



Co je HCM?

Jiří Bonaventura

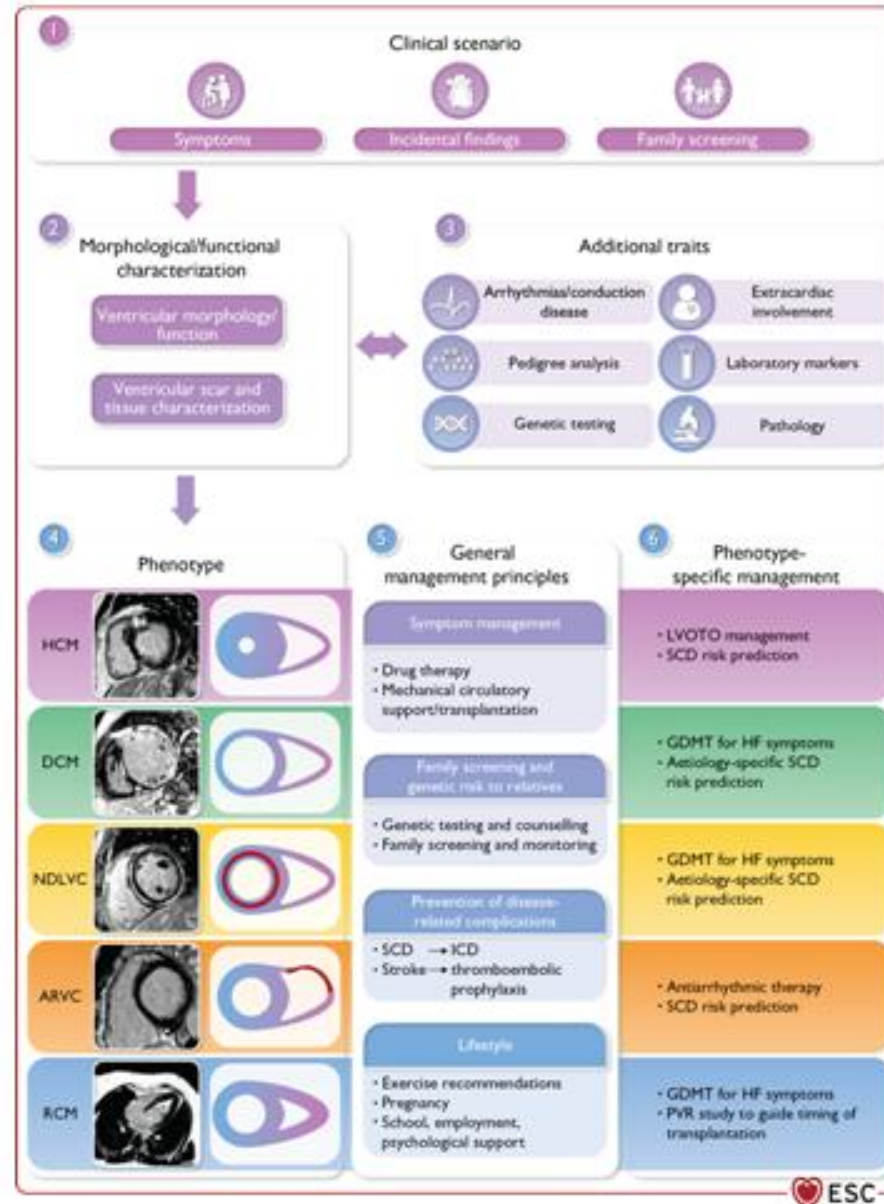
Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM)

- Hypertrofie nezvětšené levé komory (LK) při nepřítomnosti jiného srdečního či systémového onemocnění, jež by bylo schopné vést samo o sobě k danému zesílení stěn
- Tloušťka stěny **15 mm** (13 mm)
- Klinicky nejčastější vylučované hemodynamické příčiny: arteriální hypertenze, aortální stenóza, koarktace aorty a tzv. sportovní srdce (athlete's heart)

Figure 1

Central illustration.
Key aspects in the
evaluation and
management of
cardiomyopathies



ESC guidelines 2023

- „...HCM is defined by an LV wall thickness **≥ 15 mm** in any myocardial segment that is not explained solely by loading conditions...“
- „...Lesser degrees of wall thickening (**13–14 mm**) require evaluation of other features including **family history, genetic findings, and ECG abnormalities...**“

HCM v kostce

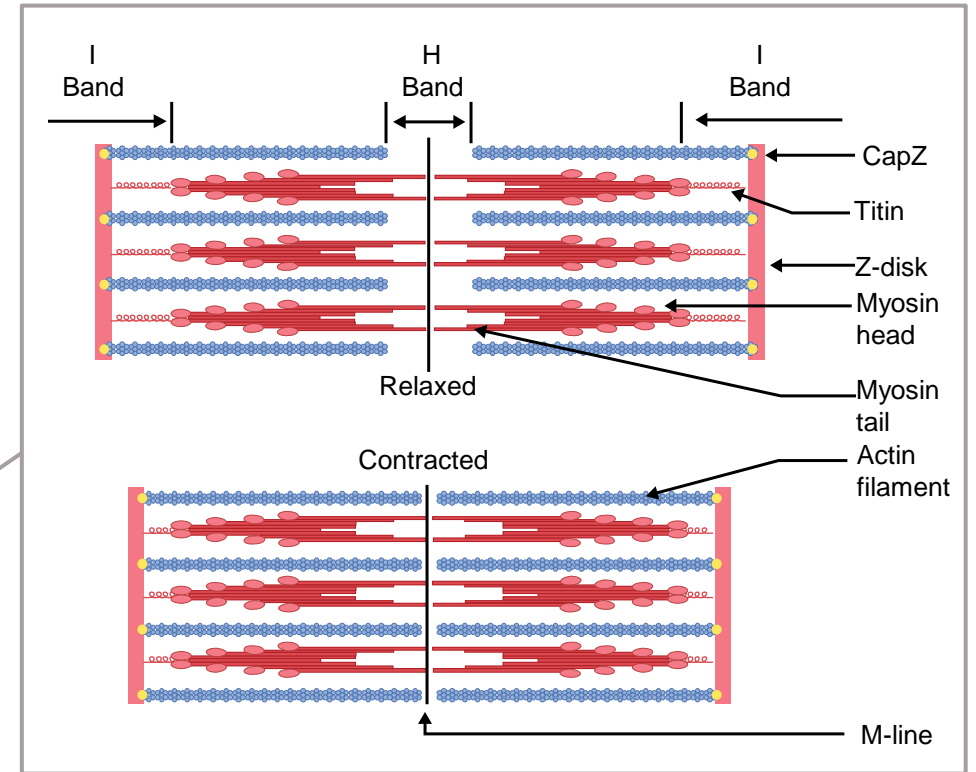
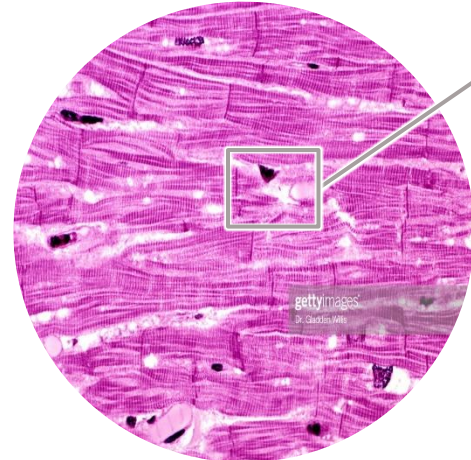
- Prevalence HCM je 1:500 – 1:200
- Mezi nejčastějšími příčinami SCD < 35 let věku
- Náhlé srdeční smrti (SCD) nemusí předcházet symptomy
- Diagnostika, riziková stratifikace (prevence SCD, CMP)
 - osobní a rodinná anamnéza
 - zobrazovací metody
- Ovlivnění symptomatologie (obstrukce, arytmie)

Co je HCM?

Struktura a funkce sarkomery

Sarcomere role in cardiac contraction

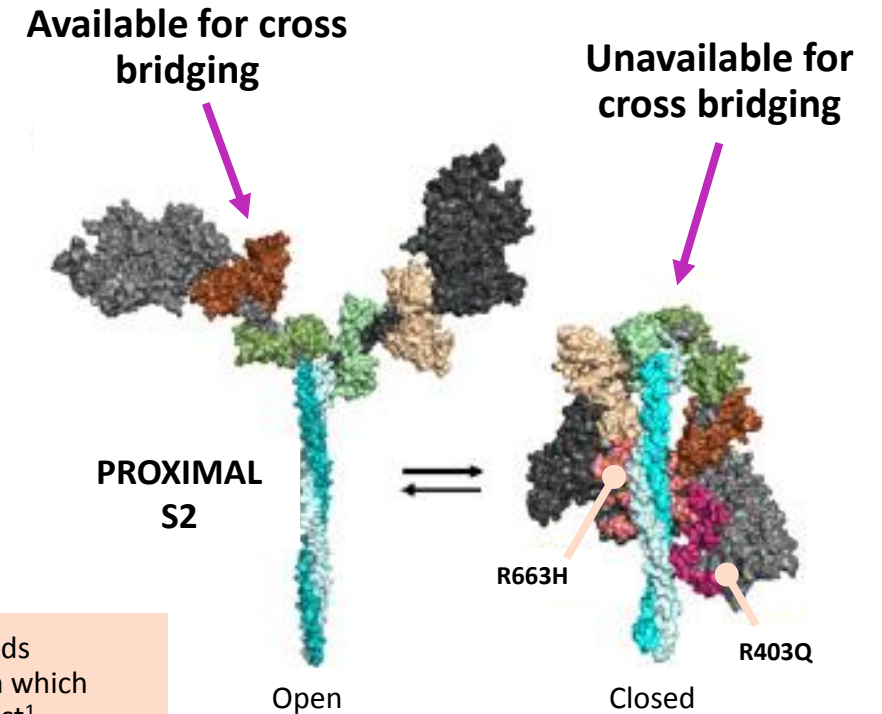
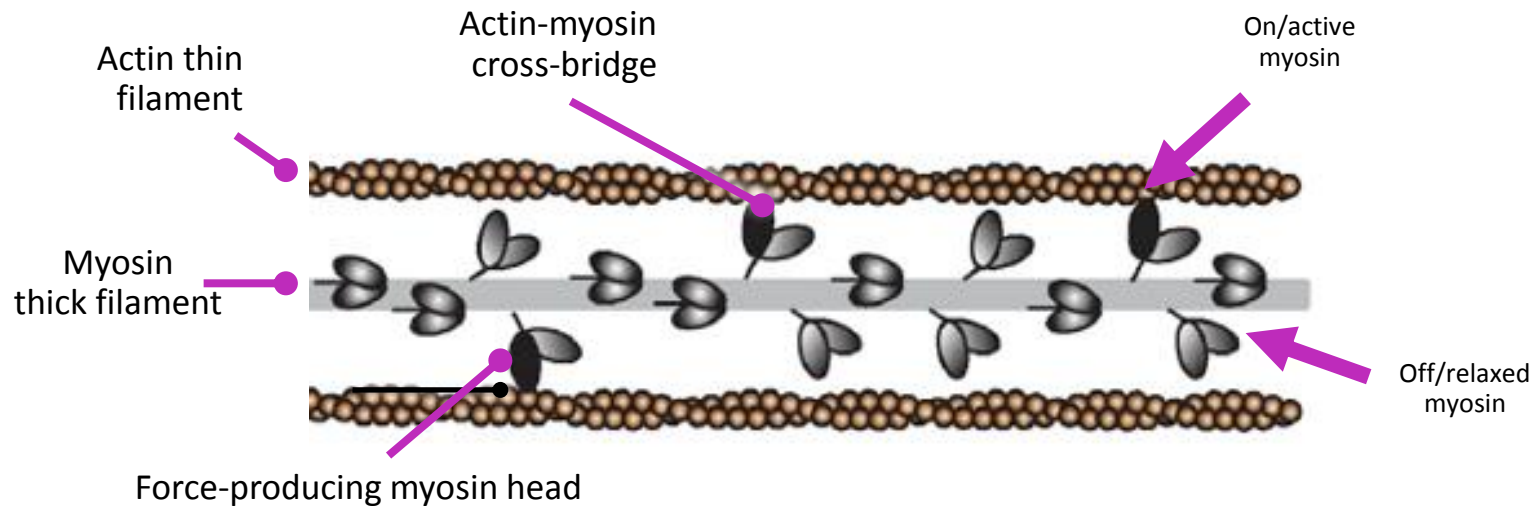
- **Sarcomeres** are the basic functional unit of the myofibril, and are composed of the contractile proteins, **myosin** and **actin**, also referred to as **thick** and thin **filaments**, respectively
 - Thin filaments contain the regulatory proteins troponin and tropomyosin
 - Thick filaments contain numerous myosin heads, and thin filaments contain numerous binding sites for myosin
- During muscle contraction, **myosin heads cross-bridge** with actin filaments
- Myosin-actin cross-bridging pulls actin filaments on either side of the sarcomere together
 - Multiple myosin heads must cross-bridge with actin for maximal sarcomere contraction



Each sarcomere is demarcated by the 2 z-disk lines and contains an H band and 2 half I bands

Muscle contraction is driven by changes in myosin heads

Sarcomere



Myosin heads are in an "ON" or active state when bound to actin¹

50%-60% of myosin is "on" in normal hearts compared with 80%-85% in HCM hearts²

Active myosin heads produce the force with which sarcomeres contract¹

1. Tortora GJ, Derrickson B. *Principles of Anatomy & Physiology*. 15th ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2017.
2. Anderson RL et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115:E8143-E8152.

Cross-bridging of a myosin head with an actin filament

- The heart muscle pulls on an actin filament
- The muscle relaxes and pulls on actin (diastole)
- HCM mutations can cause excess contraction in systole and inadequate relaxation in diastole

Hyperkontraktilita

Diastolická dysfunkce



Pathophysiology of HCM

- Compared with normal heart muscle, the muscles of the HCM heart undergo excessive contraction and impaired relaxation from overactive cross-bridges, leading to increased stiffness that limits ventricular filling, reducing pumping and the size of the heart
- Many patients with HCM have hypertrophy of the **ventricular septum**, which reduces the size of the left ventricle (Figure 1)^{3,5}

Figure 1: Comparison of the normal heart and the HCM heart

Normal heart

Hypertrophic cardiomyopathy

Hypertrofie

HCM is characterized by unexplained heart wall thickening, which compromises cardiac function

1. Burke MA, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2871-2886. 2. Maron BJ, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:83-99.

3. Cleveland Clinic Health Library. 2017. Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/hypertrophic-cardiomyopathy>.

4. Green EM, et al. *Science*. 2016;351:617-621. 5. Mayo Clinic 2017. Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hypertrophiccardiomyopathy/symptoms-causes/syc-20350198>.

Pathophysiology of HCM

Thickening of

- In the HCM heart, the thickness of the ventricular septal wall is increased. This is thought to be due to an increase in the number of sarcomeres in HCM. This leads to abnormalities and dysfunction of the ventricular septal wall.
- Reduced sarcomere length leads to impaired relaxation and a smaller volume taken in during diastole.
- The Frank-Starling mechanism is impaired, and a smaller volume is ejected during systole. The heart's increased hypertrophy reduces the ventricle, meaning the heart cannot pump as much blood.



of ventricular septal
in HCM

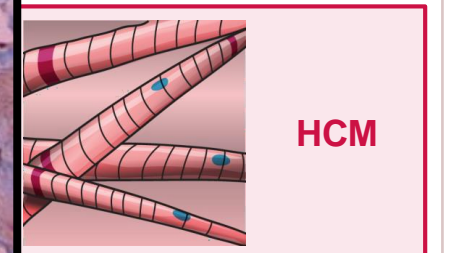
myocytes

dysfunction

relationship

chamber size

Comparison of ventricular septal
wall thickness in normal vs HCM
heart

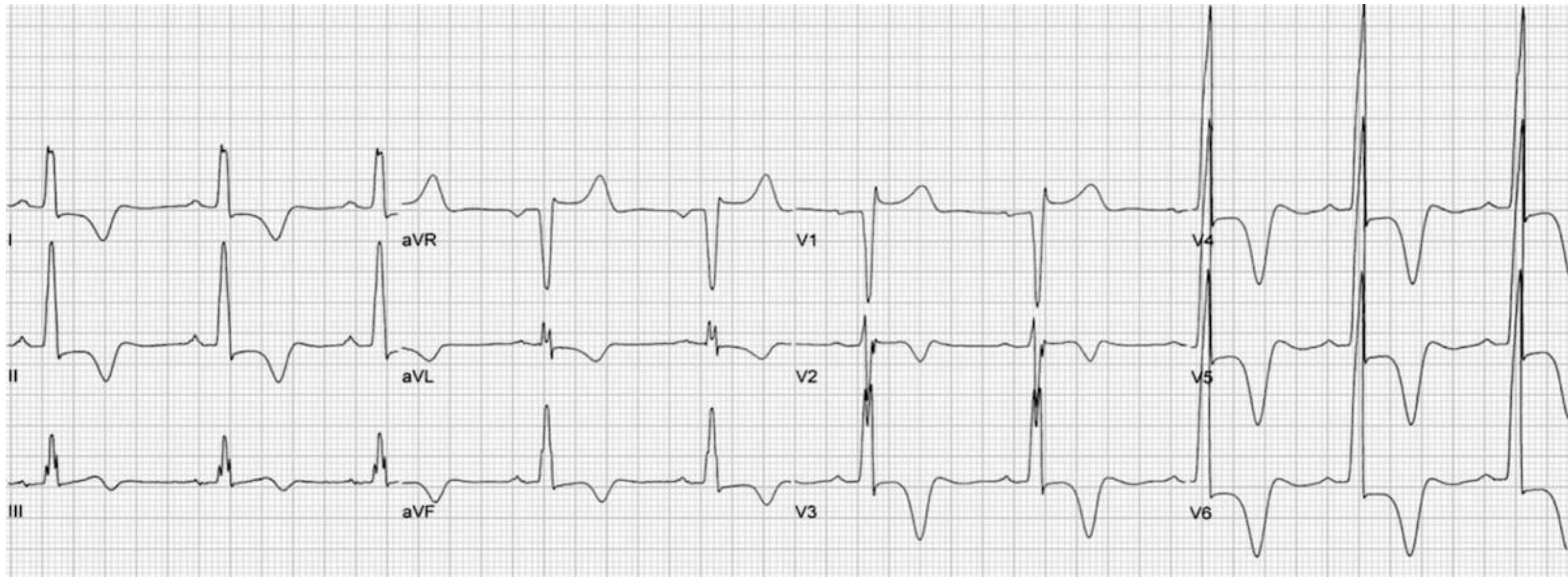


1. Cleveland Clinic Health Library. 2017.
2. Green EM, et al. *Science*. 2016;351:61

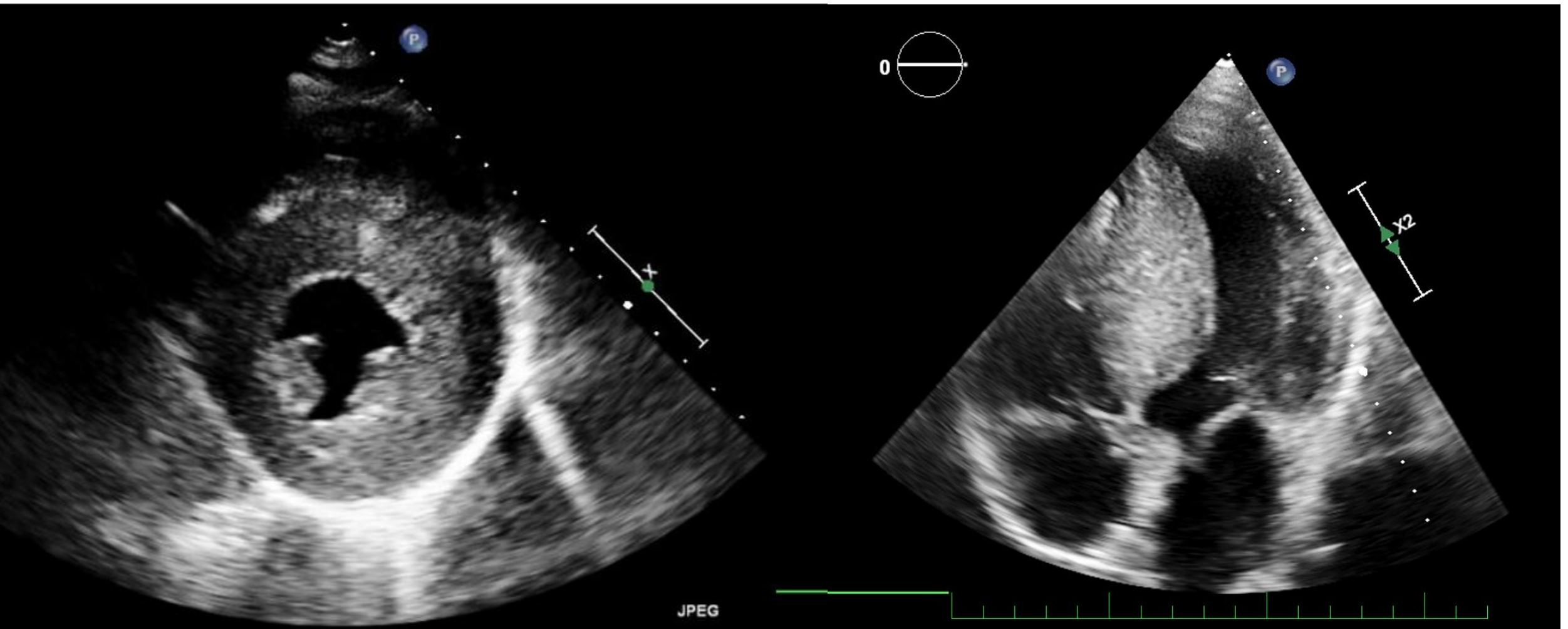
Vyšetření v dg. HCM

- **Anamnéza – OA+ RA!**
- **Fyzikální vyšetření** – šelest, posun hrotu doleva, Valsalva m.
- **EKG** - heterogenní změny - voltážová kritéria hypertrofie LK, patolog. Q , QS, STE, STD, inverze T...
- **Holter EKG** – nsKT, jiné arytmie (zejména FiS)
- **TTE** - tloušťka stěny LK nad 15mm, hypertrofické pap. svaly, pozice pap. svalů, prodloužený přední cíp Mi chlopně, obstrukce, kontrastní vyš. zejména u apikální formy
- **MRI** - ložiska pozdního nasycení (LGE), aneurysma hrotu
- **Selektivní koronarografie, CT koronarografie**

EKG

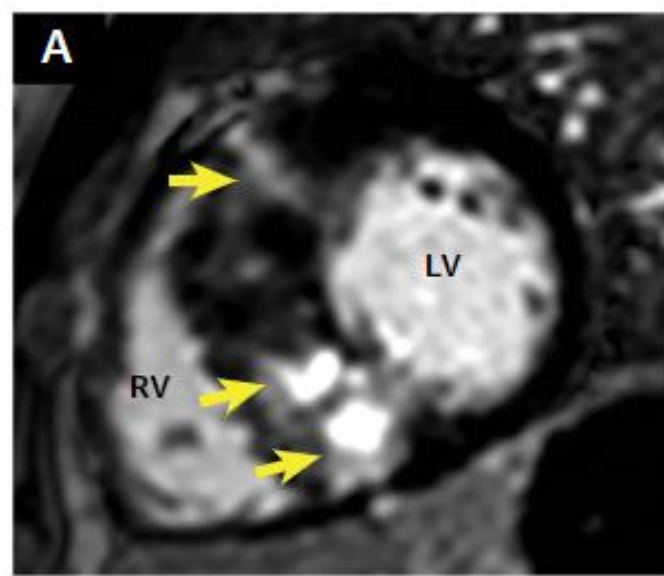


TTE

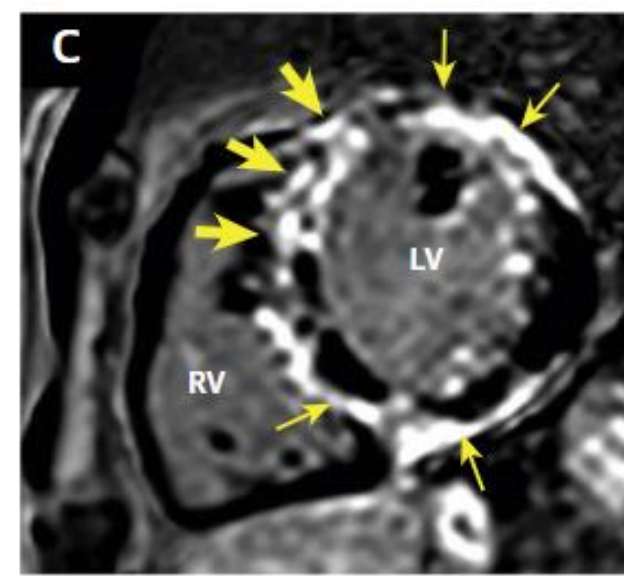
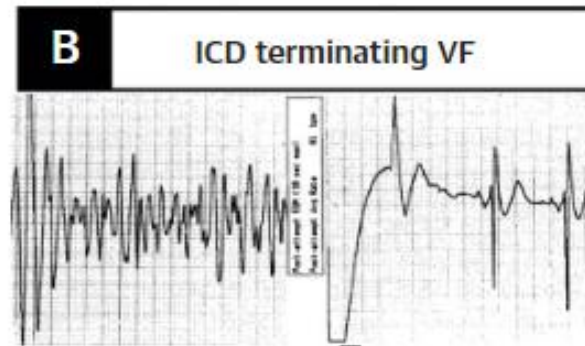


archiv autora

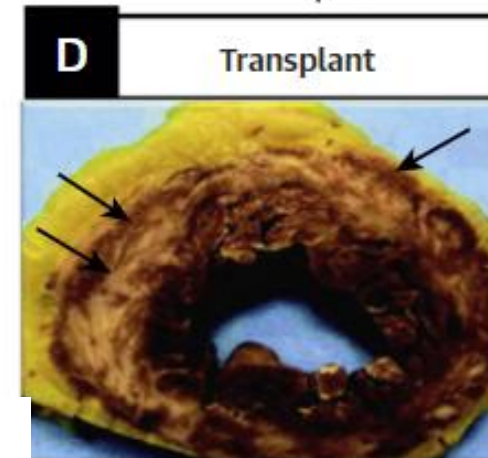
MRI

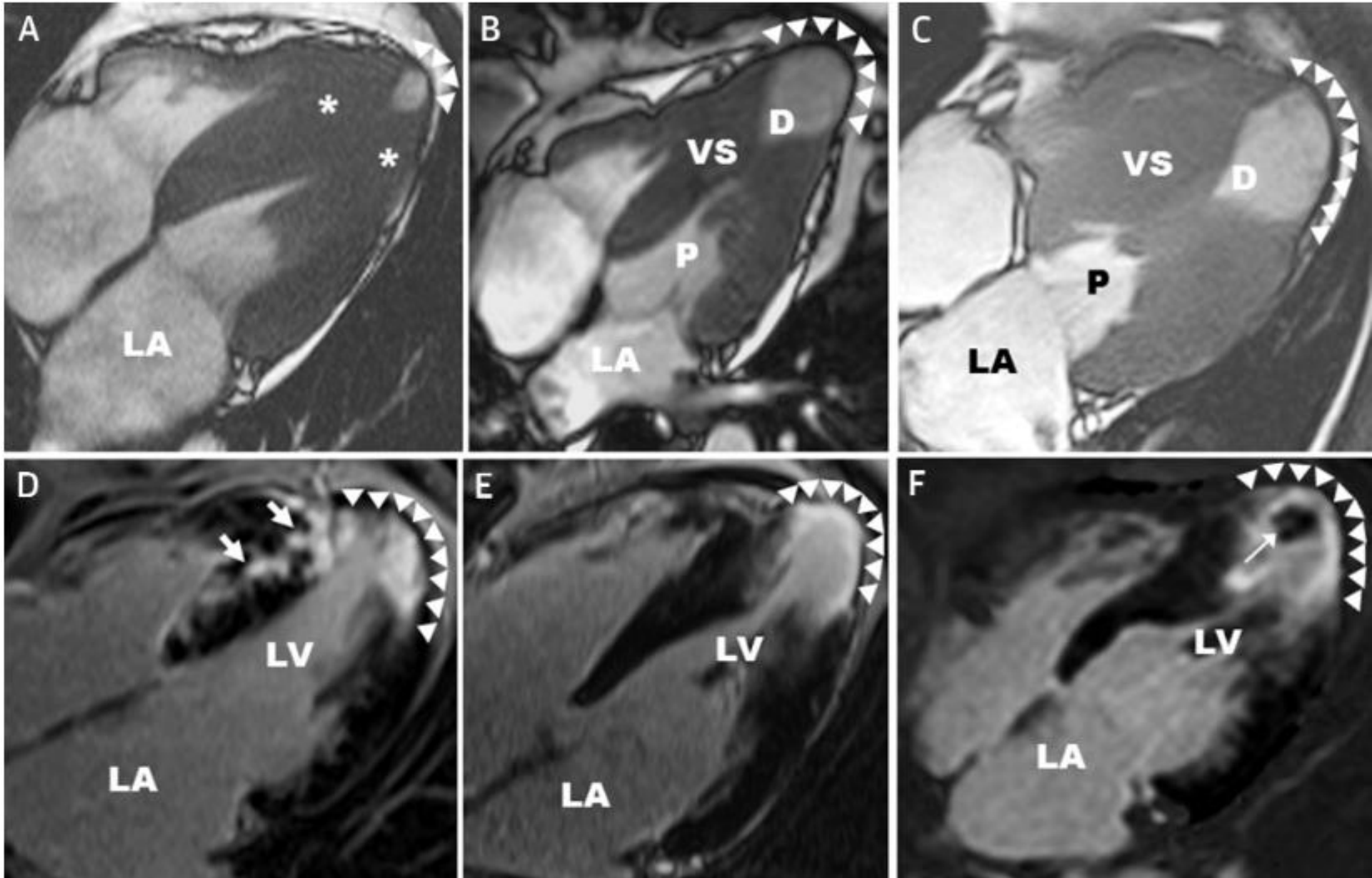


Sudden Death Risk



Progressive Heart Failure without Outflow Obstruction





Rowin EJ et al., JACC, 2017

Komorové arytmie a SCD



ACC/AHA vs. ESC kalkulátor rizika



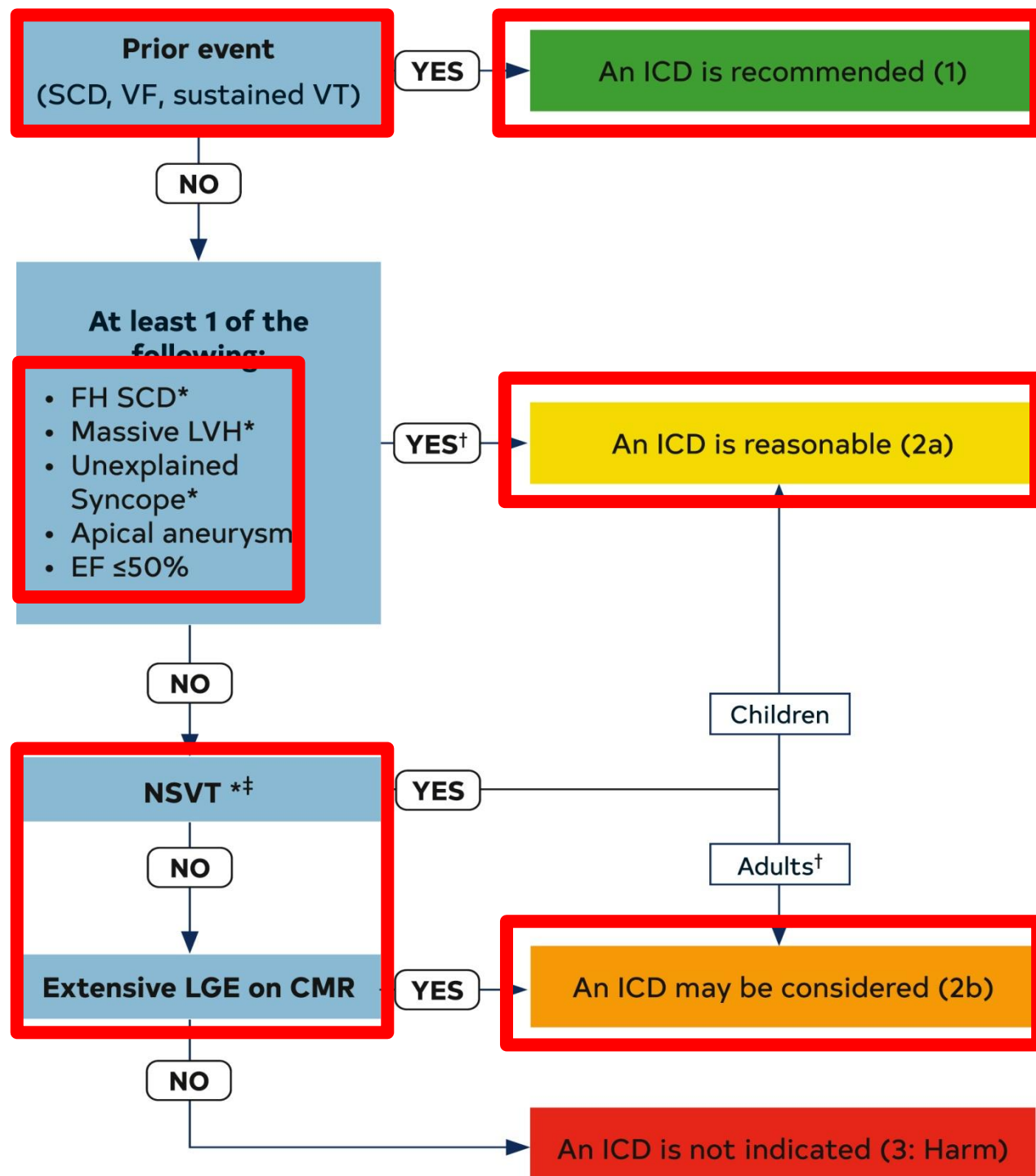
Jedinou efektivní léčbou v prevenci arytmiické náhlé smrti je

ICD

2020 AHA/ACC Guidelines



Ommen S, et al. 2020, JACC



HCM Risk-SCD Calculator

Age	<input type="text" value="35"/>	Years
Maximum LV wall thickness	<input type="text" value="20"/>	mm
Left atrial size	<input type="text" value="50"/>	mm
Max LVOT gradient	<input type="text" value="64"/>	mmHg

Family History of SCD No Yes

Non-sustained VT No Yes

Unexplained syncope No Yes

ESC kalkulátor rizika nezahrnuje RF:

- apikální aneurysmata LK
- LGE na MRI
- EFLK pod 50%

Risk of SCD at 5 years (%):

ESC recommendation:

** ICD not recommended unless there other clinical features that are of potential prognostic importance and when the likely benefit is greater than the lifelong risk of complications and the impact of an ICD on lifestyle, socioeconomic status and psychological health.



2014 + 2023
ESC Guidelines

<https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>

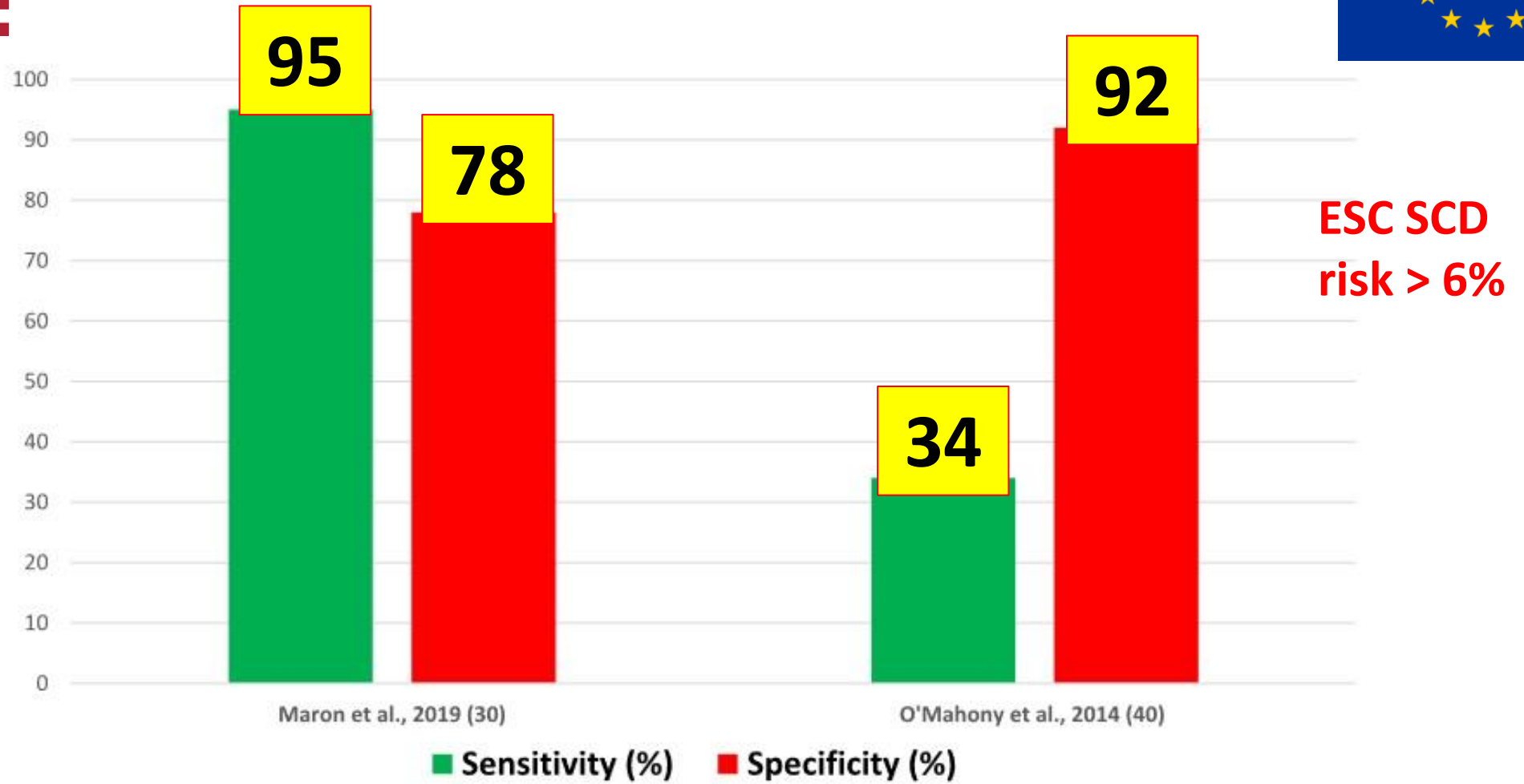
Elliot P, et al. 2014, Eur Heart J

Arbelo E, et al. 2023, Eur Heart J



Prospective ICD-Decision-Making

Retrospective Modeling



Dědičnost



- Ve většině případů (tj. u mutací genů pro sarkomerické proteiny) je popisována autosomálně dominantní (AD) dědičnost, pouze 20-30% pacientů
- Neúplná penetrance a variabilní expresivita
- Kromě tzv. sarkomerické HCM se vzácněji vyskytuje HCM v rámci systémových dědičných onemocnění a syndromů (x definice AHA 2020)
- Dědičnost může být v těchto případech kromě AD i autosomálně recesivní a X-vázaná

Syndromické HCM a fenokopie

Originální název genového produktu	Gen	Asociovaná diagnóza	Dědičnost
Gama-regulační podjednotka AMP-aktivované proteinkinázy	<i>PRKAG2</i>	Wolffův–Parkinsonův–Whiteův syndrom	AD
Lyzosomální membránový protein 2	<i>LAMP2</i>	Danonova choroba	X-vázaná
Alfa-galaktosidáza A	<i>GLA</i>	Fabryho choroba	X-vázaná
Transthyretin	<i>TTR</i>	Amyloidóza	AD
Alfa-glukosidáza	<i>GAA</i>	Pompeho choroba	AR
Protein tyrosinová fosfatáza, typ 11	<i>PTPN11</i>	Syndrom Noonanové, LEOPARD	AD
Frataxin	<i>FXN</i>	Friedreichova ataxie	AR
Four and half LIM domain 1	<i>FHL1</i>	Emeryho–Dreifussova myopatie	X-vázaná

ORIGINAL RESEARCH

Is Hypertrophic Cardiomyopathy Always a Familial and Inherited Disease?

Jiri Bonaventura , MD, PhD; Ethan J. Rowin , MD; Martin S. Maron , MD; Barry J. Maron , MD

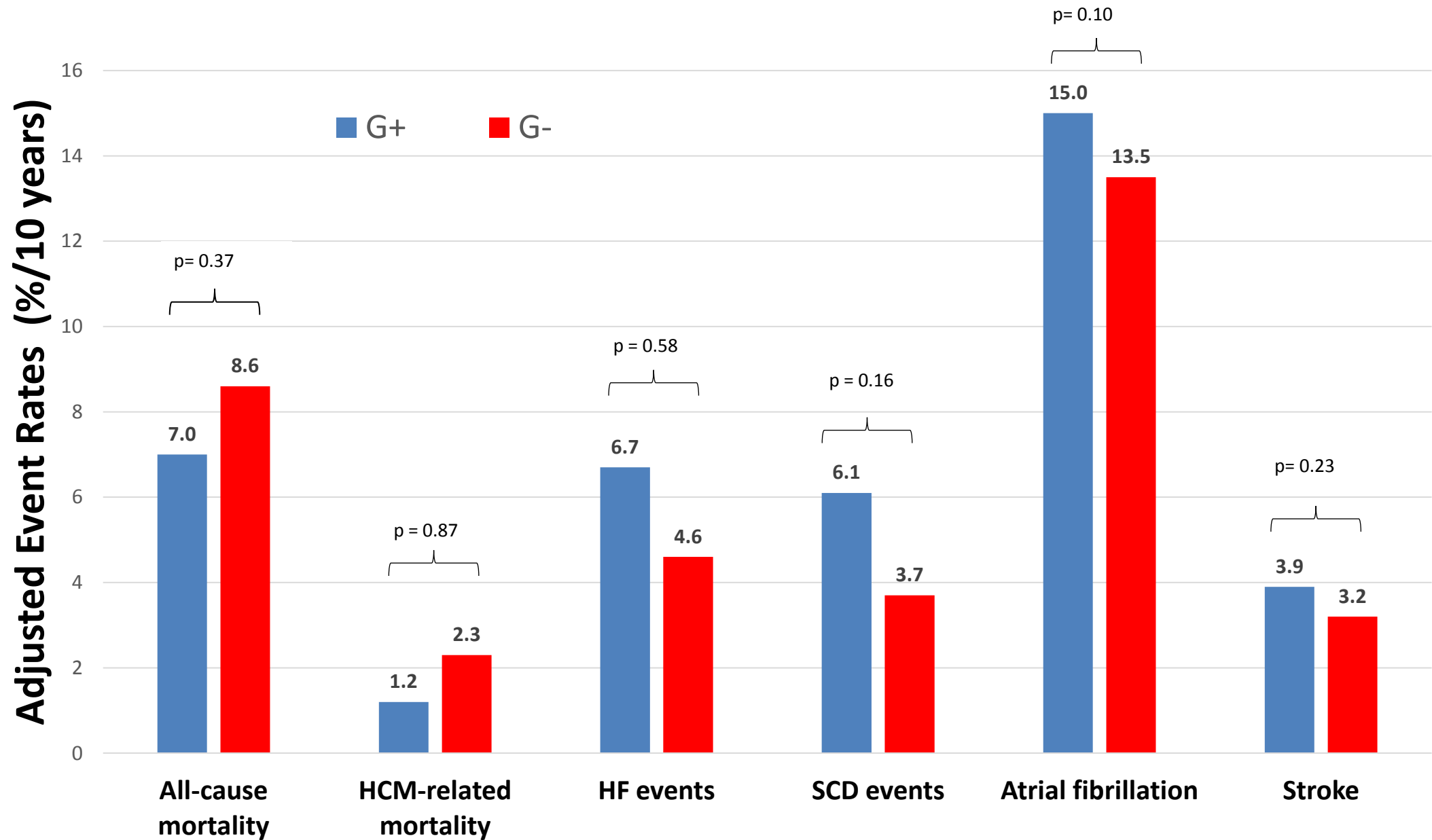
Virtually since its inception, hypertrophic cardiomyopathy (HCM) has been regarded as a genetically transmitted disease, often demonstrating an autosomal dominant pattern of inheritance, and supported by the monogenic sarcomere mutation hypothesis.¹⁻³ This construct has been promoted universally for HCM with respect to both disease cause and transmission of clinically overt phenotype within families. The principle that HCM can occur in families and

this study are available from the authors on reasonable request. The study was reviewed and approved by Institutional Review Board at Lahey Hospital and Medical Center, allowing retrospective review of medical records and granted a waiver of informed consent in accord with 45 CFR 164.512(i)2(ii).

This analysis of 304 families with HCM identified 130 (43%) with some evidence of a genetic disease (ie, either a relative or a proband with a pathogenic/

Genotyp v predikci SCD?

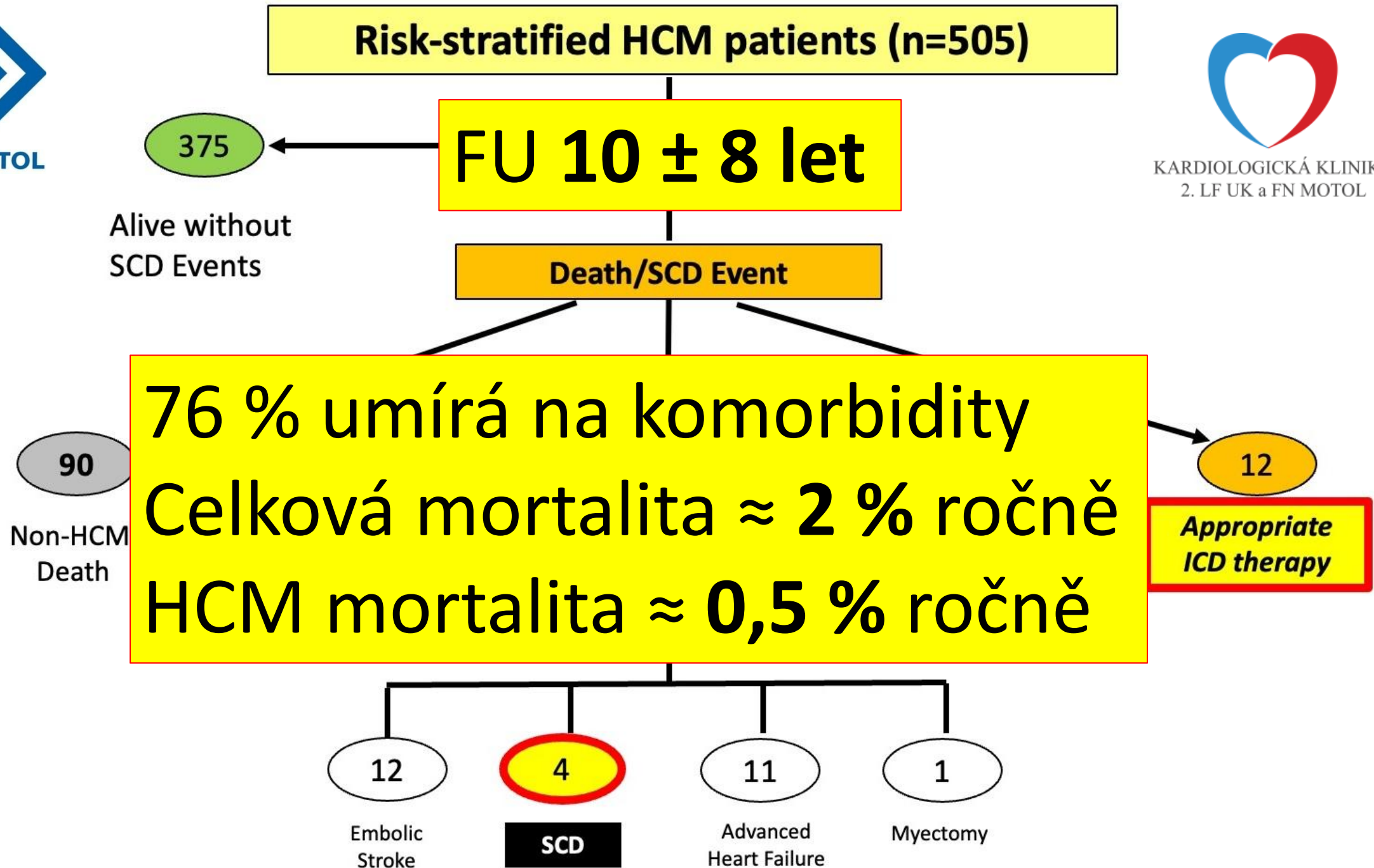
- Inkompletní penetrance, variabilní expresivita
- Nebyly prokázány jednoznačně „maligní“ mutace/varianty
- Identické varianty mohou být asociovány s rozličnými fenotypy i v rámci jednotlivých rodin



Co zajímá pacienty?

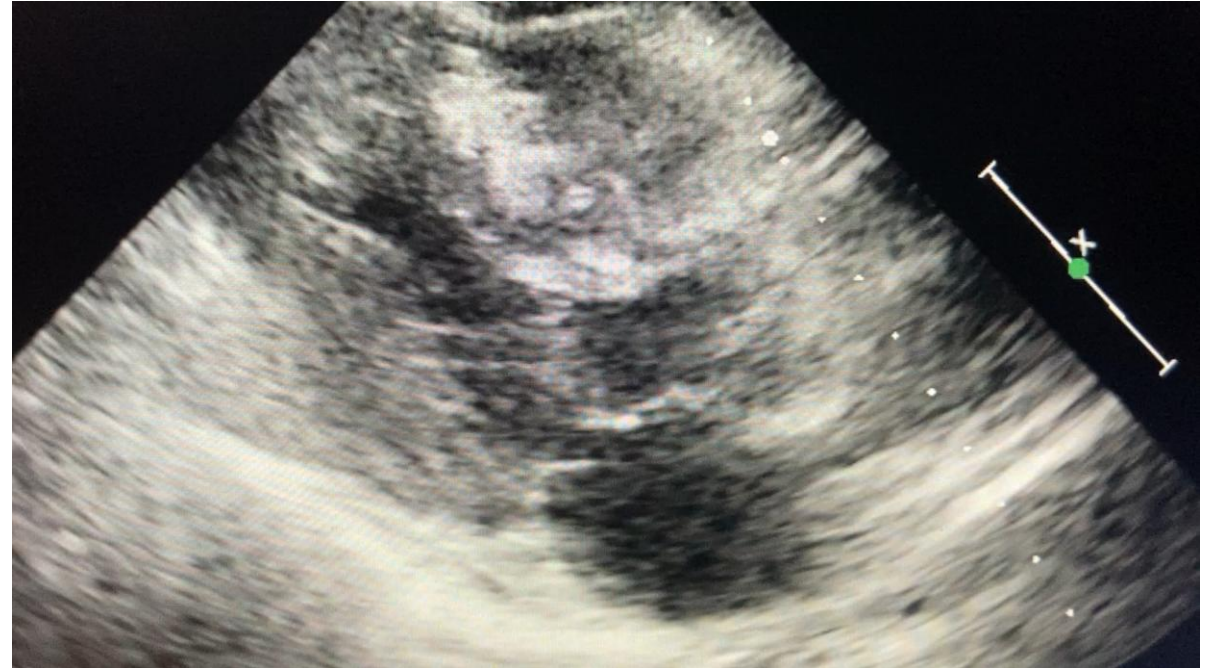
Symptomatologie

- Většina pacientů je **asymptomatická**
- **Dušnost** (diastolická dysfunkce LK, HFpEF)
- **Bolesti na hrudi** (hypertrofie, mikrovaskulární dysfunkce)
- **Palpitace** (dilatace síní, SVT...nsKT)
- **Synkopa** (arytmie, obstrukce, reflexní)
- **SCD** (maligní arytmie - heterogenita myokardu – disarray - intersticiální fibróza, abnorm. Ca metab., aneurysma hrotu LK)



Nitrokomorová obstrukce u HCM

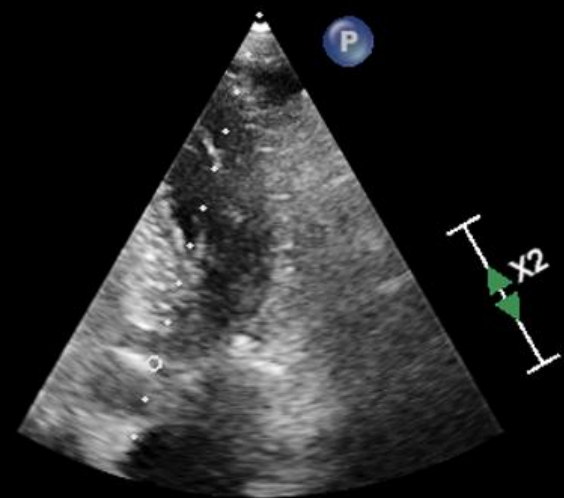
- Tlakový gradient vzniklý obstrukcí výtoku krve z LK během systoly
- Prodloužený přední cíp mitrální chlopně spolu se závěsným aparátem naráží během systoly do bazálního segmentu hypertrofického interventrikulárního septa (**SAM - systolic anterior motion** - dopředný pohyb mitrálního cípu)



Adult Echo

TIS0.6 MI 0.1

X5-1
70Hz
12cm



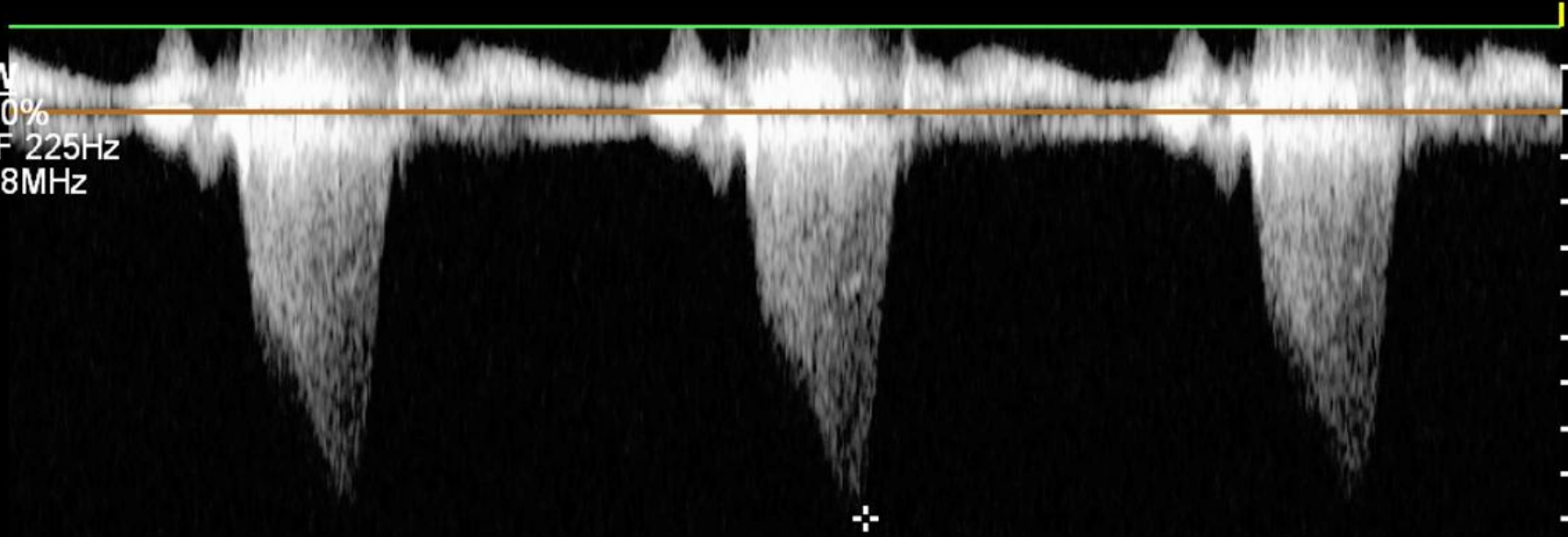
M3

+ Vel 450 cm/s
PG 81 mmHg



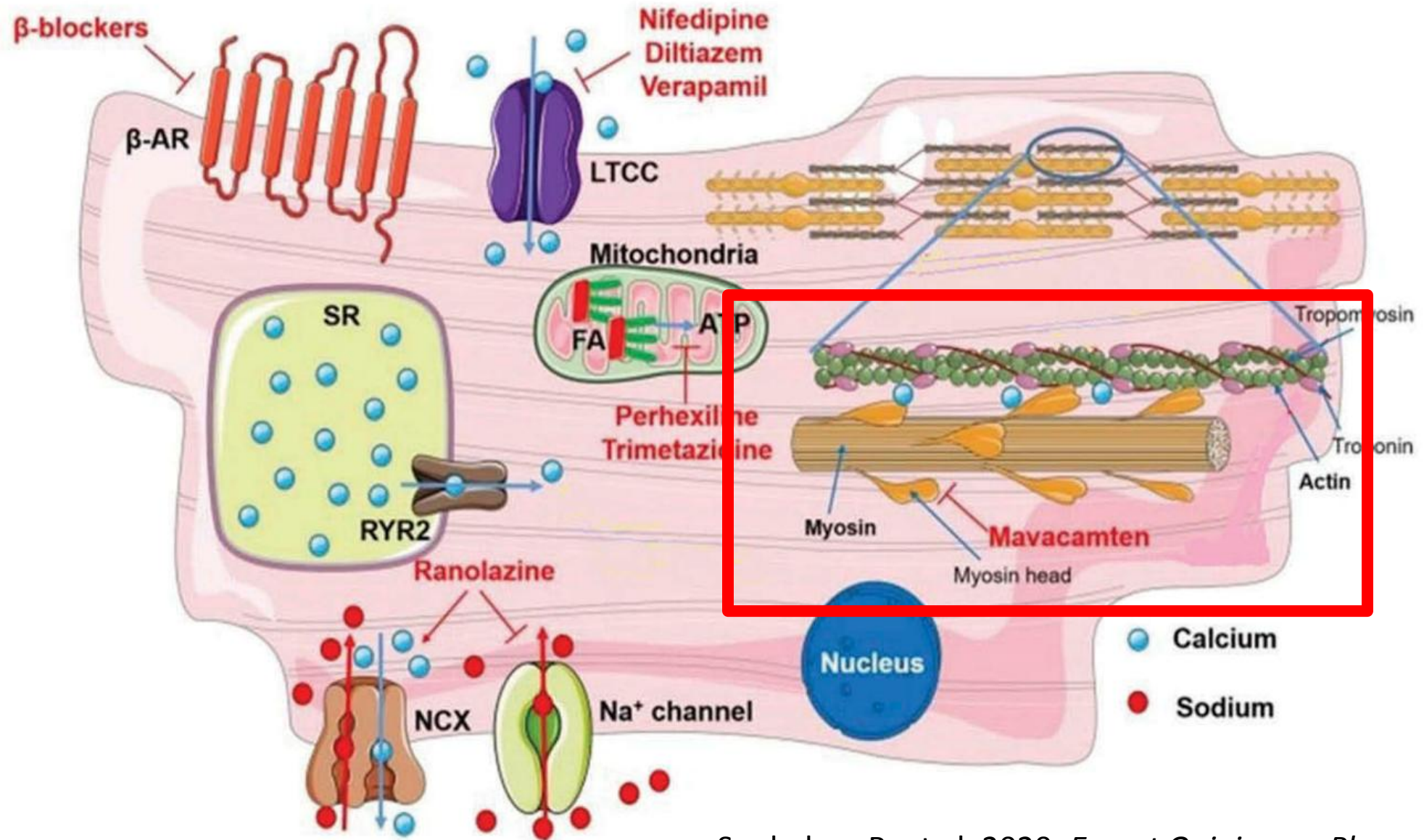
CW

50%
WF 225Hz
1.8MHz



m/s
-1.0
-2.0
-3.0
-4.0
-5.0
-6.0

Farmakoterapie



International Journal of
CARDIOLOGY

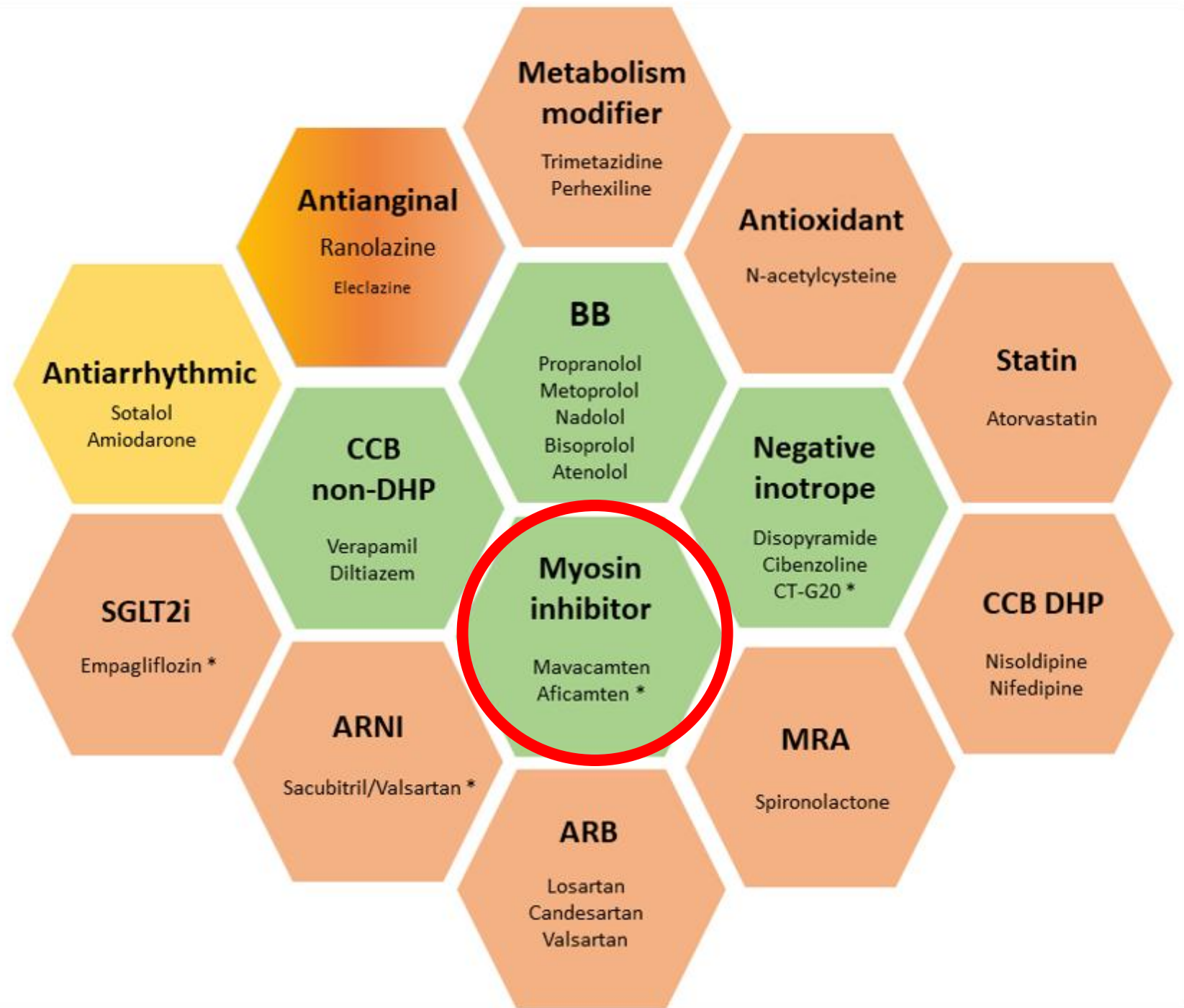
Article

EDITORIAL | VOLUME 370

Rediscovering
cardiomyopa

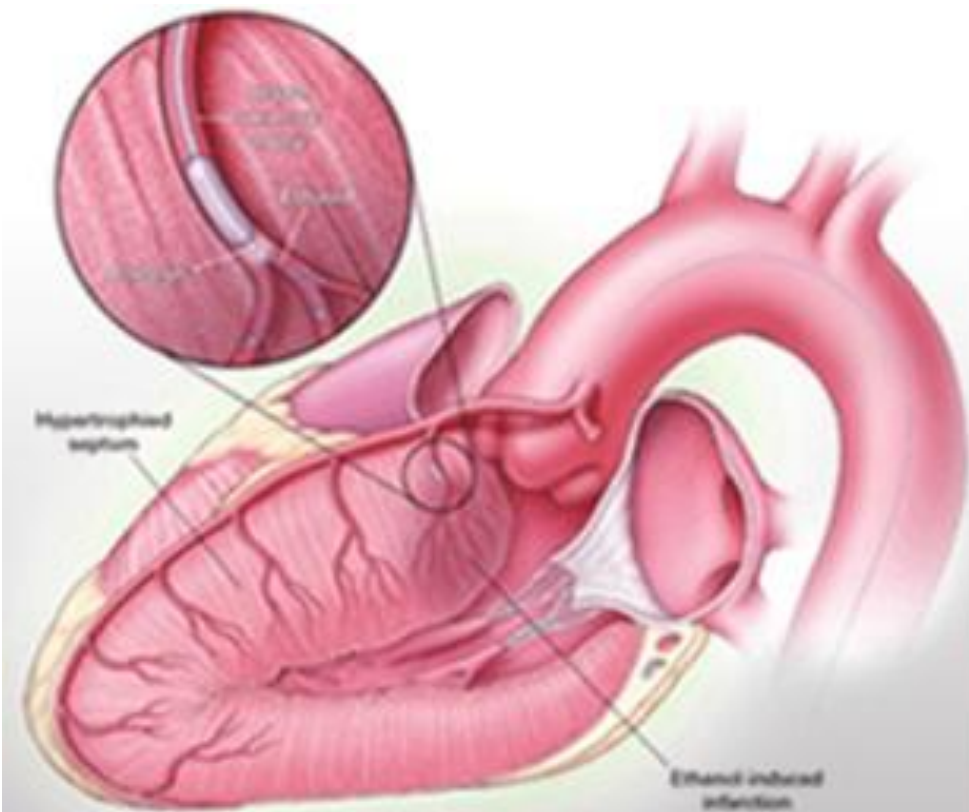
Jiri Bonaventura ✉

Published: November 11



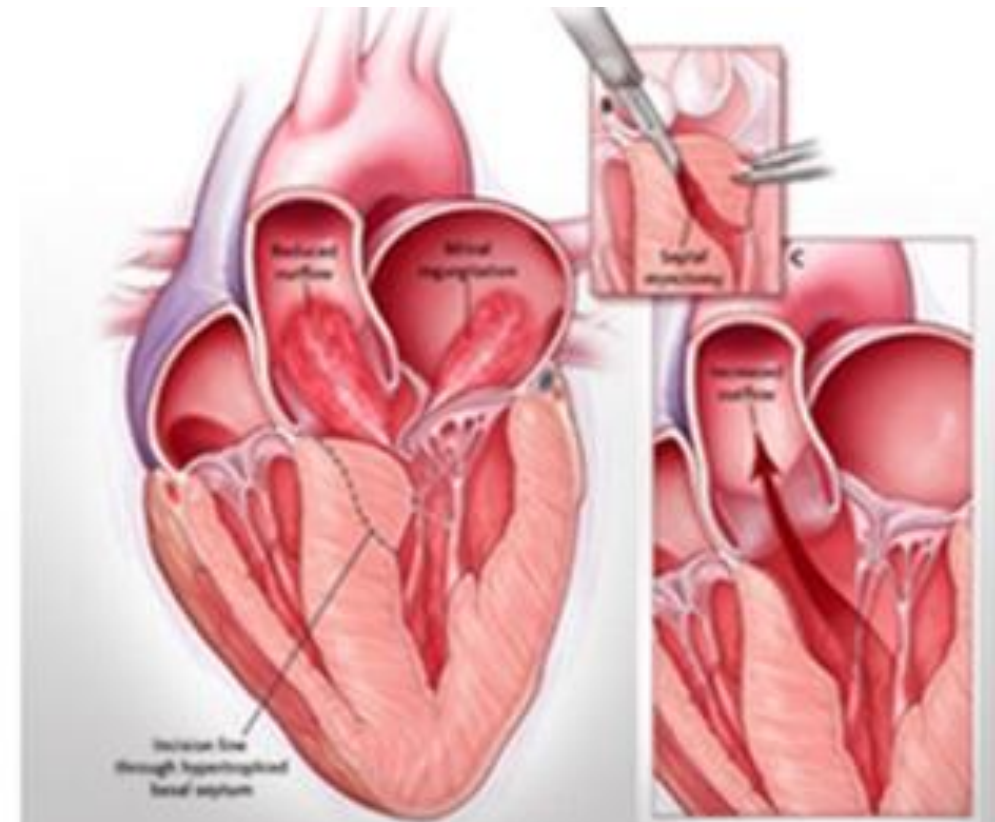
Nefarmakologická léčba obstrukce (SRT)

Alkoholová septální ablace



Copyright 2004 Massachusetts Medical Society.
All rights reserved. N Engl J Med 2004;350:1320-27.

Chirurgická myektomie



Copyright 2004 Massachusetts Medical Society.
All rights reserved. N Engl J Med 2004;350:1320-27.

Souhrn

- Prevalence HCM je 1:500 – 1:200
- Hyperkontraktilita, hypertrofie, diast. dysfce, LVOTO
- Léčba symptomů + snížení rizika SCD
- Evidence-based prevence SCD je pouze ICD
- Neexistuje ideální systém, SCD je v centrech vzácná
- Symptomy – obstrukce, arytmie
- Léčba obstrukce – farmakoterapie, SRT

HCM centrum FN Motol

Recepce: 224434914

jiri.bonaventura@fnmotol.cz

veronika.puchnerova@fnmotol.cz

michael.jensovsky@fnmotol.cz

eva.gleta@fnmotol.cz



ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU: Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Název léčivého přípravku: Camzyos 2,5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 5 mg tvrdé tobolky, Camzyos 10 mg tvrdé tobolky, Camzyos 15 mg tvrdé tobolky. Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje mavakamten 2,5 mg nebo 5 mg nebo 10 mg nebo 15 mg. Indikace: Camzyos je indikován k léčbě symptomatické hypertrofické obstrukční kardiomyopatie (oHCM) (NYHA, třída II-III) u dospělých pacientů. Dávkování a způsob podání: Před zahájením léčby je třeba pomocí echokardiografie vyšetřit ejekční frakci levé komory (LVEF). Léčbu nelze zahájit, pokud je LVEF < 55 %. Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test. Přiměřená dávka se stanovuje na základě genotypizace na určení fenotypu cytochromu P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19). Pacienti s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 mají zvýšené expozice mavakamtenu (až 3násobně), což může vést ke zvýšenému riziku systolické dysfunkce v porovnání s normálními metabolizátory. Pokud k zahájení léčby dojde před určením fenotypu CYP2C19, mají pacienti dodržovat pokyny pro dávkování pro pomalé metabolizátory, dokud nebude určen fenotyp CYP2C19. Rozsah dávek je 2,5 mg až 15 mg. Bioekvivalence mezi jednotlivými silami nebyla potvrzena v bioekvivalenční studii u lidí; proto je zakázáno použít víc tobolek pro dosažení předepsané dávky a má se použít jedna tobolka s náležitou silou dávky. Podrobné informace o dávkování viz SPC. Kontraindikace: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. Souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 u pacientů s fenotypem pomalého metabolizátora CYP2C19 a s neurčeným fenotypem CYP2C19. Souběžná léčba kombinací silného inhibitoru CYP2C19 a silného inhibitoru CYP3A4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Mavakamten snižuje LVEF a může způsobit srdeční selhání v důsledku systolické dysfunkce definované jako symptomatická LVEF < 50 %. U pacientů se závažným interkurentním onemocněním, jako je infekce nebo arytmie (včetně fibrilace síní nebo jiné nekontrolované tachyarytmie), nebo těch, kteří podstupují velkou operaci srdce, může být vyšší riziko systolické dysfunkce a progresu do srdečního selhání. Před zahájením léčby je třeba změřit LVEF a poté ji pečlivě sledovat. Přerušování léčby může být nezbytné k zajištění, že LVEF zůstane $\geq 50\%$. Zahájení léčby nebo zvýšení dávky silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 nebo jakéhokoli inhibitoru CYP2C19 může zvýšit riziko srdečního selhání v důsledku systolické dysfunkce. Podrobné informace viz SPC. Interakce s jinými léčivými přípravky: Jeli u pacienta užívajícího mavakamten zahájena léčba novým negativně inotropním léčivem, nebo je zvýšena dávka negativně inotropního léčiva, je třeba zajistit pečlivý lékařský dohled s monitorováním LVEF, dokud není dosaženo stabilního dávkování a klinické odpovědi. U středně rychlých, normálních, rychlých a ultrarychlých metabolizátorů CYP2C19 je mavakamten primárně metabolizován cytochromem CYP2C19 a v menší míře cytochromem CYP3A4. U pomalých metabolizátorů CYP2C19 je metabolizován především cytochromem CYP3A4. Inhibitory/induktory CYP2C19 a inhibitory/induktory CYP3A4 tak mohou ovlivnit clearance mavakamtenu a zvýšit/snížit jeho plazmatickou koncentraci v závislosti na fenotypu CYP2C19. Podrobné informace viz SPC. Fertilita, těhotenství a kojení: Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby negativní těhotenský test a musejí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukočení. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Nežádoucí účinky: Nejčastější nežádoucí účinky jsou závratě, dušnost, systolická dysfunkce a synkopa. Pro další informace viz SPC. Velikost balení: 14, 28 nebo 98 tvrdých tobolek. Držitel rozhodnutí o registraci: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. Registrační čísla: EU/1/23/1716/001-008. Poslední revize textu: 08/2023 Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SPC). Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.bms.com/cz