitralisklaff anatomi och/eller i klaffapparaten t ex långa klaffsegel, långa chordae, avvikande papillarmuskel infästning kan leda till subvalvulär gradient
- Vid LVOT obstruktion och lindrig grad av VK hypertrofi bör mitralisklaff/chordea/papillarmuskel anatomi kartläggas med CMRI /TEE (speciellt inför planerat meycctomi eller alkoholablation av septum)

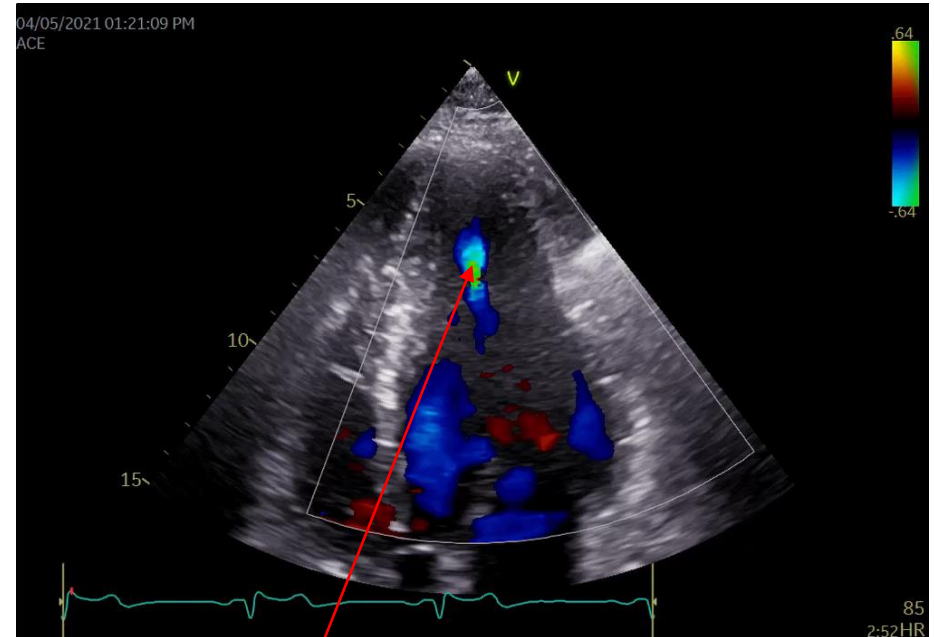
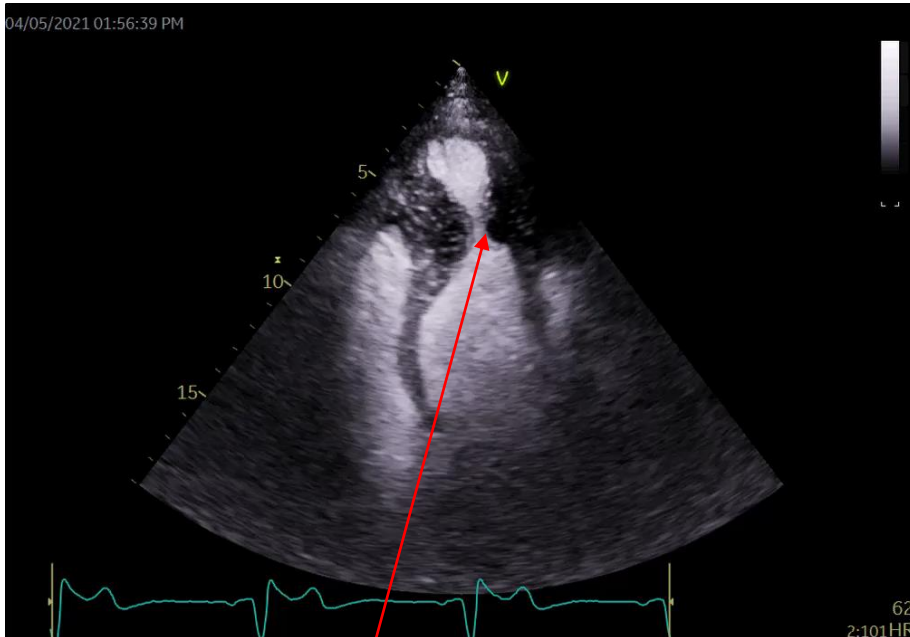


HCM – Utflödesobstruktion och mitraliskalffapparat



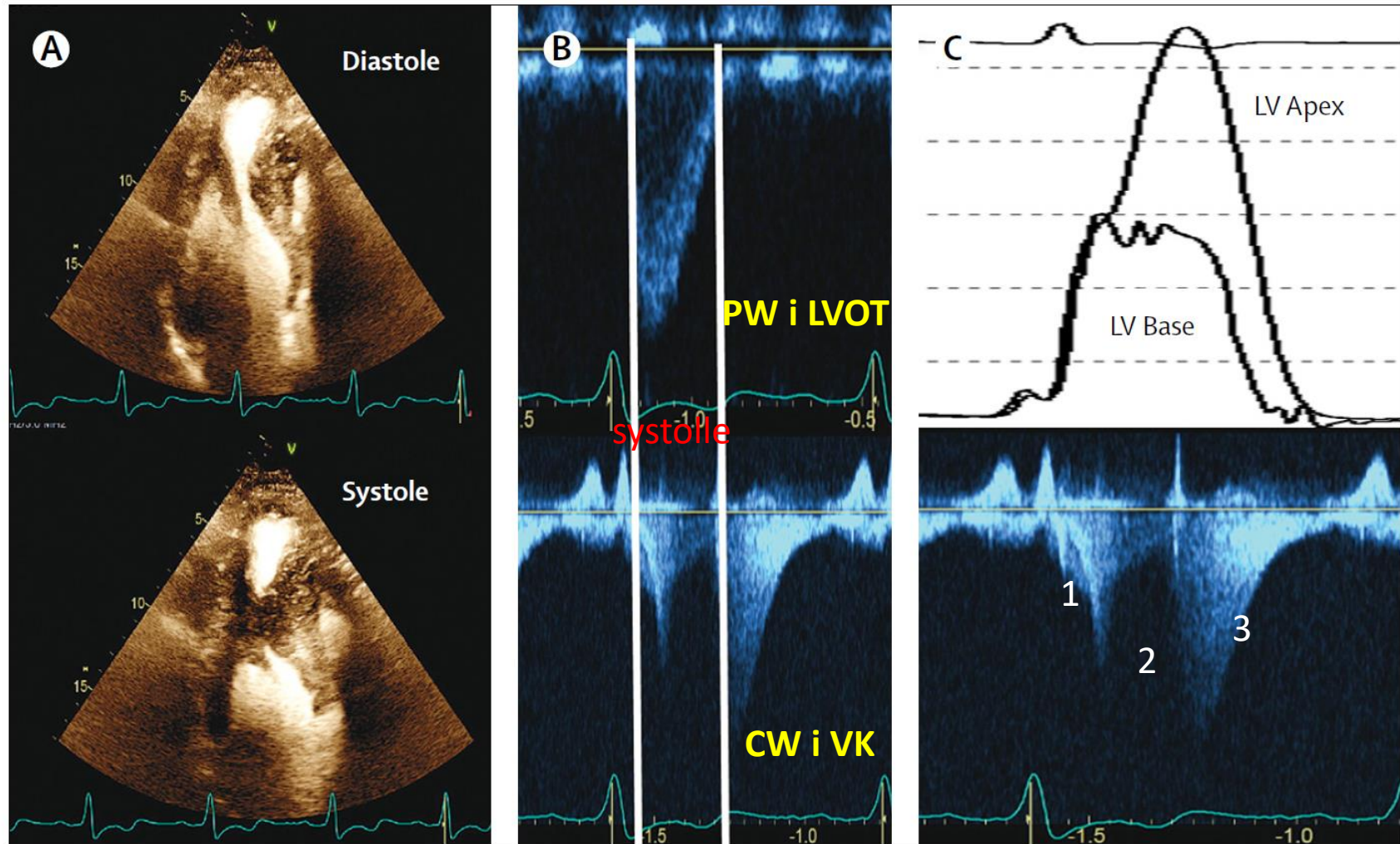
Exempel på måttlig hypertrofi långt främre mitralissegel, långa chordae och apikalt placerad papillarmuskel

Apikalt aneurysm med midventrikulär obstruktion – svårt att registrera midventrikulär hasighet och beräkna gradienten

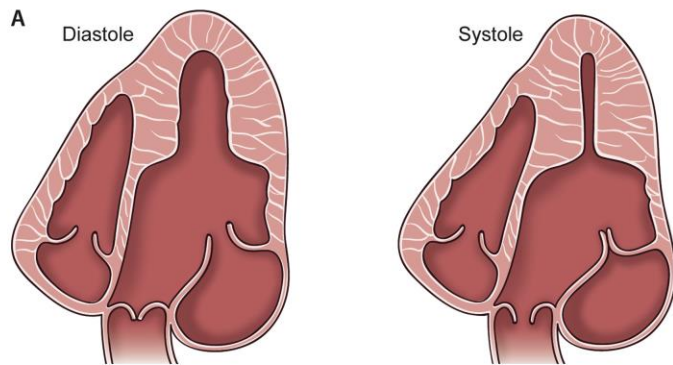


I systole obliteration av VK midventrikulärt mellan dyskinetiskt apex och utflödesdelen av VK.

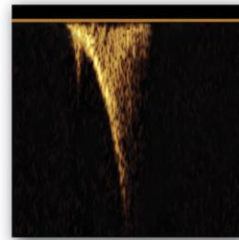
Midventrikulär obstruktion – ovanligt flödesfenomen



HCM med apikalt aneurysm och midventrikulär obstruktion – viktigt att analysera timing av flödes hastigheter i systole respektive diastole. 1. systoliskt flöde tidigt i systole, 2. upphört flöde (signal void) mid-systole, 3. paradoksalt diastoliskt flöde

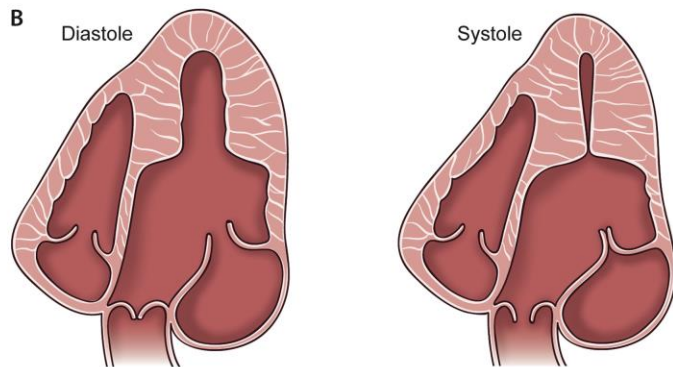


CSE

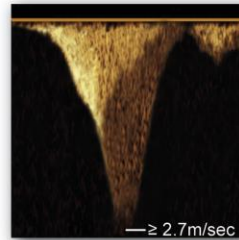


- Mid-LVH with Mid-CSE
- CSE < 1.0 cm² for 148 ms and 35% of systole
- Velocities < 2.7 m/sec

Olika flödesprofiler vid apikal hypertrofi utan apikalt aneurysm respektive midventrikulär obstruktion med apikalt aneurysm

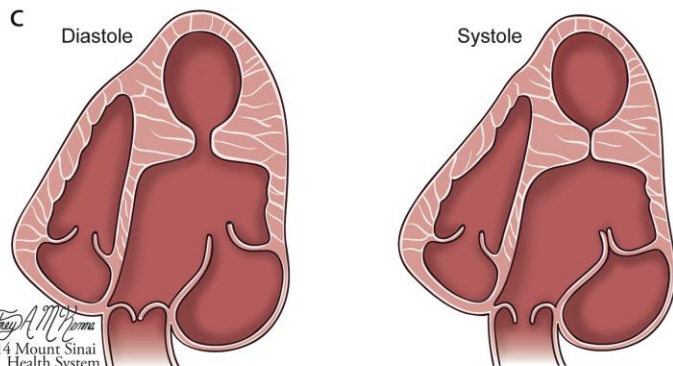


CSE with obstruction and high velocity

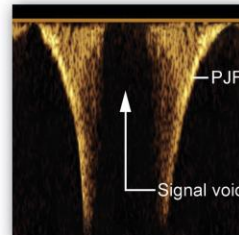


- Mid-LVH with Mid-CSE
- CSE < 1.0 cm² for 148 ms and 35% of systole
- Velocities ≥ 2.7 cm/sec

Complete systolic emptying (CSE)



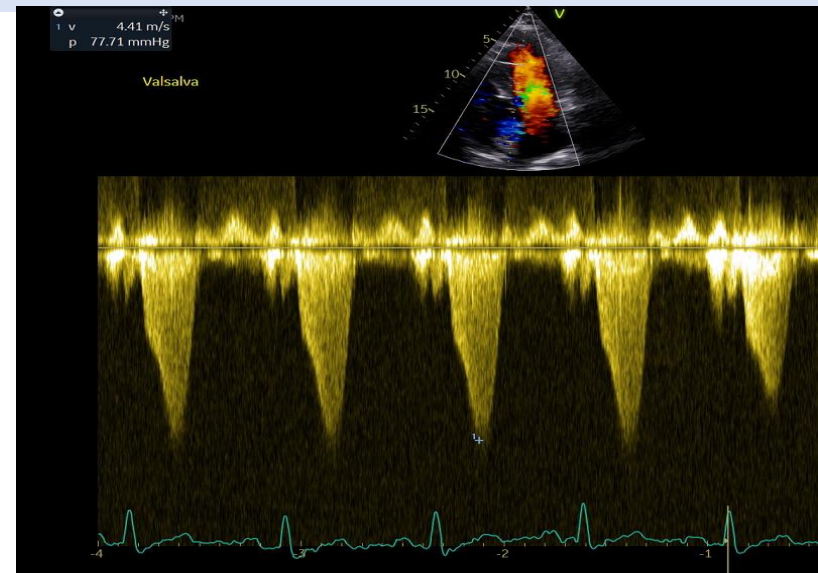
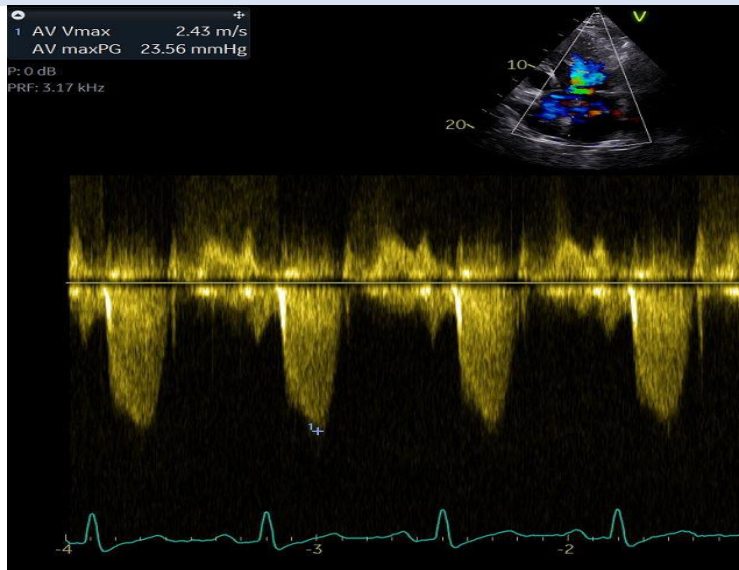
CSE with obstruction and apical chamber, signal void, and low velocity



- Mid-LVH with Mid-CSE
- Apical chamber present
- CSE < 1.0 cm² for 195 ms and 50% of systole
- Velocities < 2.7 m/sec, signal void (+), and P-JF (+)

Akinetic apical aneurysm HCM have near complete cessation of flow across severe dynamic mid-LV obstruction for nearly 50% of systole. This explains how the adverse effects of obstruction may occur without high velocities on EKO.

HCM – provocerbar dynamisk utflödesobstruktion



Metoder att provocera LVOT gradient?

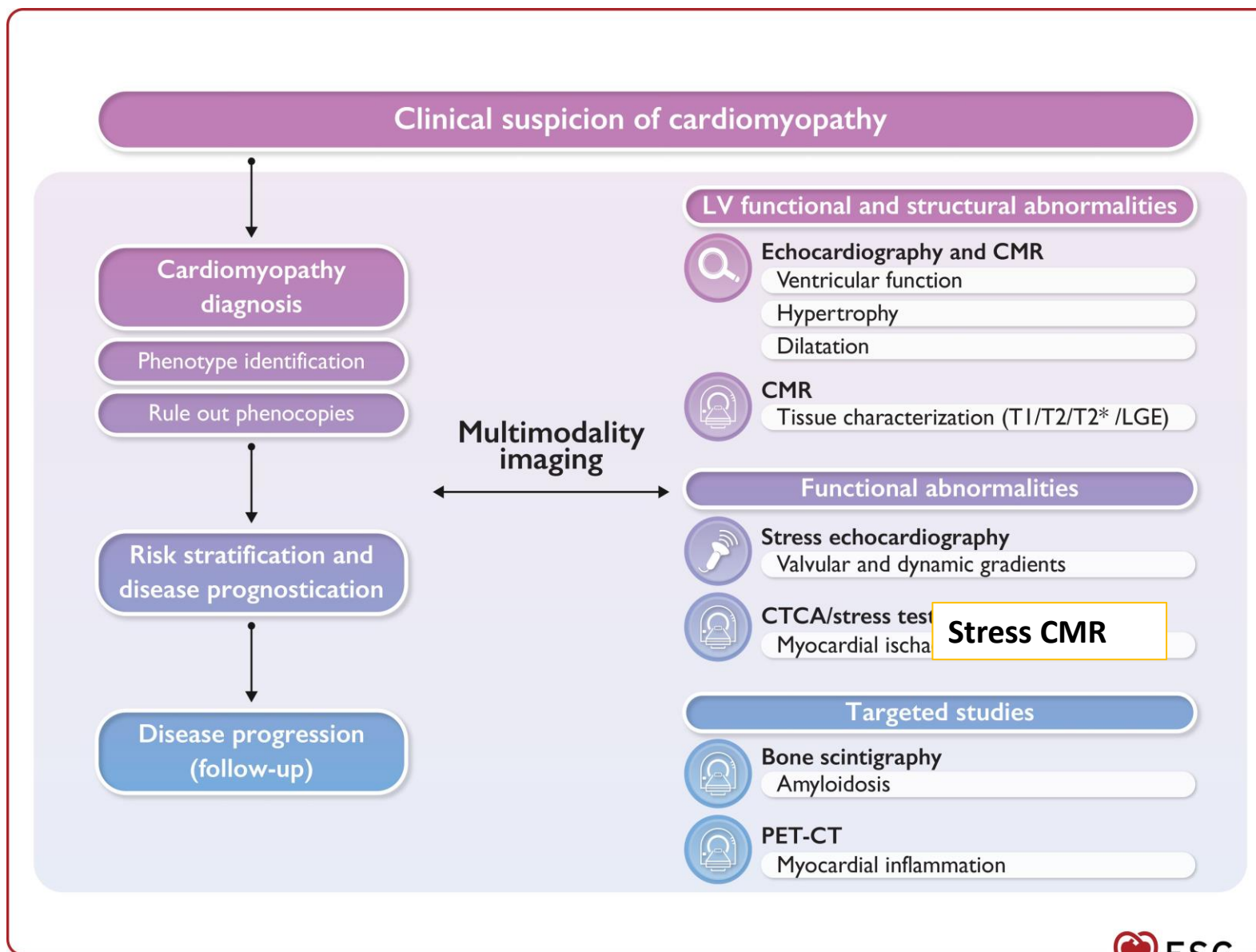
- Valsalva manöver, sittande, liggande, eller stående.
- Post-VES
- Stress-EKO under cykling
- Arbetsprov på cykel eller gångmatta med EKO direkt efter

Ej Dobutamin-stress

Liggande cykling

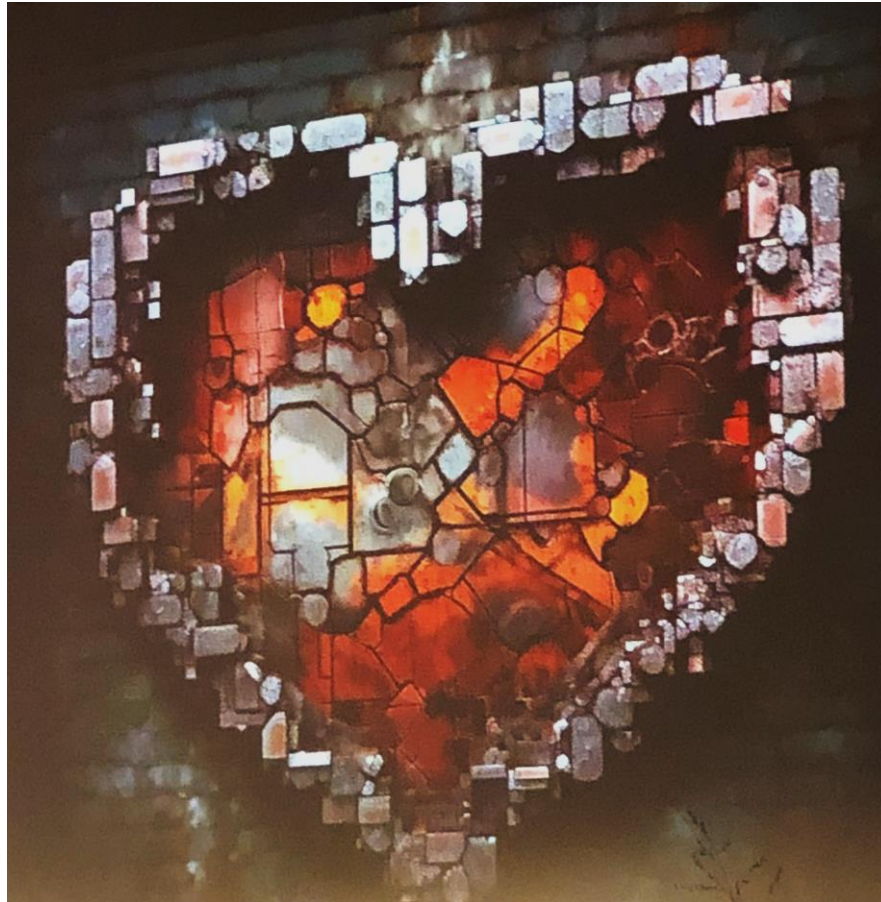
- Stratbelastning anpassas
 - Belastningsökning varannan min 10/15 Watt
- EKO: 2D-bild över LVOT /SAM
- Färgdoppler över LVOT för obstruktion och mitralis/vä för막 för MI
 - CW-doppler över LVOT (ev MI, TI)
- BT: varannan min
- Symtom: varannan minut (Borgs skala)

Multimodality imaging process in cardiomyopathies.



1958	"HCM" case reports
1960-62	Cath/Angio
1960	Surgical myectomy (Morrow procedure), Betablockad
1969-1971	M-mode Echo - "Systolic Anterior Motion" LVOT-obstruction
1972	M-mode Echo – diagnosis Obstructive /Non-obstructive HCM
1980	2-D Echo HCM phenotype, SCD in athletes
1988	Doppler ECHO for LVOT gradient
1990	1 st HCM gene (MYH7)
1992	DDD pacing in HCM
1995	HCM prevalence estimated Alcohol Septal Ablation
1996	Myectomy a low risk procedure
2000	ICD introduced to HCM for SCD prevention
2003	Commercial genetic testing
2000-2010	CMR i HCM population, morfologi, LGE, scars
2006	Stress-Echo for physiologically provoked gradient
2010	CMR perfusion studies in HCM

2023? Nya läkemedel för Obstruktiv HCM



Tack

Maria J Eriksson 1/10 -2023