

Editöryal Yorum / Editorial

2014 Avrupa Kardiyoloji Derneği Hipertrofik Kardiyomiyopati Kılavuzu üzerine

2014 European Society of Cardiology Guidelines on Hypertrophic Cardiomyopathy

Dr. Murat Özdemir

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

2003 yılında yayımlanmış olan ACC/ESC Uzman Uzlaşma Dokümanı^[1] bir yana bırakılırsa, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Hipertrofik Kardiyomiyopati (HKMP) üzerine hazırladığı ilk ve en güncel kılavuz 2014 yılında yayımlandı.^[2] Bu editöryal yazı, 2014 kılavuzunun HKMP tanı ve yönetiminde getirdiği temel farklılıkları vurgulamayı amaçlamaktadır.

Tanım ve genel bilgiler

Hipertrofik kardiyomiyopati tek başına sol ventrikülün anormal yüklenmesine bağlanamayan artmış sol ventrikül duvar kalınlığı olarak tanımlanır. Genel erişkin nüfusundaki prevalansı %0.02-0.23 arasında bildirilmektedir. En yüksek oranı prevalans olarak kabul edecek olursak neredeyse toplumdaki 425 erişkinden birinde HKMP var demektir. Oysa klinik pratikte, HKMP tanısı ile bu kadar sık karşılaşmadığı aşikardır. Bunun en temel nedeni HKMP'li olguların çoğuna semptomsuz normal yaşam sürdürmüş olmaları nedeniyle tanı konulamamasıdır. Bunu söylerken, kötü klinik seyre sahip HKMP'li olgular ve ailelerine klinikte atlanmalarına yol açacak bir yersiz algı rahatlaması da yaratmamak gerekir. İleride de değinileceği gibi, HKMP, bazı olgularda kalp yetersizliği, ani ölüm ve atriyum fibrilasyonuna (AF) yol açarak hayatı kısaltabilir.

Kılavuzun "4. Etiyoloji" başlığı altındaki alt başlıklar kafa karıştırıcı olup "acaba restriktif kardiyomiyopati bu kılavuz ile birlikte tarih mi oluyor?"

sorusu akla geliyor. Kılavuzda, HKMP'li olguların %40-60'ında sebep olarak otozomal dominant geçişli bir sarkomerik protein gen mutasyonu bildiriliyor. Olguların %25-30'unda hiçbir nedenin saptanamadığı belirtilirken, %5-10'unda ise HKMP sebebi olarak metabolik bozukluklar (Anderson-Fabry Hastalığı ve Danon Hastalığı), mitokondriyal kardiyomiyopatiler, nöromusküler bozukluklar (Friedreich Ataksisi), malformasyon sendromları (Noonan sendromu gibi), endokrin bozukluklar (feokromasitoma ve akromegali), ilaçlar (anabolik steroidler, takrolimus ve hidoksiklorokin) ve infiltratif bozukluklar (amiloidozis) sıralanmış. Bu yaklaşım, klasik kardiyoloji öğretisi ve 2011 yılında yayımlanmış olan ACCF/AHA HKMP kılavuzundan^[3] büyük farklılık göstermesi açısından önemli görünüyor.

Tanı

Ekokardiyografi, kalbin manyetik rezonans (MR) veya bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmesiyle en az bir miyokart segmentinde saptanan, sadece sol ventrikül yüklenme durumuyla açıklanamayan, 15 mm ve üzerinde olan sol ventrikül duvar kalınlaşması HKMP olarak tanımlanıyor. Tanı için sol ventrikül çıkım yolunda veya sol ventrikül içerisinde herhangi bir seviyede obstrüksiyon varlığı şart olarak koşulmuyor. Kesin HKMP tanısı konmuş hastaların birinci derece akrabalarında aynı tanı kriteri, sol ventrikül kalınlığı için eşik değer 13 mm kabul edilerek öneriliyor.

Hipertrofik kardiyomyopati tanısı sonuçta bir görüntüleme işi ve kullanılan yöntemin teknik detayları çok önemli. Kılavuz bu noktada özellikle ekokardiyografik değerlendirme için önemli ipuçlarının altını çiziyor. Tercihen kısa eksen kesitlerinde apeksten tabana kadar tüm sol ventrikül segmentlerinin hipertrofi açısından değerlendirilmesi gerekiyor. Anterolateral duvar ve apeksin değerlendirilmesi güç olabileceğinden görüntüleme sorun olursa kontrast ekokardiyografiye başvurulması veya kalbin MR ile görüntülenmesinin yapılması öneriliyor. Sol atriyum boyutlarının, prognostik önemi yanında ani ölüm açısından risk katmanlandırmasında yeri de olduğundan, itinalı bir biçimde ölçülmesi öneriliyor. Mitral kapağın çok iyi değerlendirilmesi, papiller adele ve mitral yaprakçıklara ait anormalliklerin kaydedilmesi gerekiyor. Mitral yetersizliği varsa, jet akımının merkezi veya öne yönelimli olması halinde, mitral kapağın yapısal kusurlarının ortaya çıkarılması için transözofageal ekokardiyografi (TEE) tavsiye ediliyor. Ekokardiyografi ile irdelenmesi gereken bir diğer önemli nokta da sol ventrikül içerisindeki basınç farkı. Eğer bir basınç farkı varsa, yeri (sol ventrikül çıkım yolu, sol ventrikül boşluğu orta segmenti), nedeni (mitral kapağın sistolik öne hareketi veya subaortik membran veya mitral kapak anomalileri gibi) ve büyüklüğü Doppler ekokardiyografi ile mutlaka değerlendirilmeli. İstirahatte veya provokasyon sonrası, Doppler ile saptanan 30 mmHg ve üzeri, anlık pik basınç farkları tanısız özellik taşıyorken, 50 mmHg ve üzeri rakamlar ise basınç farkının hemodinamik önemi için sınır değer kabul ediliyor. Tüm olgularda istirahat, Valsalva manevrası ile ve oluşmadıysa, ayakta durur pozisyonda sol ventrikül çıkım yolunda basınç farkı aranması öneriliyor. Egzersiz stres ekokardiyografisi sadece semptomlu olgularda, Valsalva manevrasına rağmen 50 mmHg altında çıkım yolu basınç farkı varlığında öneriliyor. Provokatif yöntem olarak dobutamin kesinlikle önerilmiyor. TEE, transtorasik görüntü kalitesi kötü ise, sol ventrikül çıkım yolundaki tıkanıklığın mekanizması net anlaşılamiyorsa ve mitral kapağın daha detaylı değerlendirilmesinin gerektiği durumlarda tavsiye olunuyor.

Kılavuza göre, MR ile kalbin görüntülenmesi HKMP değerlendirmesinde neredeyse vazgeçilmez bir yöntem. Geç Gadolinyum tutulumunun artışına dayanan MR görüntülenmesi, ekokardiyografi görüntü pencerelerinin yetersiz kaldığı durumlarda sınıf I, diğer tüm olgularda ise sınıf IIa olarak öneriliyor. Özel-

likle anterolateral duvar ve apekstekki hipertrofinin saptanması ve bazı HKMP'li olgularda görülebilen apikal anevrizmaların saptanmasında MR önem arz ediyor. Geç Gadolinyum artışı ile saptanan miyokart fibrozunun, tedavi seçeneklerinin belirlenmesi, ayırıcı tanı ve prognozu belirlemedeki önemi vurgulanıyor.

Hipertrofik kardiyomyopati tanısında bilgisayarlı tomografi, ekokardiyografi görüntülerinin yetersiz olması ve hastada MR için kontrendikasyon bulunması durumunda sınıf IIa olarak tavsiye ediliyor.

Standart 12-derivasyonlu EKG ve 48-saatlik Holter EKG ilk değerlendirmede HKMP'li tüm olgularda sınıf I olarak öneriliyor.

Genetik test ve aile taraması

Hipertrofik kardiyomyopati olguların büyük kısmında otozomal dominant geçişli sarkomerik protein gen mutasyonları bulunduğu için dolayı, genetik test (sorumlu mutasyonun bulunması) ve aile taramasına kılavuzda büyük önem veriliyor. Genetik analizde, HKMP'de en sık rastlanan protein genlerinin değerlendirilmesi öneriliyor. Tanısız HKMP kriterlerini taşıyan olguların yaklaşık %60'ında sorumlu mutasyonu saptamak mümkündür. Böyle olgularda genetik testlerin yapılması ve ardından, eğer sorumlu bir mutasyon saptanırsa, birinci derece akrabaların genetik taraması sınıf I olarak öneriliyor. İndeks olguda kesin sorumlu bir mutasyon saptanırsa, akrabaların öncelikle bu mutasyon varlığı açısından incelenmesi, mutasyon taşımayan akrabaların takipten çıkarılabileceği, mutasyon taşıyan akrabaların ise klinik değerlendirmeye tabi tutulmaları öneriliyor. İndeks olguda, genetik testin yapılamadığı veya yapılan genetik testte kesin sorumlu bir mutasyonun saptanamadığı durumlarda ise, akrabaların klinik taramaya (EKG ve ekokardiyografi ile) alınmaları öneriliyor. Bu şekilde yapılan akraba taramasında, ilk klinik değerlendirmenin negatif olması durumunda, belli aralıklarla değerlendirmenin tekrarlanması ve zaman içerisinde ortaya çıkabilecek hastalık fenotipinin atlanmamasının gerekliliği vurgulanıyor. İlk değerlendirmede muğlak hastalık bulguları taşıyan akrabaların başlangıçta 6-12 ayda bir, daha sonra eğer bulgularda ilerleme yoksa, daha az sıklıkta izlenmesi tavsiye ediliyor. Genetik mutasyon taşıyan ancak hastalık fenotipini taşımayan olgularda ise prognoz genellikle iyi olmakla birlikte, zaman içerisinde ortaya çıkabilecek hastalık bulgularını saptayabilmek için uzun süreli klinik takip öneriliyor.

Doğum öncesi tanı için koriyon villus örnekleme veya amniosentez ile yapılabilecek prenatal genetik test ve fetal ekokardiyografi kılavuz tarafından tavsiye edilmiyor.

Klinik

Senkop HKMP’de mutlaka iyi sorgulanması ve yönetilmesi gereken bir semptom olarak değerlendiriliyor. Sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu (SVÇYO), ventrikül aritmileri ve vazovagal senkop HKMP’li olgularda senkobun sebebi olabilecek olası durumlar olarak belirtiliyor. Kılavuz, tekrarlayıcı, açıklanamamış senkop atakları olan ve ani ölüm riski düşük HKMP’li hastalarda implante edilebilir olay kaydedicileri sınıf IIa olarak öneriyor. Diğer taraftan, ani ölüm riski yüksek olarak değerlendirilen HKMP’li olgularda açıklanamamış vazovagal olmayan senkobun doğrudan defibrilatör implantasyonunu gerektirebileceği, böyle bir durumda, senkobun mekanizması net olarak ortaya konamamış olduğundan, cihaz yerleştirilmesine rağmen senkop ataklarının devam edebileceğini akılda tutmakta fayda olduğu vurgulanmakta. Senkop olsun olmasın, HKMP’li olgularda ani ölüm riskini saptamak için elektrofizyolojik çalışma önerilmemektedir.

Tedavi

a) Sol ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonu varlığında:

Basınç farkı 50 mmHg ve üzerinde ve olgu semptomlu ise tedavi (tıbbi veya girişimsel) endikasyonu ortaya çıkıyor. Basınç farkının 30-50 mmHg düzeylerinde olduğu durum gri bölgeyi oluşturuyor. Bu durumda seçilmiş olgularda basınç farkını azaltıcı tedavi uygulama önerilebilir ancak bununla ilgili veri olmadığını da akılda tutmak lazım.

Dehidratasyonun ve aşırı alkol alımının engellenmesi, yarışmalı sporlardan uzak durulması, kuvvetli vazodilatör ve pozitif inotropik ilaçlardan kaçınılması genel önlemler olarak önerilmekte.

Tıbbi tedavide vazodilatör özelliği olmayan beta blokerler, verapamil, diltiazem ve disopiramid negatif inotropik özellikleri nedeniyle öne çıkıyorlar. Diüretikler çok dikkatli ve düşük dozda kullanılmalı.

SVÇYO’yu azaltmaya yönelik girişimsel yöntemler, obstrüksiyonun derecesi ne olursa olsun (basınç farkı kaç mmHg olursa olsun), olgu semptomsuz ise önerilmiyor. Sol ventrikül çıkış yolunda 50 mmHg ve

üzerindeki basınç farkı ve maksimal tıbbi tedaviye dirençli NYHA sınıf III-IV semptomları ve/veya tekrarlayıcı egzersiz senkopları olan HKMP’li olgularda, girişimsel yöntemlerle SVÇYO’yu azaltıcı tedavi sırasıyla sınıf I ve IIa olarak öneriliyor. Girişimsel yöntemlerin, HKMP tedavisinde uzmanlaşmış bir takımın bulunduğu yerlerde ve yeterli tecrübenin (cerrah için de kardiyolog için de minimum 10 işlem/yıl ve her ekipte en az iki eğitimli işlemci) bulunması halinde uygulanması gerektiğinin altı çiziliyor.

Ventrikül septumuna miyektomi (Morrow işlemi) SVÇYO’yu azaltmak için en sık kullanılan girişimsel yöntem. Mutlaka ameliyat sırasında TEE kılavuzluğu ile yapılmalı. Semptomları düzeltmede fayda sağladığına kuşku duyulmuyor. İleriye dönük randomize çalışmalarla gösterilmemiş olsa da muhtemelen yaşam süresini de uzatıyor. Cerrahi mortalite deneyimli merkezlerde %1-2 civarında. En sık komplikasyonlar AV blok, ventriküler septal defekt ve aort yetersizliği.

Septumun alkol ile ablasyonu SVÇYO’ya ait basınç farkının azalması bir miktar daha az olabilese de, semptomları düzeltme konusunda cerrahiye benzer sonuçlar sağlayabiliyor. İşlem öncesinde mutlaka kontrast ekokardiyografi yapılarak hedef septal perforatör koroner arterin ablasyon yapılması düşünülen bölgeyi kanlandırdığından emin olmak, aksi durumda işlemi sonlandırmak gerekiyor. İşlemin cerrahiye benzer oranlarda mortalitesi mevcut. En sık komplikasyon ise %7-20 arasında değişen oranlarda gözlenen tam AV blok ve bu oran miyektomiye kıyasla daha fazla.

Kılavuz, mitral kapak veya papiller adeleler ile ilgili cerrahi girişim gereksinimi de olan olgularda miyektominin septal alkol ablasyonuna tercih edilmesi gerektiğini (sınıf I öneri) belirtiyor. Bunun dışında kalan olgularda (yani izole SVÇYO azaltılması gereken olgular) iki yöntem arasında bir tercih belirtmiyor ve bu yönü ile miyektomiye öne çıkaran Kuzey Amerika kılavuzundan^[3] ayrılıyor.

Kısa AV aralıklı 2-odacıklı kalıcı pil uygulaması SVÇYO’yu azaltmak için bir zamanlar umut vaat etmiş bir yöntemdi. Ancak bu uygulamanın temel faydasının büyük oranda bir plasebo etkisinden kaynaklandığını söylemek mümkündür. Nitekim 2014 HKMP kılavuzu, sadece miyektomi veya septal alkol ablasyonuna uygun olmayan ve maksimal tıbbi tedaviye dirençli ciddi SVÇYO olan HKMP’li olgularda,

sınıf IIb olarak bu işlemi öneriyor.

b) Sol ventrikül boşluğu orta segmentinde obstrüksiyon olan olgularda:

Hipertrofik kardiyomyopati olguların yaklaşık %10'unda obstrüksiyon sol ventrikülün orta segmenti düzeyindedir. Bu olguların klinik seyri sıklıkla ilerleyici ve kötüdür. Yaklaşık %25'inde apikal sol ventrikül anevrizması bulunur. Yukarıda anlatılan tıbbi tedaviye dirençli semptomları olan olgularda tek alternatif cerrahi miyektomidir. Apikal anevrizma varlığında oral antikoagülan tedavi değerlendirilmelidir.

c) Sol ventrikül içerisinde obstrüksiyon olmayan HKMP'li olgularda:

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'nin üzerinde olanlarda, beta bloker, verapamil ve diltiazem öneriliyor. Diüretikler dikkatle verilmeli ve digoksin-den uzak durmak lazım. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altına inince, sistolik kalp yetersizliği tedavi prensiplerinin uygulanması tavsiye olunuyor. HKMP'li olguların sistolik fonksiyonun bozulmaya başladığını haber veren bu nispeten yüksek EF eşliğini akılda tutmakta fayda var.

Atriyum fibrilasyonu ve HKMP

Atriyum fibrilasyonu, HKMP'li olgularda sık ortaya çıkan ve çıktığında klinik tabloyu ağırlaştırıran bir aritmidir. Beklentinin tersine, sessiz seyredebilir. Kılavuzda, sinüs ritmindeki HKMP'li olgularda, eğer sol atriyum çapı 45 mm ve üzerinde ise 6-12 ayda bir 48-saatlik Holter ile AF taranması sınıf IIa olarak öneriliyor. Saptanması halinde, HKMP'de herhangi bir tromboemboli risk skorlamasından bağımsız olarak doğrudan hayat boyu oral antikoagülan tedavi (varfarin) endikasyonu oluşturuyor. Varfarin kullanmayan olgularda kılavuz yeni oral antikoagülanları sınıf I olarak öneriyor. Aspirin + klopidogrel sadece herhangi bir oral antikoagülanı alamayan veya almak istemeyen olgularda sınıf IIa olarak tavsiye ediliyor.

Ani ölüm riskinin değerlendirilmesi

2014 HKMP kılavuzundaki en temel yeniliklerden birisi ani ölüm riski değerlendirmesine ilişkin olanı. Bu zamana kadar 30 mm üzerinde hipertrofi, süresiz ventrikül taşikardisi (VT), senkop, aile öyküsü, egzersize hipotansif yanıt gibi risk faktörlerinin varlığına bakılır, bir ya da ikisi varsa ani ölüm riski yüksek denirdi. Kılavuz bunun yerine, HCM Risk-SCD çalışması^[4] temelli bir puanlama sistemi getiriyor. Bu

sistemde egzersize hipotansif yanıt parametresi yok ve sol ventrikül kalınlığı 35 mm'yi geçince ani ölüm riski azalıyor. Kılavuzda refere edilen web tabanlı bir puan hesaplama makinesi var. Yaş, ailede ani ölüm öyküsü, açıklanamamış senkop, sol ventrikül çıkış yolu basınç farkı, maksimum sol ventrikül kalınlığı, sol atriyum çapı ve süresiz VT parametreleri girilerek hastanın beş-yıllık mutlak ani ölüm riski hesaplanıyor; %4'ün altında oranlar düşük, %4-5 orta, %6 ve üzeri oranlar ise yüksek ani ölüm riskine işaret ediyor. Birincil korunma amacıyla defibrilatör yerleştirilme endikasyonları bu oranlara dayanılarak konuyor. Bu risk hesap makinesinin kullanılmayacağı durumları not etmekte fayda var; 16 yaş altı olgular, elit atletler, metabolik/infiltratif bozukluklar, egzersizle sol ventrikül çıkış yolunda basınç farkı olanlar, önceden miyektomi ve/veya septal alkol ablasyonu işlemi geçirmiş olanlar ve maksimum sol ventrikül kalınlığı 35 mm üzerinde olanlarda ani ölüm riskini öngörmek gayesiyle bu hesap makinesini kullanmamak gerekiyor.

Gebelik ve HKMP

Hipertrofik kardiyomyopati kadınlarda gebelik genellikle sorunsuz seyreder. Öncesinde semptomlu olanlarda, gebelik kliniği bozabilir. Ciddi semptomlar, SVÇYO veya ciddi sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu varsa gebelik önerilmiyor. HKMP'nin tıbbi tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar gebelikte de kullanılabilir. Asıl önemli olan husus, gebelik öncesi kadınlara hastalığın genetik özelliği ile ilgili danışmanlık verilmesi gerekliliğidir.

Hipertrofik kardiyomyopati sandığımız veya günlük klinik hayatımızda karşılaştığımızdan daha sık rastlanan, çoğu zaman semptomsuz seyredebilen, kötü klinik sonuçlara yol açabilen genetik bir kalp hastalığıdır. Kılavuzdan alınan ilk mesaj bu hastalığın tanısı ve takibinde tecrübeli ve yeterli eğitimi almış kardiyologlar, kardiyovasküler cerrahlar, genetikçiler ve hatta radyologlardan oluşan takımların bulunduğu referans merkezlerin oluşturulması gerekliliği. İkinci temel mesaj, artık genetik testlerin bu hastalığın tanısı ve taranmasında neredeyse vazgeçilmez bir hal aldığı. Böyle bakınca ülkemizde alınacak çok yol var gibi duruyor ve özellikle uzmanlaşmış HKMP takımlarının oluşturulması noktasında Türk Kardiyoloji Derneği'ne büyük iş düşüyor.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1687-713. [CrossRef](#)
2. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-79. [CrossRef](#)
3. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:783-831. [CrossRef](#)
4. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010-20. [CrossRef](#)