HYPERTRABEKULERING AV VENSTRE VENTRIKKEL – HVOR BLE DET AV NON-COMPACTION-KARDIOMYOPATI?

Nina Eide Hasselberg, Kardiologisk avdeling og ProCardio Center for Innovation, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Venstre ventrikkel (VV)-non-compaction er en anatomisk beskrivelse av ventrikkelveggen karakterisert av prominente VV-trabekler, et tynt kompakt ventrikkellag og dype intertrabekulære recesser (1). Individuell variabilitet er ekstrem, og trabeklene kan ses på som et unikt individuelt «kardio-avtrykk».

VV-non-compaction har i mange år blitt ansett som en egen kardiomyopati som kunne være assosiert med VV-dilatasjon, hypertrofi og/eller dysfunksjon. Non-compaction har også blitt beskrevet som en naturlig forekommende fenotype uten sykdom idet den observeres hos individer med normal VV-funksjon og dimensjon og kan være ervervet som en fysiologisk respons til tilstander med økt *preload* eller *afterload*, som for eksempel svangerskap eller fysisk aktivitet (2-4), samt være reversibel.

I denne artikkelen beskrives de seneste års betraktninger der man har gått bort fra at VV-non-compaction er en egen kardiomyopati, men heller et fenotypisk trekk ved sykdom eller fysiologisk adaptasjon (1, 5). På samme måte er det foreslått at betegnelsen non-compaction bør erstattes av hypertrabekulering, videre brukt i denne artikkelen, idet ny utviklingsbiologisk forskning viser at non-compaction er misvisende i forhold til den føtale utvikling av hjertets ventrikkelvegger (5).

Embryologisk utvikling av myokardveggen

Historisk sett ble forskning på hypertrabekulering delt i to grupper. Man beskrev nyfødte og unge barn med markert trabekulering i forbindelse med medfødte hjertefeil, som ofte kunne ha dødelig utgang. De dype endomyokardielle rommene, ofte kalt sinusoider, ble antatt å ha oppstått sekundært til økt intrakavitært trykk i embryonal og føtal utvikling i assosiasjon til medfødte hjertefeil. Den andre gruppen var voksne med hypertrabekulering og kardiomyopati med eller uten arytmier. Hos voksne ble hypertrabekulering forklart med en unormal stopp i en antatt embryonal prosess der myokardtrabekler ble pakket til å danne kompakt myokard-ventrikkelvegg (6).

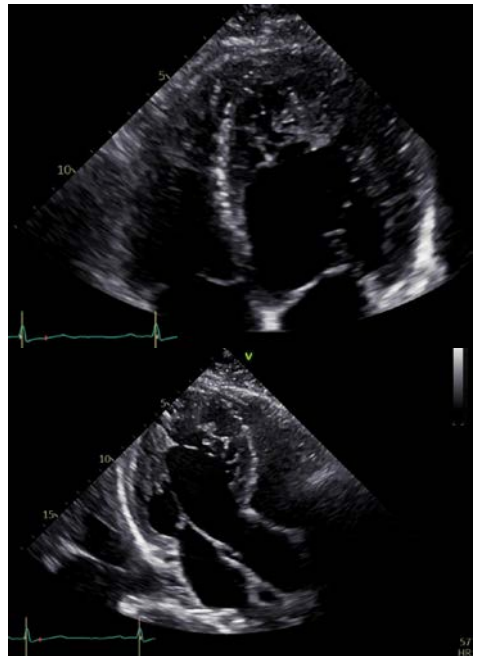
Nyere data støtter ikke hypotesen om at hypertrabekulering skyldes mangel på «pakking av myokard i fosterlivet». I femte svangerskapsuke er ventrikkelveggene kraftig trabekulerte. I de påfølgende føtale og postnatale tiden utvikler og vokser både det trabekulerte og kompakte myokardlaget, men proporsjonalt ikke like mye (7, 8). Det kompakte laget vokser typisk mest med mer proliferasjon av kardiomyocytter her enn i det trabekulerte myokardlaget, dokumentert ved immunohistokjemiske studier. Kardiomyocytter i kompakt og trabekulært ventrikkellag er molekylært like, men kan reagere forskjellig på fysiologiske og patologiske prosesser.

Denne kontinuerlige og parallelle veksten av både det kompakte og det trabekulerte laget er i direkte konflikt med tidligere antakelser om at det kompakte laget dannes som følge av «pakking» (compaction) av pre-eksisterende trabekler. Det er altså ingen bevis for teorien om at «non-compaction», med andre ord at hypertrabekulering, skyldes prematur stopp i omdannelsen fra trabekulert til kompakt myokard intrauterint, og derfor bør non-compaction ikke brukes (5, 8).

Definisjoner og diagnostisering av hypertrabekulering (tidligere non-compaction)

Flere definisjoner på non-compaction, nå hypertrabekulering, har blitt utviklet gjennom årene. Ekkokardiografisk brukes oftest Jenni-kriteriene (2) som krever at ratio mellom trabekulert til kompakt vev > 2:1, målt i ende-systole i hjertets kort-akse.

I en metaanalyse av 23 populasjonsbaserte kohorte-studier var prevalens av non-compaction 0,56 % ved bruk av Jenni-kriteriene (9).

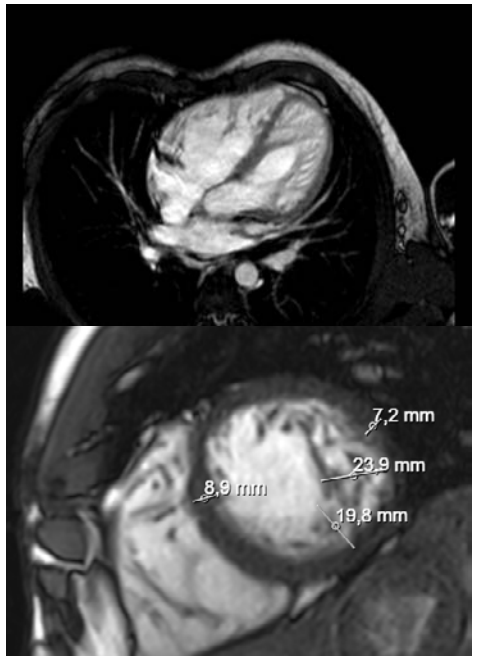


Figur 1. Ekkokardiografi viser hypertrabekulering hos en pasient med genotype-negativ kardiomyopati.

Kardial magnettomografi (MR) visualiserer trabeklene bedre enn ekkokardiografi grunnet bedre kontrastoppløselighet og blod-muskel-differentialisering. Ved MR brukes oftest Peterson-kriteriene som krever en trabekulert-til-kompakt vev-ratio > 2,3 endediastolisk, visualisert i hjertets langakse (10). Disse kriteriene har vist seg å være positive hos 19 % av deltakere i 5 populasjonsbaserte kohorter (9), og i MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) oppfylte 43 % av deltakerne, uten hjertesykdom eller hypertensjon, Peterson-kriteriene i minst ett –myokardsegment (11).

Grunnet høy forekomst av hypertrabekulering hos normalbefolkning ved bruk av angitte kriterier har det også blitt foreslått diagnosekriterier som inkluderer parametere som relativ og absolutt veggtykkelse og masse av trabekulert og kompakt lag, lokalisering og antall affiserte segment, samt morfologi av trabekler og papillemusker. Det er også blitt hevdet at Jenni- og Peterson-kriteriene er for basale for å fange det visuelle bildet ved økt trabekulering, og i studiesammenheng har man sett på bruk av fraktal dimensjon (FD) fra MR som er en høyt reproduserbar matematisk skoring av endokards kompleksitet.

Den manglende konsensus på diagnostiske kriterier for non-compaction/hypertrabekulering påvirker epidemiologiske data, og klinisk er det en risiko for både overdiagnostisering av friske og under-



Figur 2. MR av trabekelverk i ventriklene hos en atlet som oppfyller Peterson-kriterier for hypertrabekulering/non-compaction.

diagnostisering blant annet hos personer med tidlig kardiomyopati.

Ingen av de diagnostiske indeksene for hypertrabekulering inneholder VV-funksjon eller hemodynamiske parametere, som ofte er normale. Deformasjonsanalyser ved ekkokardiografisk *strain* har vist å kunne påvise VV-dysfunksjon ved dilatert kardiomyopati (DCM) og hypertrabekulering der VV ejeksjon fraksjon (EF) er normal (12).

Faktorer som påvirker trabekulering

Genetikk, syndromer og medfødte hjertefeil

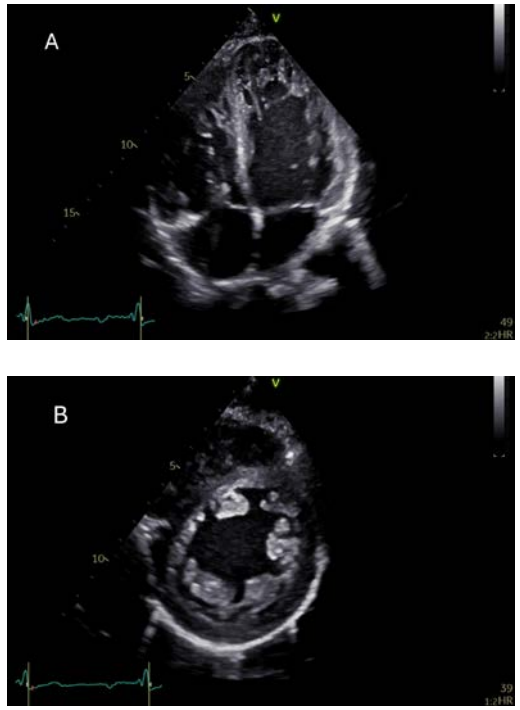
Den populasjonsbaserte UK Biobank MR-studien viste hypertrabekulering hos 20 % ved FD og identifiserte 16 spesifikke genomloci med assosiasjon til non-compaction. Her iblant var loci med kjente kardiomyopati-gener som bl.a. TTN (titin), PLN (fosfolamban) og TNNT2 (troponin T) (13). Det er sett at hos pasienter med diagnostisert «non-compaction» finner man en patogen/sannsynlig patogen genvariant hos ca. 1/3, selv om disse estimatene baseres på studier med inklusjonsbias.

Arvemønsteret er oftest autosomalt dominant, selv om X-bundet, autosomal recessiv og mitokondrielt arvemønster også er rapportert.

I to store oversiktsartikler har gener som koder for sarkomeren, ionekanaler, cytoskjelett, mitokondrier og desmosomer blitt assosiert med fenotyper som inkluderer hypertrabekulering, hvor MYH7, MYBPC3, ACTC1, and TTN representerte over 40 % av de identifiserte genvariantene (14, 15). Disse genvariantene gir oftest ulike hypertrof kardiomyopati (HCM) og DCM fenotyper. Trunkerte varianter i MYH7, ACTN2, and PRDM16 er også observert. Disse er imidlertid ikke assosiert med spesifikke kardiomyopatier, og man kan ikke utelukke at disse trunkerte genvariantene er mer spesifikt assosiert med hypertrabekulering (15).

Tazzafinopatier er X-bundne og skyldes patologiske varianter i tafazzin-genet (*G4.5*) som gir Barth syndrom med hypertrabekulert DCM hos nyfødte.

Familiære syndromer, monogenetiske eller kromosomale, kan presentere



Figur 3. Hypertrabekulering hos pasient med DCM og patologisk variant i et gen som koder for en transkripsjonsfaktor som er aktiv i embryonal strukturell utvikling. A: ekkokardiografi, apikal 4-kammer. B: ekkokardiografi, parasternal kortakse.

med hypertrabekulering, bl.a. genetiske Anderson-Fabry sykdom (*GLA)* og Danon-syndrom (*LAMP2*).

Hypertrabekulering sees også ved nevromuskulære genetiske tilstander, deriblant Duchenne og Becker muskeldystrofi, hvor prevalensen av hypertrabekulering i studier er vist å være henholdsvis 20 % ved bruk av ekkokriterier og 30 % ved MR-kriterier.

Genetisk testing anbefales på klinisk mistanke om kardiomyopati eller genetisk betinget medfødt hjertesykdom, og ikke automatisk ved påvist hypertrabekulering hos asymptomatiske individer uten andre kardiale funn og negativ familieanamnese.

Medfødt hjertefeil er også forbundet med hypertrabekulering. Man ser fenotypen ved enklere hjertefeil som patent ductus arteriosus, atrie- og ventrikkelseptumdefekt samt ved komplekse hjertefeil som Ebsteins anomali og hypoplastisk venstre ventrikkelsyndrom.

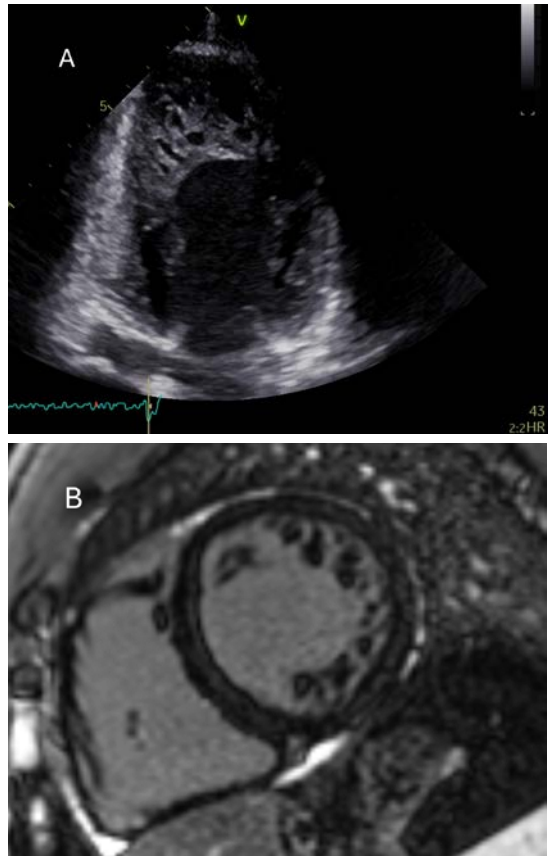
Trening

Reversiblel hypertrabekulering er rapportert hos atleter som fysiologisk adaptiv respons til høy *preload* ved høyintensitetstrening. Prevalensen av morfologisk respons som oppfyller hypertrabekuleringskriterier ved ekkokardiografi, varierer fra 1,4-8,1 % og er avhengig av etnisitet og type trening (3). Det er ulike funn med tanke på om det forekommer en dose-respons-sammenheng mellom trening og trabekulering. I den populasjonsbaserte studien PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), som undersøkte grad av trening hos fysisk aktive personer med gjennomsnittsalder 48 år, fant man at hypertrabekulering var dobbelt så hyppig hos dem som var i høyeste kvintil av høyintensitetstrening, sammenliknet med dem som ikke drev høyintensitet (16). Imidlertid fant man ikke samme dose-respons-sammenheng hos ikke-atleter som oppga treningsmengde i UK Biobank-studien.

Hypertrabekulering hos idrettsutøvere bør kun skape bekymring og videre oppfølging hvis det samtidig er familiehistorie på kardiomyopati, symptomer, redusert VV-funksjon eller -dilatasjon eller EKG-forandringer som ikke kan tillegges trening. Hvis disse faktorer er til stede, må idrettsutøvere utredes på samme måte som andre personer med mistanke om bakenforliggende kardiomyopati. Det finnes ikke data som forsvarer at idrettsutøvere med isolert hypertrabekulering med normal myokardfunksjon bør avstå fra høyintensitet eller konkurranseidrett.

Svangerskap

Reversibel hypertrabekulering kan utvikles sekundært til økt *preload* under svangerskap. Fenotypen forsvinner vanligvis 12 uker postpartum, men man kan se variasjon av reversibilitet på samme måte som for økning i ventrikkelmasse (4). Studier har vist at afroamerikanske kvinner har tre ganger større sannsynlighet til å utvikle hypertrabekulering sammenliknet med hvite i USA, noe som kan skyldes en underliggende genetisk disposisjon for trabekulering som en adaptiv respons til volum- og trykk-overbelastning under svangerskapet (4).



Figur 4. Toppidrettsutøver med hypertrabekulering og uten kardiale symptomer eller tegn. A: ekkokardiografi, apikal 2-kammer. B: MR, kortakse.

Blod -og nyresykdommer

Det er vist hypertrabekulering i 1/6 av β-thalassemi-pasienter og også hyppigere hos pasienter med sigdcelleanemi, sammenliknet med kontroller. Man anser trabekuleringen som en fysiologisk respons på økt *preload* ved disse hematologiske sykdommene. Det er også sett økt trabekulering sammen med redusert myokardfunksjon som ledd i kjemoterapi-indusert kardiotoksisitet.

Det er rapportert sammenheng mellom kardiomyopati med hypertrabekulering og polycystisk nyresykdom, men det er ikke klarlagt om dette skyldes genetiske faktorer eller økt *preload* ved kronisk nyresykdom.

Definisjon av hypertrabekulering baseres på ratio trabekulert/kompakt myokardlag (oftest > 2,3) • Oppnås enten ved tynnere kompakt lag eller økt trabekulert lag	**Hjerter med normal VV-funksjon og -dimensjon** • Individuell variasjon
	Genetisk betinget hypertrabekulering • Kromosomavvik • Monogenetiske syndrom • Kardiomyopatier • Medfødt hjertefeil
Hypertrabekulering kan: • være dynamisk, endres med sykdomsprogresjon • oppstå i løpet av sykdom • være potentielt reversibel	**Adapsjon** • Atleter – fysisk aktivitet • Svangerskap • Hematologiske sykdommer • Kronisk nyresykdom, polycystiske nyrer

Tabell 1. Inndeling av hypertrabekulering /non-compaction.

Klinikk ved hypertrabekulering

Venstre ventrikkelfunksjon

I normalt friske hjerter er kapillærnettverket og tettheten av sarkomerer og mitokondrier lik i kompakt og ikke-kompakt trabekulært myokard. Det er foreslått at trabekler reduserer ettergivelsen (*compliance*) i ventrikkelveggen, men dette er ikke testet. I modeller har trabekulering vært positivt assosiert med pumpefunksjon (13). I kliniske studier har man verken vist overbevisende positiv eller negativ påvirkning av trabekulering på EF. I UK Biobank-studien viste individer med hypertrabekulering (målt ved FD på MR) faktisk høyere kardiell indeks, og det er foreslått at trabekelverk er avgjørende for å opprettholde pumpefunksjonen (13).

Venstre ventikkeltrombe

Tromber som sitter mellom trabekler i trabelekelverket, er rapportert og er oftest assosiert med kardiomyopati, redusert VV-funksjon og hjertesvikt. Imidlertid viser kohort-studier ikke økt risiko for hjerneslag og alvorlige hendelser ved hypertrabekulering, når man korrigerer for andre faktorer som VV-funksjon og -dilatasjon og fibrose på MR (17). Det er ikke indikasjon for antikoagulasjon ved hypertrabekulering alene uten samtidig redusert VV-funksjon.

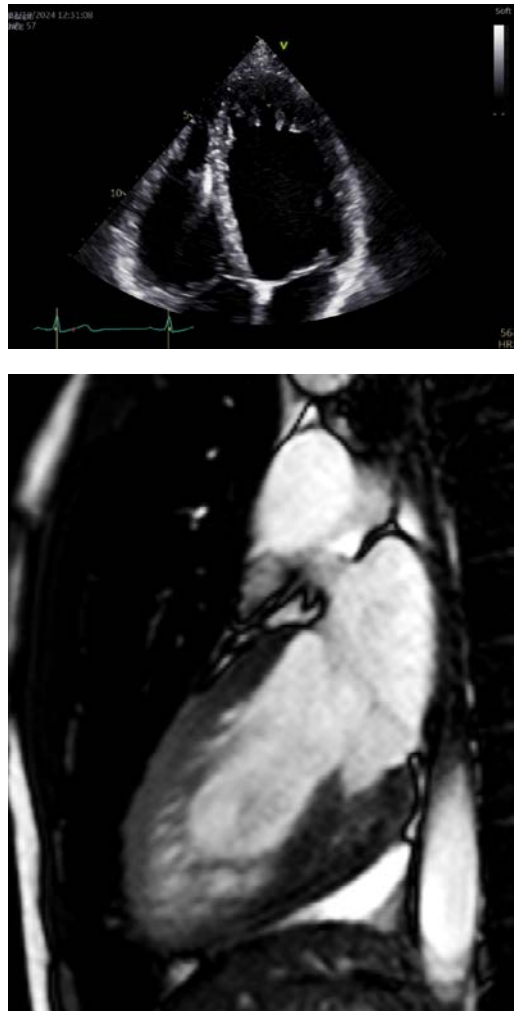
Ventrikkelarytmi

Det er naturlig å tenke seg at den komplekse arkitekturen ved trabekler kunne gi opphav til re-entry-kretser og arytmier, men det finnes ikke dokumentasjon på dette. Etter korrigering for VV-dimensjon og -funksjon er hypertrabekulering ikke en uavhengig prediktor for arytmi. Utløpstraktus, et fokus for ventrikulær ekstrasystoli og takykardi, er ventrikkelens minst trabekulerte område. Det synes derfor at arytmier ved tidligere kalt non-compaction er relatert til den sameksisterende kardiomyopati og ikke til trabeklene i seg selv.

Hypertrabekulering som prognostisk markør – eller ikke?

I MESA-studien var hypertrabekulering hos asymptomatiske ikke forbundet med utvikling av VV-remodulering eller -fibrose under 10 års oppfølging (18).

Multiple studier har vist at redusert myokardfunksjon er viktigste prediktor for alvorlige hendelser ved hypertrabekulering. En metaanalyse av MR-studier på pasienter med hypertrabekulering viser at *late gadolinium enhancement* (LGE)-opptak er en negativ prognostisk faktor, mens hos pasienter



Figur 5. Tidligere antatt frisk ung mann med ventrikkelflimmer som under utredning fikk påvist hypertrabekulering og redusert VV-funksjon som ledd i genotype-negativ kardiomyopati.

uten LGE og med normal VV-funksjon var det ingen overforekomst av harde endepunkter (19).

Videre har mengden av hypertrabekulering vist å ikke påvirke overlevelse. En metaanalyse har vist samme forekomst av ventrikulær arytmi, tromboemboliske hendelser og kardiovaskulær død hos pasienter med DCM som hos pasienter med kardiomyopati med hypertrabekulering, der VV-funksjon og ikke mengden trabekulering var en markør for endepunkt (20).

For neonatale, barn og unge har man sett alvorlige malformasjoner av trabekelverket, dårlig utviklet papillemuskulatur sammen med medfødt hjertesykdom og plutselig død. Det er derfor enighet om at nyfødte og barn kan ha distinkte kardiomyopatier med hypertrabekulering, der man ikke kan utelukke at hypertrabekulering kan være en prognostisk markør og hvor mer forskning er nødvendig.

Samlet sett tyder dagens evidens på at det fenotypiske trekket med økt trabekulering hos voksne ikke har prognostisk betydning hos ellers friske individer uten klinisk mistanke om hjertesykdom eller symptomer. Hos pasienter med hypertrabekulering og en kjent kardiomyopati ser risikoen for alvorlige uønskede kliniske hendelser ut til å være assosiert med sistnevnte og tilsynelatende uavhengig av den samtidig forekommende trabekuleringen i seg selv. Det vil si at de prognostiske risikofaktorene er alvorlighetsgraden av VV-svikt, myokardskade og fibrose og ikke omfanget av trabekulering, med forbehold om usikkerhet for neonatale og barn.

Sammendrag

Dimensjonsratio mellom kompakt og trabekulert myokardlag avgjøres av ulik vekst mellom de to lagene og ikke av grad av pakking av trabekulert til kompakt myokard. «Non-compaction» er derfor en misvisende betegnelse, og det anbefales at betegnelsen ikke brukes om verken fenotypen eller som beskrivelse av kardiomyopati med økt trabekulering (tidligere VV non-compaction kardiomyopati (VVNC)).

European Society of Cardiology (ESC) sine retningslinjer for kardiomyopati fra 2023 har tatt dette til etterretning, og VVNC er ikke lenger ansett som en egen kardiomyopati (1), men et fenotypisk trekk som kan oppstå isolert eller som ledd av andre utviklingsanomalier eller VV-hypertrofi, -dilatasjon og/eller -dysfunksjon. ESC oppfordrer til bruk av betegnelsen hypertrabekulering og ikke non-compaction.(1)

Hypertrabekulering alene betyr ikke at en kardiomyopati foreligger. Fenotypen kan påvises tilfeldig i f.eks. screening og kan skyldes en normal reversibel komponent av fysiologisk adaptasjon til økt *preload*. På

grunn av de store variasjonene i omfanget av ventrikulær trabekulering i normalbefolkningen oppstår det ikke sjelden diagnostiske og behandlingsmessige problemstillinger for individer med isolert hypertrabekulering.

Multiparametrisk utredning, inkludert familieanamnese, EKG, Holter-EKG, ekkokardiografi, MR og ev. genetisk utredning kan skille normal hypertrabekulering fra sykdom.

Når hypertrabekulering påvises sammen med kardiomyopati, spesielt DCM og HCM, har studier ikke kunnet vise at trabekulering i seg selv har prognostisk betydning. Kardiomyopatier med hypertrabekulering skal utredes og behandles etter retningslinjer for aktuelle kardiomyopati uavhengig av trabekulering.

Det er ikke dokumentasjon på at hypertrabekulering uten mistanke eller påvist annen hjertesykdom trenger videre oppfølging eller behandling, som blant annet hos atleter.

Tross studier og metaanalyser er det fortsatt usikkerhet og kontroverser rundt signifikansen av hypertrabekulering hos voksne og barn. Siste ord er ikke sagt i forhold til om kardiomyopati med hypertrabekulering har annen langtidsprognose enn HCM og DCM uten trabekulering. Oppfølging bør være basert på klinisk presentasjon og ikke bildediagnostikk.

Hos nyfødte og barn er det mindre data på etiologi, progresjon og prognose av hypertrabekulering, og her bør man følge barna med monitorering for utvikling av sykdom.

Det er nødvendig med videre forskning på utfall, prognose og karakterisering av individer med hypertrabekulering.

Norske anbefalinger for genetisk kardiologi

I de norske anbefalinger for genetisk kardiologi, publisert i Hjerteforum i 2022, beskrives VVNC. I en kommende oppdatert versjon av anbefalingene vil man legge seg på linje med ESC-retningslinjene og omtale fenotypen hypertrabekulering (1).

Referanser

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J 2023; 44: 3503-626.
2. Jenni R, Oechslin E, Schneider J et al. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. Heart 2001; 86: 666-71.
3. Gati S, Chandra N, Bennett RL et al. Increased left ventricular trabeculation in highly trained athletes: do we need more stringent criteria for the diagnosis of left ventricular non-compaction in athletes? Heart 2013; 99: 401-8.
4. Gati S, Papadakis M, Papamichael ND et al. Reversible de novo left ventricular trabeculations in pregnant women: implications for the diagnosis of left ventricular noncompaction in low-risk populations. Circulation 2014; 130: 475-83.
5. Petersen SE, Jensen B, Aung N et al. Excessive trabeculation of the left ventricle: JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Paper. JACC Cardiovasc Imaging 2023; 16: 408-25.
6. Chin TK, Perloff JK, Williams RG et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. Circulation 1990; 82: 507-13.
7. Faber JW, D'Silva A, Christoffels VM et al. Lack of morphometric evidence for ventricular compaction in humans. J Cardiol 2021; 78: 397-405.
8. Faber JW, Hagoort J, Moorman AFM et al. Quantified growth of the human embryonic heart. Biol Open 2021; 10.
9. Ross SB, Jones K, Blanch B et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of left ventricular non-compaction in adults. Eur Heart J. 2020; 41: 1428-36.
10. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 101-5.
11. Kawel N, Nacif M, Arai AE et al. Trabeculated (noncompacted) and compact myocardium in adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Circulation Cardiovasc Imaging 2012; 5: 357-66.
12. Yu S, Chen X, Yang K, et al. Correlation between left ventricular fractal dimension and impaired strain assessed by cardiac MRI feature tracking in patients with left ventricular noncompaction and normal left ventricular ejection fraction. Eur Radiol 2022; 32: 2594-603.
13. Meyer HV, Dawes TJW, Serrani M et al. Genetic and functional insights into the fractal structure of the heart. Nature 2020; 584: 589-94.
14. van Waning JI, Moesker J, Heijsman D et al. Systematic review of genotype-phenotype correlations in noncompaction cardiomyopathy. J Am Heart Assoc 2019; 8: e012993.
15. Mazzarotto F, Hawley MH, Beltrami M et al. Systematic large-scale assessment of the genetic architecture of left ventricular noncompaction reveals diverse etiologies. Genet Med 2021; 23: 856-64.
16. de la Chica JA, Gómez-Talavera S, García-Ruiz JM et al. Association between left ventricular noncompaction and vigorous physical activity. J Am Coll Cardiol 2020; 76: 1723-33.
17. Sigvardsen PE, Fuchs A, Kühl JT et al. Left ventricular trabeculation and major adverse cardiovascular events: the Copenhagen General Population Study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2020; 22: 67-74.
18. Zemrak F, Ahlman MA, Captur G et al. The relationship of left ventricular trabeculation to ventricular function and structure over a 9.5-year follow-up: the MESA study. J Am Coll Cardiol 2014; 64: 1971-80.
19. Grigoratos C, Barison A, Ivanov A et al. Meta-analysis of the prognostic role of late gadolinium enhancement and global systolic impairment in left ventricular noncompaction. JACC Cardiovasc Imaging 2019; 12: 2141-51.
20. Aung N, Doimo S, Ricci F et al. Prognostic significance of left ventricular noncompaction: systematic review and meta-analysis of observational studies. Circ Cardiovasc Imaging 2020; 13: e009712.

