

# Dilatative Kardiomyopathie im Kindesalter

Prof. Nicole Sekarski  
Kinderkardiologie  
Universitätsspital Lausanne

# Einführung

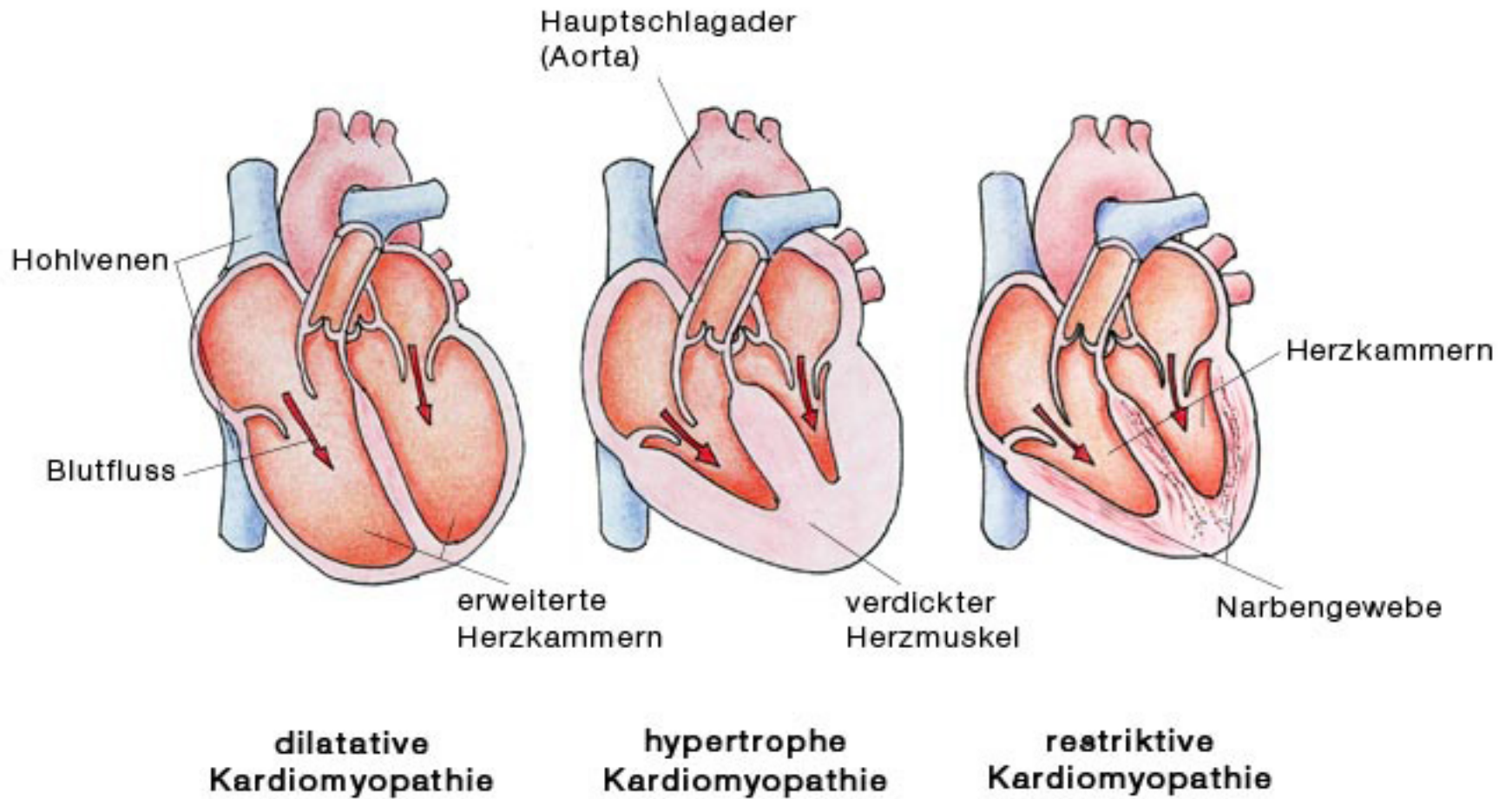
- Erkrankung des Herzmuskels, die mit einer mechanischen oder elektrischen Fehlfunktion des Herzens einhergeht
  - verschieden stark ausgeprägte Beschwerden
  - unterschiedliches Krankheitsverlauf
- Inzidenz: 1.1-1.5 pro 100'000 Kindern unter 18 Jahren
- Primär oder sekundäre Ursachen
- verschiedene Klassifizierungen



# ESC Klassifizierung (2008)

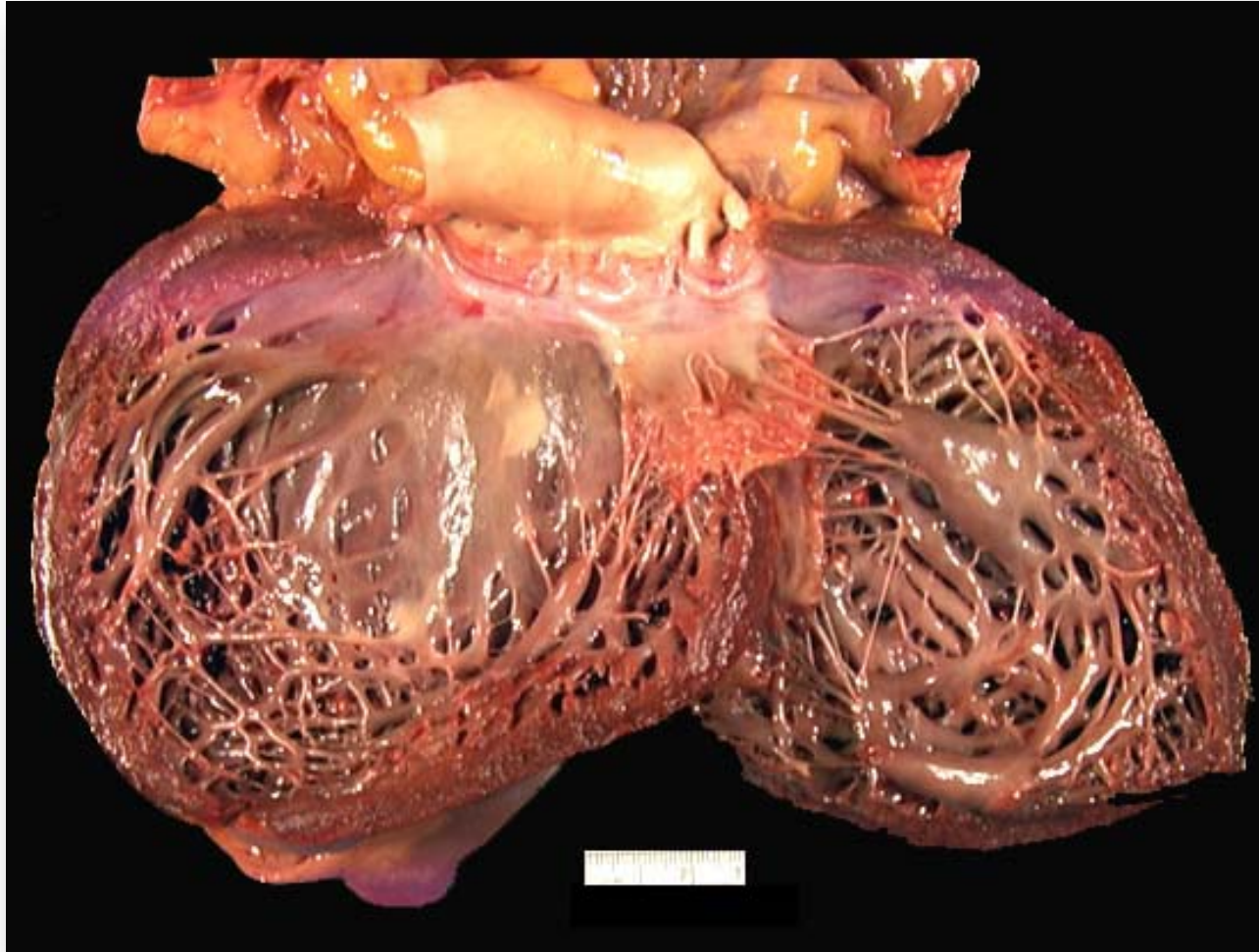
**Table 1** European Society of Cardiology classification of cardiomyopathies

	HCM	DCM	ARVC	RCM	Unclassified
Familial	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Familial, unknown gene</li> <li>▶ Sarcomeric protein mutations</li> <li>▶ GSD (eg, Pompe's, <i>PRKAG2</i>, Forbes', Danon's)</li> <li>▶ Lysosomal storage diseases (eg, Anderson–Fabry, Hurler's)</li> <li>▶ Disorders of fatty acid metabolism</li> <li>▶ Carnitine deficiency</li> <li>▶ Phosphorylase B kinase deficiency</li> <li>▶ Mitochondrial cytopathies</li> <li>▶ Syndromic HCM (eg, Noonan's syndrome, LEOPARD syndrome)</li> <li>▶ Familial amyloid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Familial, unknown gene</li> <li>▶ Sarcomeric protein</li> <li>▶ Z-band</li> <li>▶ Cytoskeletal protein</li> <li>▶ Nuclear membrane protein</li> <li>▶ Intercalated disc proteins (desmosomes)</li> <li>▶ Mitochondrial cytopathy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Familial, unknown gene</li> <li>▶ Intercalated disc protein (desmosomes)</li> <li>▶ Cardiac ryanodine receptor</li> <li>▶ Transforming growth factor-<math>\beta</math>3</li> <li>▶ Titin</li> <li>▶ Lamin A/C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Familial, unknown gene</li> <li>▶ Sarcomeric protein mutations</li> <li>▶ Familial amyloidosis</li> <li>▶ Desminopathy</li> <li>▶ Haemochromatosis</li> <li>▶ Anderson–Fabry disease</li> <li>▶ GSD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Left ventricular non-compaction</li> </ul>
Non-familial	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Obesity</li> <li>▶ Infants of diabetic mothers</li> <li>▶ Athletic training</li> <li>▶ Amyloid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Myocarditis</li> <li>▶ Kawasaki disease</li> <li>▶ Eosinophilic</li> <li>▶ Drugs</li> <li>▶ Pregnancy</li> <li>▶ Endocrine</li> <li>▶ Nutritional</li> <li>▶ Alcohol</li> <li>▶ Tachycardiomyopathy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Myocarditis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Amyloid</li> <li>▶ Scleroderma</li> <li>▶ Endomyocardial fibrosis</li> <li>▶ Hypereosinophilic syndrome</li> <li>▶ Drugs</li> <li>▶ Carcinoid heart disease</li> <li>▶ Metastatic cancers</li> <li>▶ Radiation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Tako-tsubo cardiomyopathy</li> </ul>





# Dilatative Kardiomyopathie



# Epidemiologie

- 0.57 pro 100'000 Kinder/ Jahr
- häufiger in
  - Jungen
  - Afro-Amerikaner
  - Säuglingen unter 1 Jahr
- 50% der Kardiomyopathien
- 30 – 48 % familiär

# Symptome

- Symptome der Herzinsuffizienz:
  - Abgeschlagenheit
  - Gedeihstörung
  - Tachypnoe, Dyspnoe, Orthopnoe
  - rezidivierende Infekte
  - periphere Ausschöpfungszyanose
  - Bauchschmerzen
  - Blässe
  - Oedembildung und Kachexie
- Arrhythmien: Tachykardien, AVblock



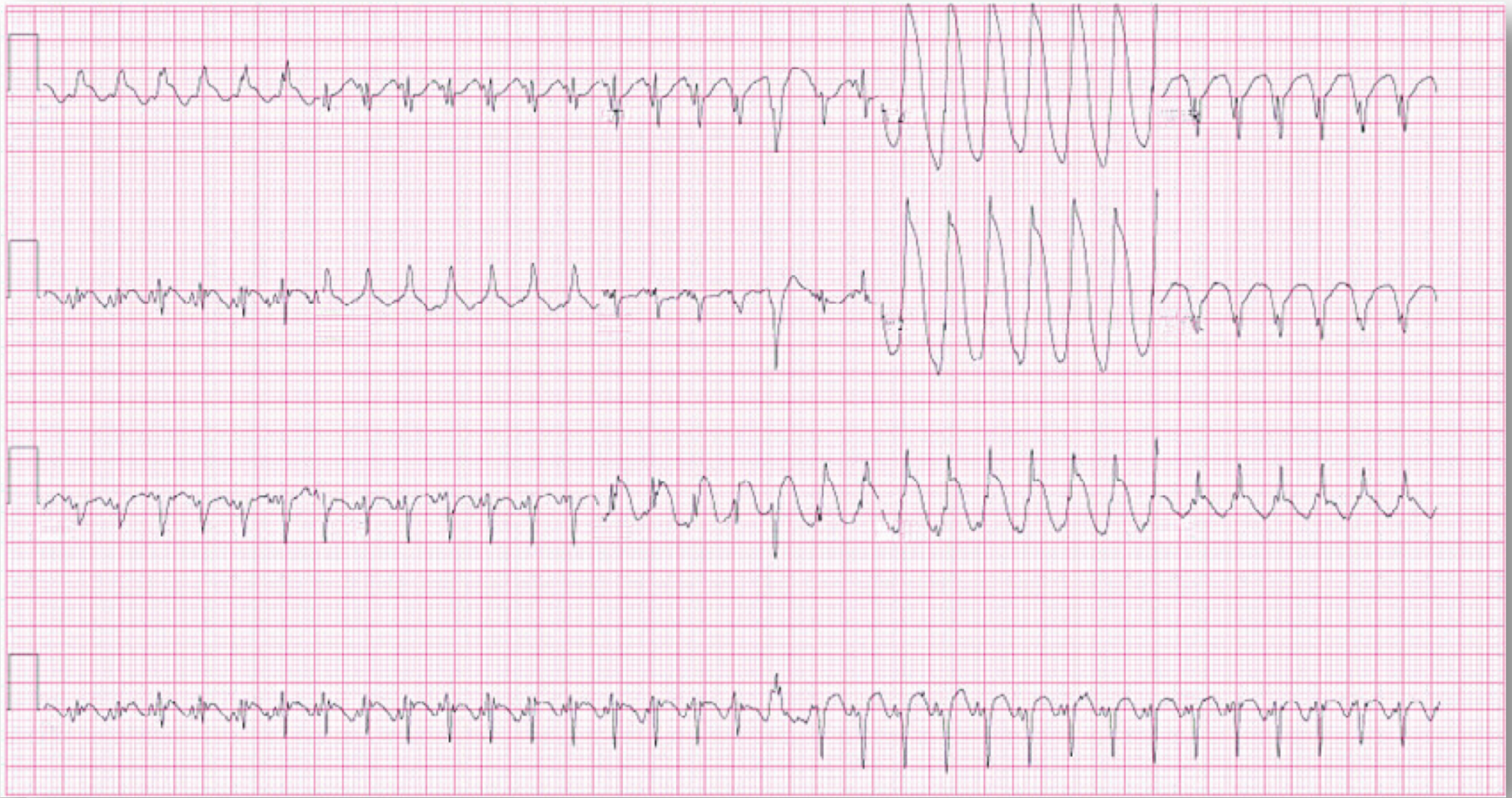
# Klinische Untersuchung

- Sinustachykardie
- Gallopprythmus
- jugular-venöse Dehnung
- Blässe
- kalte Hände und Füße
- Hepatomegalie
- Mitralinsuffizienzgeräusch
- Periphere Oedeme
- Aszites

# Diagnose

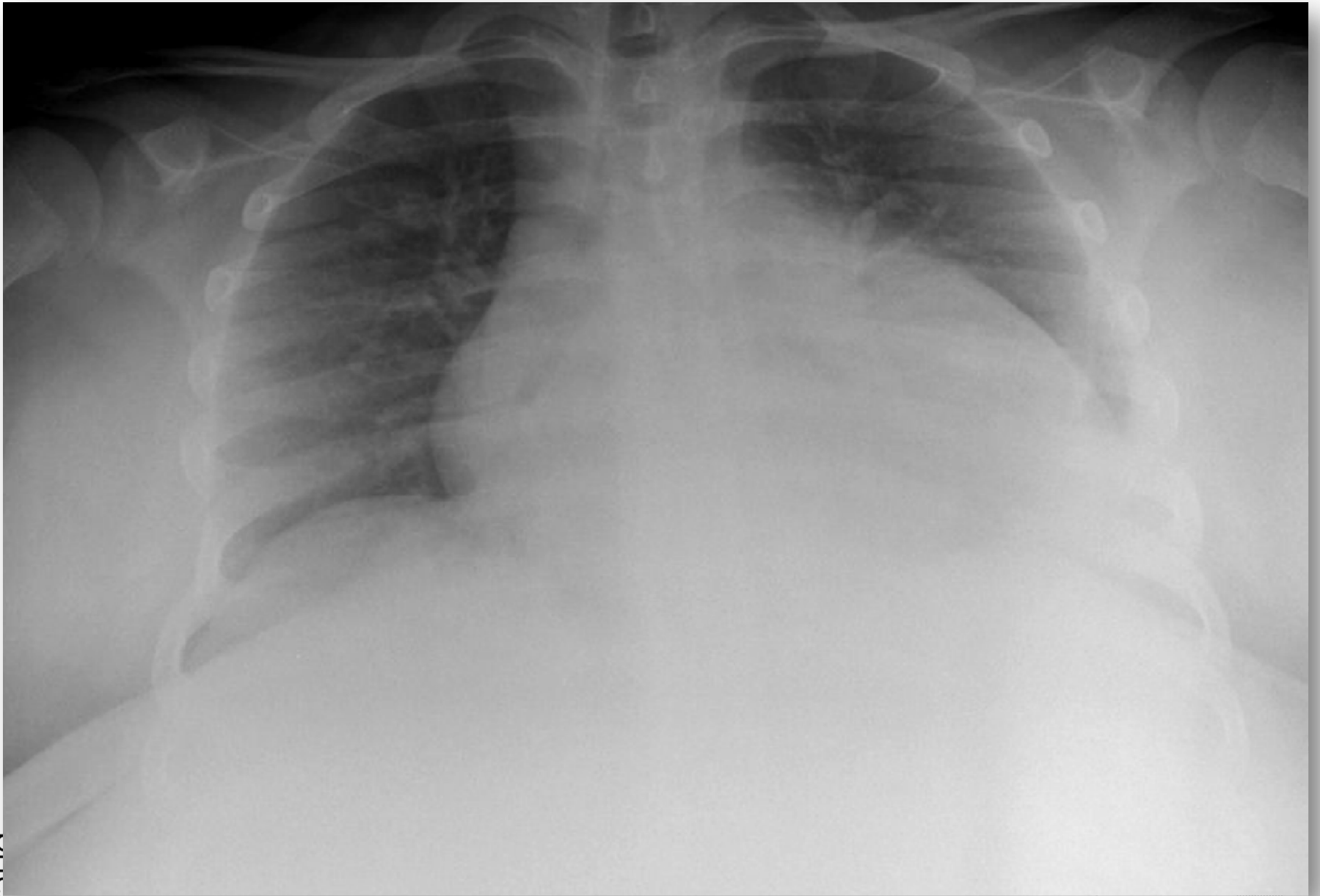
- Echokardiographie
- EKG: unspezifisch: Linksherzbelastung, Arrhythmien, ST –T Veränderungen, QWelle
- Thoraxröntgenbild: Kardiomegalie
- Laboruntersuchung: NT-proBNP
- Herzkatheter: Abgang Koronararterie. Biopsie
- CT: Koronarabgang
- MRI: Myokarditis
- Holter
- Spiroergometrie
- Genetik

# EKG



Sinustachykardie, ST Welle Veränderungen

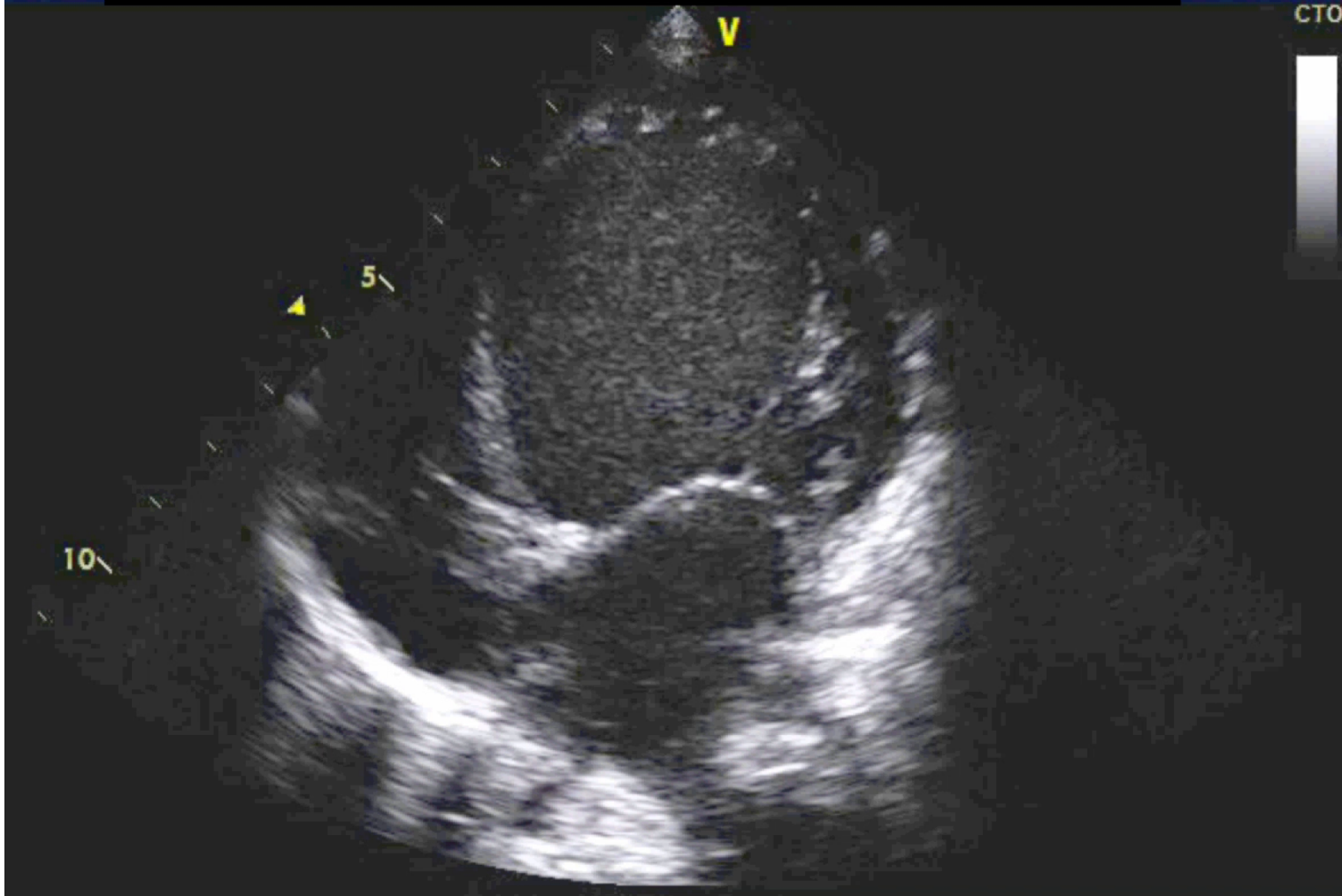




# Echokardiographie

- Vergrößerung des linken Ventrikels, abgerundet
- Systolische Funktionseinstellung
- Mitralinsuffizienz
- Pulmonale Hypertonie
- Im Endstadium auch rechte Ventrikel betroffen

MI 1.1  
TIS:1.2  
CTO



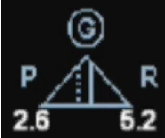
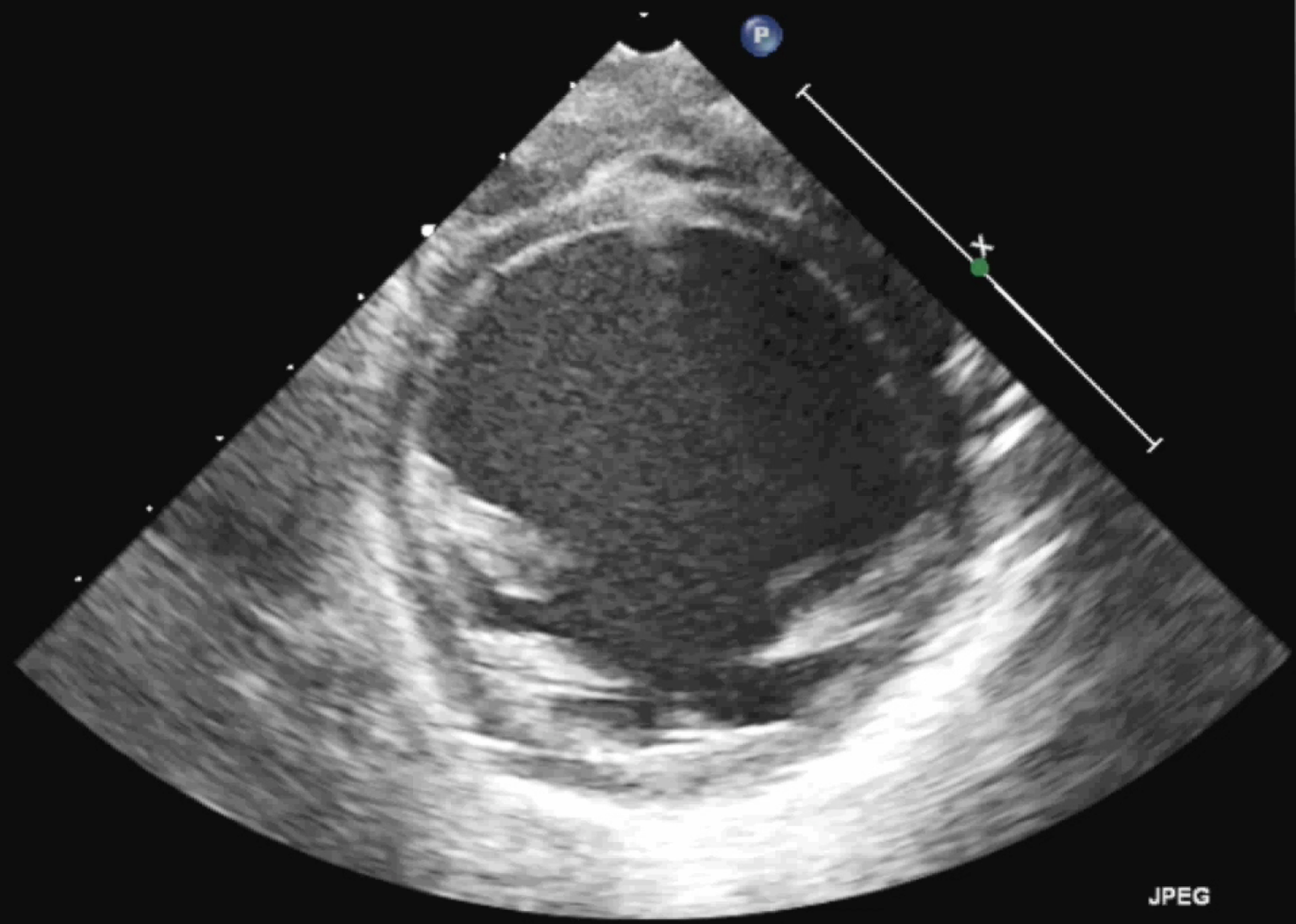


30.6 MI 1.2

FR 52Hz  
9.0cm

2D  
76%  
C 50  
P Off  
HGen

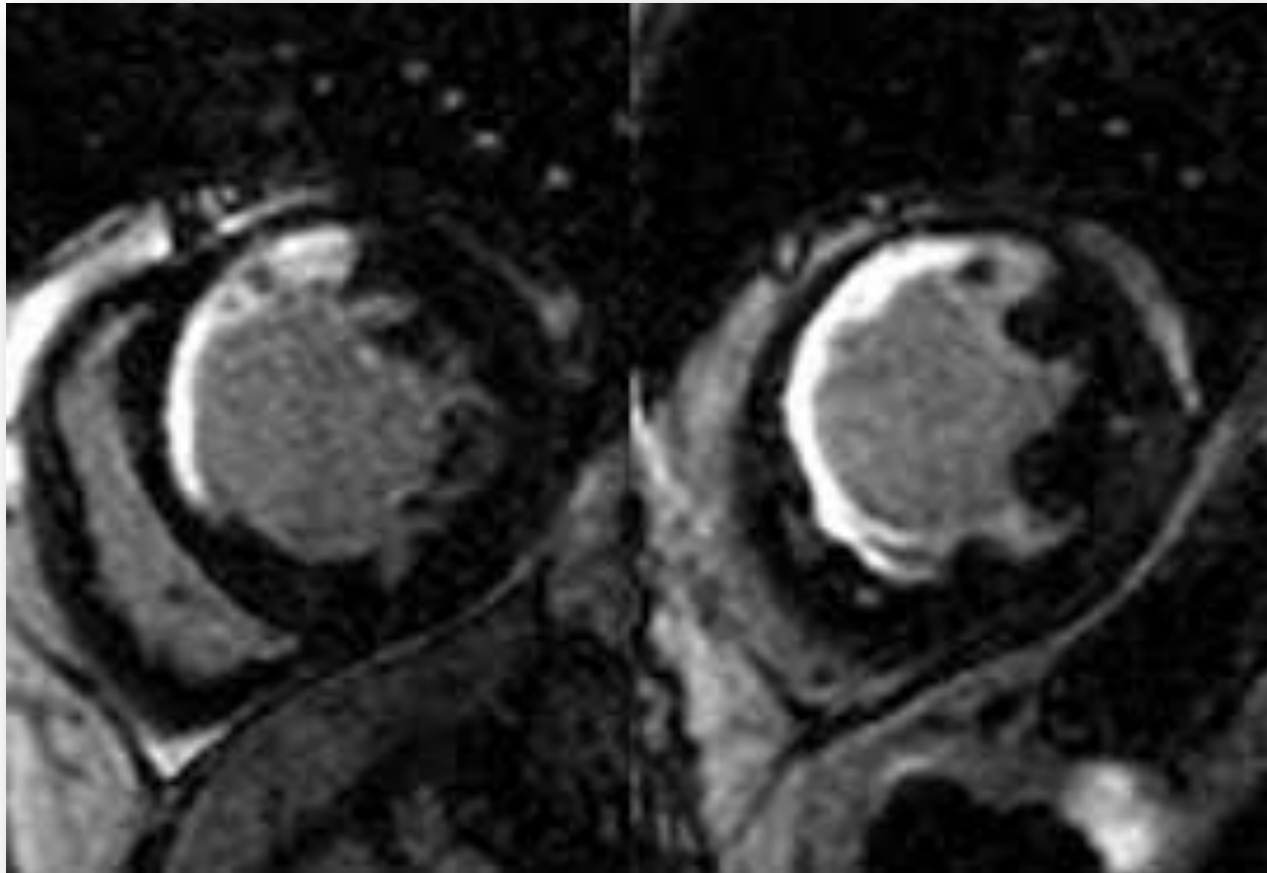
M3



JPEG

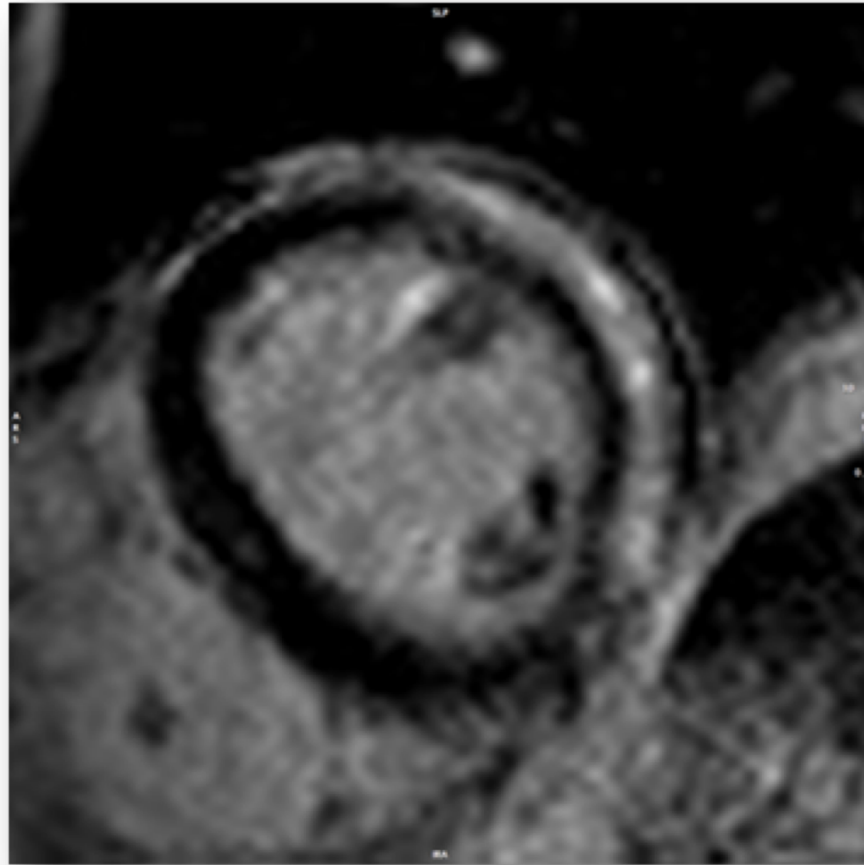
76 bpm

# MRI: Spätes enhancement



subendokardial = ischaemie (ALCAPA)

# MRI: Spätes enhancement

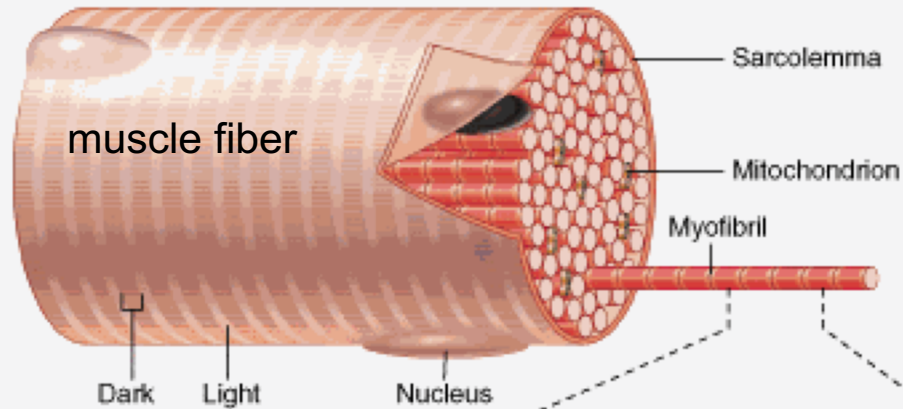


Midmyokardial = Myokarditis

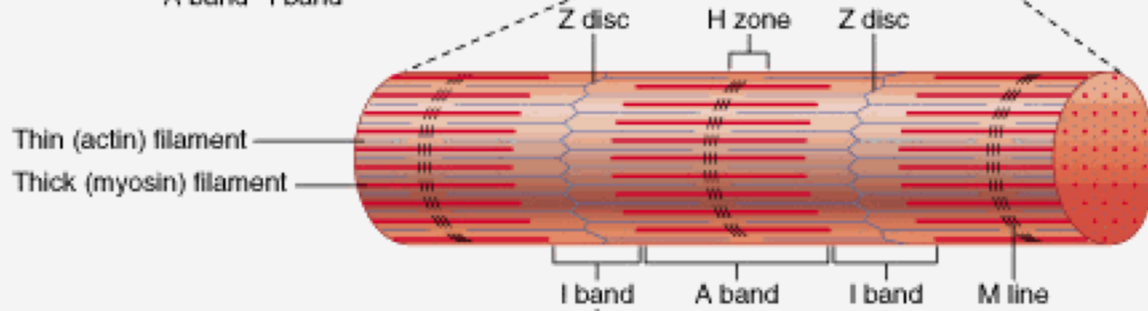
# Primäre DKM

- Familiäre erbliche DKM: 30 - 48%
  - vor allem autosomal dominant
  - Gen kodierend für **Zytoskelett** und **sarkomere Proteine** des Herzmuskels
- nur in 60% der Fälle findet man die Mutation
- am häufigsten: lamin A/C, Barth, TAZ, ZASP, desmin, dystrophin

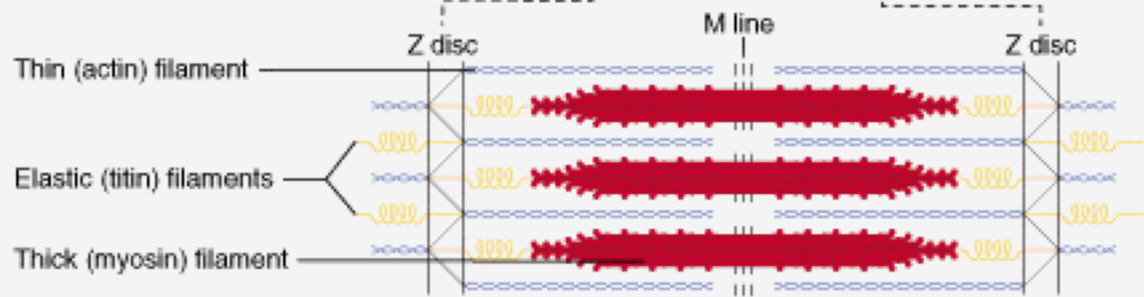




(b)

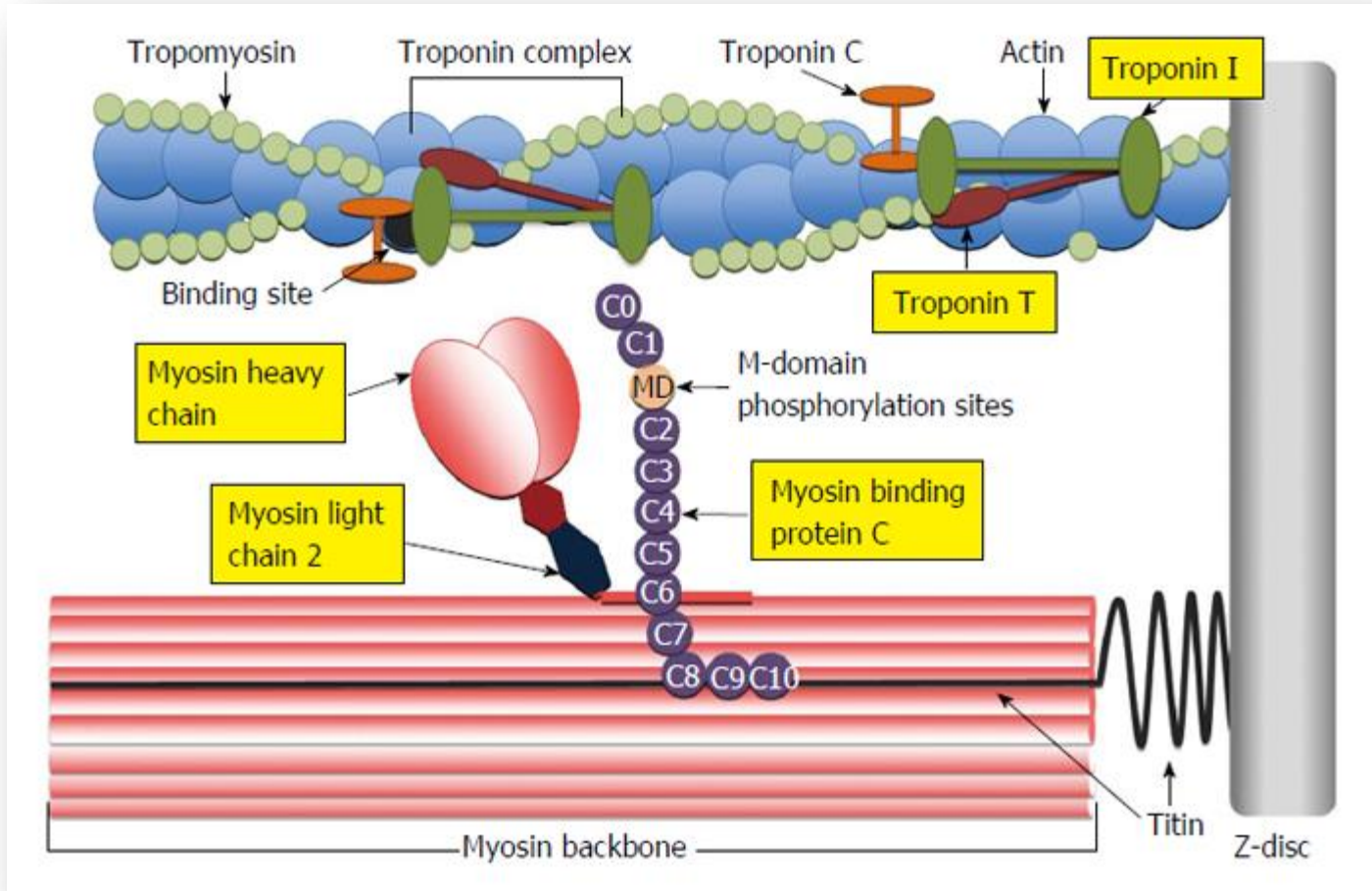


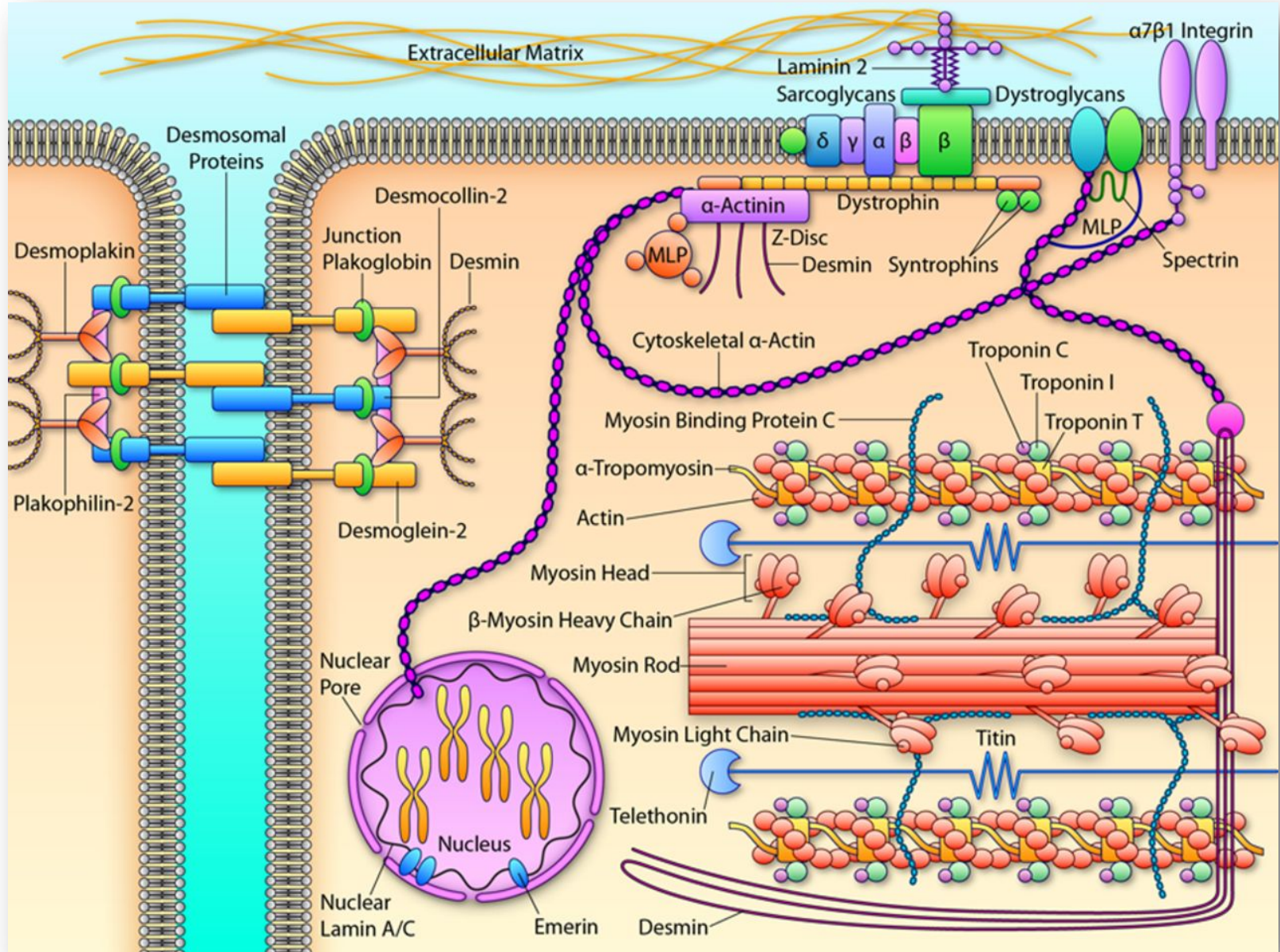
(c)



(d)

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.







	Gene	Protein	Protein location
Xp21.2	DMD	Dystrophin	Cytoskeleton/SL
Xq28	G4.5	Tafazzin	Phospholipid
1q12	TNNI1	Cardiac troponin I	Sarcomere
1q32	TNNT2	Cardiac troponin type 2	Sarcomere
2q31	TTN	Titin	Sarcomere
2q35	DES	Desmin	Cytoskeleton
5q34	SGCD	$\delta$ -sarcoglycan	Cytoskeleton/SL
6q12-q16	CMD1K	Unknown	Unknown
6q22.1	PLN	Phospholamban	Calcium
9q13-q22	CMD1B	Unknown	Unknown
9q22-q31	SEMA4D	Unknown	Unknown
10q22.1	MYPN	Myopalladin	Sarcomere
10q22.3-23.2	ZASP/Cypher (LDB3)	LIM domain binding protein 3	Sarcomere
1q42-q43	$\alpha$ 2-actinin	ACTN	Sarcomere
10q22.1-q23	VCL	Metavinculin	Cytoskeleton
10q23.22	ANKRD1	CARP	Sarcomere
10q25.3	RBM20	RNA binding motif protein 20	Unknown
11p11.2	MYBPC3	Myosin binding protein C	Sarcomere
11p15.1	CSRP3	Muscle-LIM protein	Sarcomere
14q11.2-q13	MYH7	$\beta$ -myosin heavy chain	Sarcomere
15q11-q14	ACTC1	Cardiac actin	Sarcomere
15q22.1	TPM1	$\alpha$ -tropomyosin	Sarcomere

**Table: Genetic causes of dilated cardiomyopathy by chromosome locus**

Jeffries,  
Lancet 2010



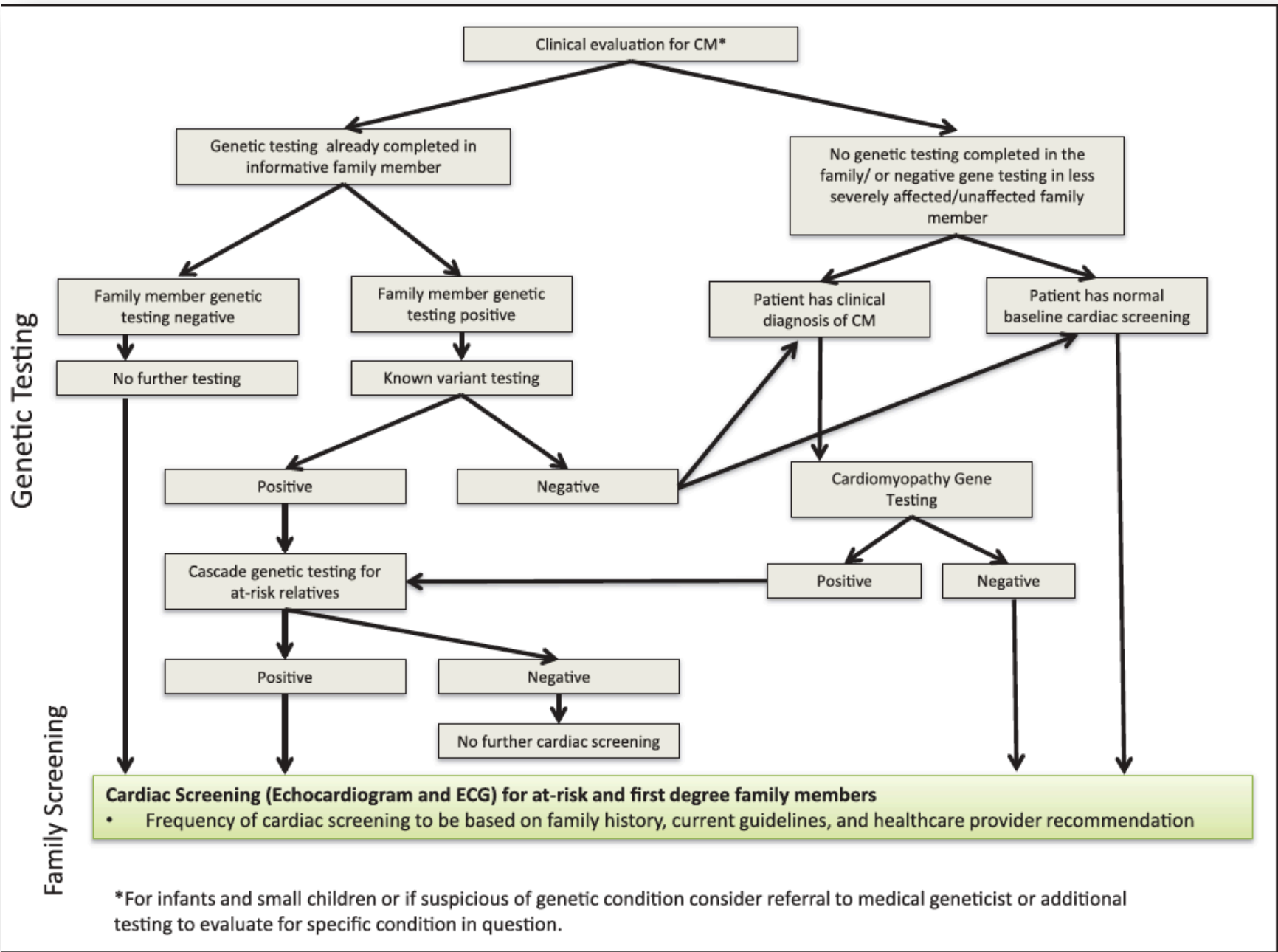
# Sekundäre DKM

**Tabelle: Übersicht der Differentialdiagnosen bei dilatativer Kardiomyopathie**

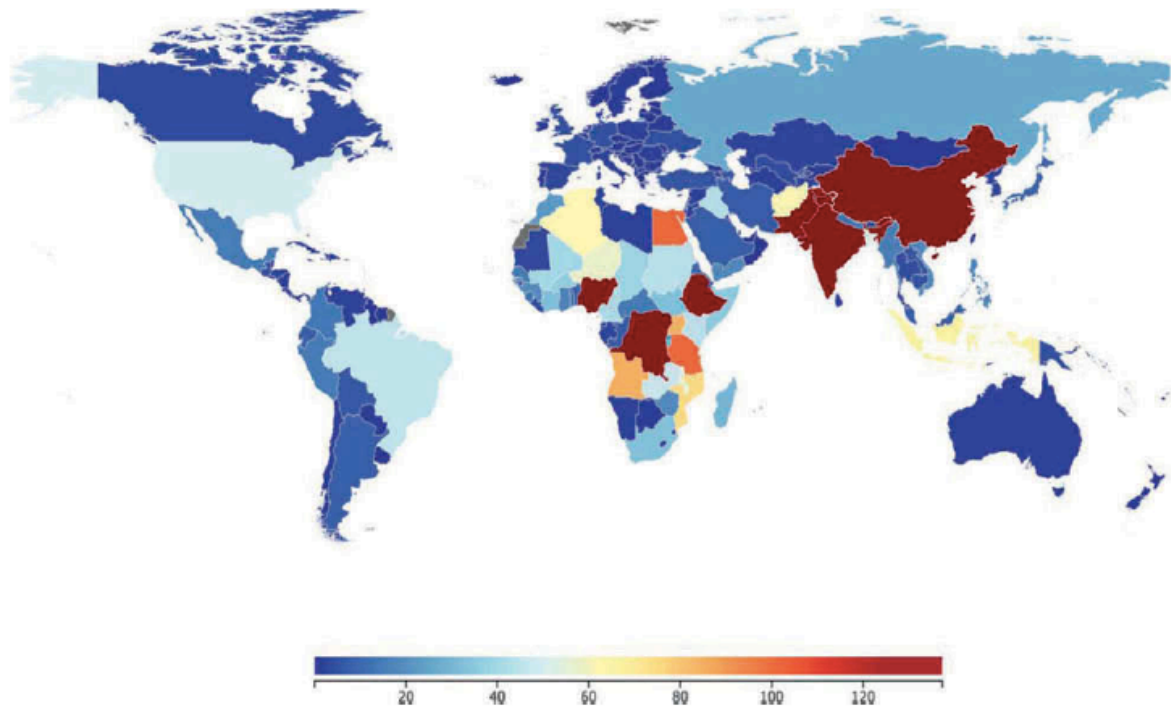
Virusinfektionen (Myokarditis)	Coxsackie B, Adenovirus, Echo-Virus, EBV, CMV, HIV Röteln, Masern, Mumps Varizellen Influenza, Parovirus B19, Hepatitis-C-Virus, Polio, Tollwut
bakterielle Infektionen	Diphtherie, Mykoplasmen, Tbc, Borrelien, Sepsis
Parasiten	Toxoplasmen, Ascariden
Pilzinfektionen	Histoplasmen, Aspergillen, Candida, Cryptococcus
neuromuskuläre Erkrankungen	Muskeldystrophie Becker, Duchenne, Emery-Dreifuss, Glieder-Gürtel-Typ; Myotonie Dystrophie, Friedreich-Ataxie, Kearns-Sayre-Syndrom, kongenitale Myopathie, Barth-Syndrom
Mangelzustände	Anorexia nervosa, Mangel an Kupfer, Eisen, Selen, Thiamin
immunologische Erkrankungen	rheumatisches Fieber, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Dermatomyositis, Kawasaki-Syndrom
Hämatologische Erkrankungen	Thalassämie, Sichelzellerkrankung
Medikamente oder Toxine	Anthrazykline, Cyclophosphamid, Choroquin, Kokain, trizyklische Antidepressiva, Interferon, Alkohol, Anabolika
endokrinologische Erkrankungen	Hypo-/Hyperthyreose, Hypoparathyreodismus, Phäochromozytom, Hypoglykämie
metabolische Erkrankungen	Glykogenspeicherkrankheiten, Carnitin-Mangel, Störungen der Beta-Oxidation oder des Fettsäuretransports, Refsum-Krankheit, Mukopolysaccharidosen, Oligosaccharidosen, Mitochondriopathien, Defekte im Glukose-/Pyruvat-Stoffwechsel und Zitratzyklus, Hämosiderose
Myokardischämie	Bland-White-Garland-Syndrom (ALCAPA), Myokardinfarkt
Arrhythmien	supraventrikuläre/ventrikuläre Tachykardien
Fehlbildungssyndrome	Katzenschrei-Syndrom
familiäre DCM	unterschiedliche Erbgänge, am häufigsten autosomal dominant: betroffen sind v.a. Gene, die myokardiale Proteine codieren (Actin, Desmin, Dystrophin

**Table 2. Clinical Considerations for Evaluation of Cause**

History	Developmental delay or regression
	Poor growth or failure to thrive
	Feeding difficulties or intolerance
	Seizures
	Metabolic decompensation with illness
Physical	Dysmorphic features
	Short stature
	Vision or hearing loss
	Hypotonia or hypertonia
	Gait abnormalities or muscle weakness
	Congenital anomaly
Laboratory	Urine organic acids, serum amino acids, acylcarnitine profile, lactate, pyruvate, creatine phosphokinase, enzyme testing for concern of Pompe
	Sequence-based genetic testing (eg, cardiomyopathy panel testing, Noonan syndrome testing, mitochondrial panel)
	Directed biochemical (eg, urine glycosaminoglycans, transferrin isoelectric focusing), genetic (eg, muscular dystrophy panel), or invasive testing (eg, muscle biopsy) based on initial laboratory results



\*For infants and small children or if suspicious of genetic condition consider referral to medical geneticist or additional testing to evaluate for specific condition in question.



**2011 mortality per 100, 000 male children aged 1-4 years.**

**Figure 2.** Global Annual mortality estimate from Myocarditis and Cardiomyopathy for 2011, by Country, for males aged 1–4 years. Note the preponderance of cases in developing countries and those in Africa, South and East Asia in particular, relative to North America and Northern Europe.

Source: GBD Database 2014 [61].



# Prognose

- 5 Jahre Ueberlebenschance ohne Transplantation: 60-75%
- 20-45%: erlangen normale Herzfunktion
- Schlechteres Ergebnis:
  - schlimmere Herzinsuffizienz
  - grössere ventrikuläre Dilatation
  - schlechtere Auswurfsfraktion
  - Alter > 6 Jahre
  - Höheres BNP

# Behandlung

- Ziele:
  - Verbesserung der Symptome
  - Prävention von hämodynamischen Störungen, die die Herzinsuffizienz verschlimmern könnte
  - Vorbereitung auf Herztransplantation
- Häufige Verlaufskontrollen
- Gute Aufklärung von Patienten und Eltern
- Einhalten der Therapie (compliance)
- Standardisierte pharmakologische Therapie

**Table 3. Heart Failure Therapies Routinely Used in Children**

Chronic Heart Failure Medication
Loop diuretics
Bumetanide (oral, IV)
Furosemide (oral, IV)
Thiazide diuretics
Chlorothiazide (oral, IV)
Hydrochlorothiazide (HCTZ; oral)
Metolazone (oral)
ACE inhibitors
Captopril (oral)
Enalapril (oral)
ARBs
Candesartan (oral)
Losartan (oral)
Valsartan (oral)
Aldosterone antagonists
Spirolactone (oral)
Eplerenone (oral)
$\beta$ blockers
Carvedilol (oral)
Metoprolol (oral)
Digoxin (oral, IV)

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARBs, angiotensin II receptor blockers; and IV, intravenous.

# Renin-Angiotensin Antagonisten

- Routine in Erwachsenen mit HI
- Enalapril nach Chemotherapie
- Captopril erhöht Herzminutenvolumen in DKM aber Langzeitvorteile nicht klar



# Betablockers

- Erwachsenen: Carvedilol
- Kindern: Pediatric Carvedilol Study Group: 166 pts, keine signifikante Verbesserung der HI

# Digoxine

- Verbesserung der Inotropie
- Neurohormonale Abschwächung
- Keine Evidenzdaten in Kindern
- In Kindern mit ventrikulärer Dysfunktion und Zeichen von HI ( ISHLT guidelines)

# Diuretika

- keine grossen Studien
- bleibt Standardtherapie
- sistieren wenn der Patient keine Zeichen von HI mehr zeigt
- Elektolytstörung, metabolische Alkalose, Deshydratation, Nephrokalcinose
- Aldactone bekämpft myokardiale Fibrose

# Kardiale Resynchronisation

- Interventrikuläre Leitungsstörungen
- Wiederherstellen von synchronischer ventrikulärer Kontraktion
  - effizienterer Auswurf und diastolische Füllung
  - Minderung von Mitralklappeninsuffizienz
- keine formelle Empfehlung

# Dekompensierte Herzinsuffizienz

- Diuretika
  - höhere Dosis wenn schon unter Diuretika
  - andere Diuretika hinzufügen: “ sequential nephron blockade”
  - Dauerinfusion
- Vasodilatoren
  - Nitroglyzerin, Nitroprussiate
  - Nesiritide ( recombinant human BNP)
    - verbesserte Diurese, Minderung des Füllungsdrucks, verbesserte funktionelle Klasse



# Dekompensierte Herzinsuffizienz

- Inotrop
  - normale oder tiefe systemische vaskuläre Resistenz
  - Milrinone:
    - inotrop
    - vasodilatierend
    - vermindert pulmonale Hypertonie
  - Dobutamine
    - inotrop
    - vasodilatierend systemisch und pulmonal
    - aber Tachykardie, erhöhter myokardialer Sauerstoffverbrauch

# Dekompensierte HI

- Inotrop
  - Dopamin
    - wenn man schnell Pressoren braucht
  - Adrenalin
    - Kardiogener Schock
  - Levosimendan: Kalziumsensibilizator
    - inotrop, lusitrop, vasodilatierend
- Assistenz:
  - Berlinherz
  - Heartware HVAD and Heartmate
  - Total artifizielles Herz
  - Kurzfristig: Centrimag, Pedimag, Impella

# Assistenz

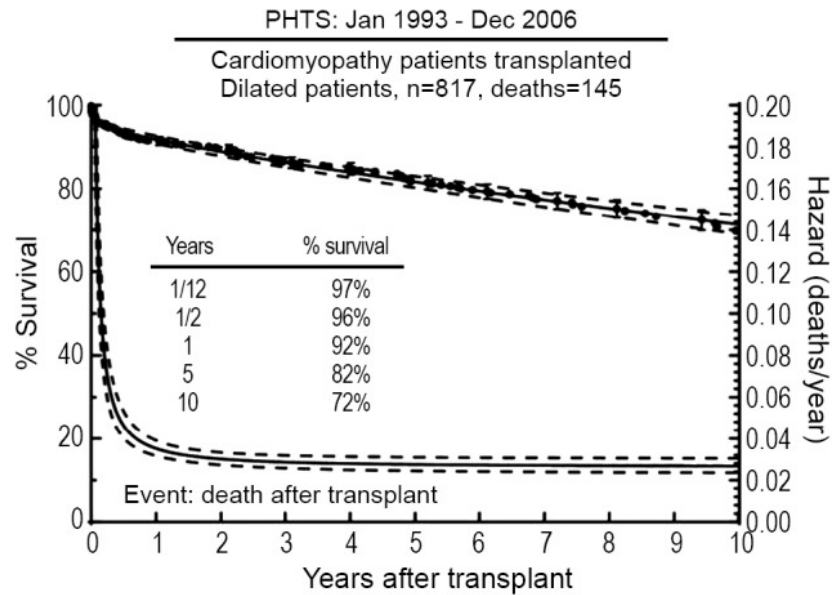
- Resultate:
  - Ueberleben bis zur Transplantation 75%
    - KM 85%
    - Myokarditis 67%
    - Kongenitaler Herzfehler 65%
  - Schlechteres Ueberleben wenn auch Niereninsuffizienz oder hohes Bilirubin
  - Timing
  - Ueberleben nach Herztransplantation besser mit VAD als mit ECMO

# Assistenz

- DKM: sehr effizient
- Myokarditis: bridge to recovery
- Destination therapy
- Probleme:
  - zerebrovaskulärer Insult: 30% mit Berlinherz
  - Infektionen 50-70%
  - Blutungen: 50 – 60%
  - Antikörper

# Herztransplantation

Figure 2



Survival and hazard curves for death after heart transplant for patients with dilated cardiomyopathy included in the Pediatric Heart Transplant Study Registry (PHTS Registry).



# Zukunftstherapien

- Gentherapie
- Exon- Springen (Duchenne)
- Mutationndämpfung
- Stammzellentherapie
- Gezielte Therapien

# Take-home message

- Häufigste Form de KM in Kindern
- Symptome: HI
- Grosse Differentialdiagnose
- Schnelles gezieltes Einsetzen von Therapie
- Regelmässiges follow-up
- kardiologische Untersuchung bei Verwandten 1sten Grades