

Isolert ventrikulær non-compaction

Håvard Dalen, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, NTNU, og Torbjørn Graven, Medisinsk avdeling, Sykehuset Levanger

Isolert ventrikulær non-compaction er en sjelden hjertemuskelsykdom med dårlig prognose. Det siste tiår har tilstanden blitt bedre kjent, og forbedret bildediagnostisk verktøy har gjort sykdommen enklere å påvise. Tilstanden er fortsatt betydelig underdiagnostisert, og det er viktig at leger som jobber med hjertepasienter, er kjent med den.

Denne oversiktsartikkelen er en gjennomgang basert på tilgjengelig litteratur samt egne erfaringer basert på diagnostikk og behandling av totalt ca. 15-20 pasienter fra Sykehuset Levanger og førsteforfatterens tid som B-grenlege ved Hjertemedisinsk avdeling, St Olavs Hospital.

Innledning

Isolert ventrikulær non-compaction (IVNC) av myokard oppfattes som en genetisk hjertemuskelsykdom¹. Den har gjennom historien hatt flere navn: "spongy myocardium", "left ventricle hypertrabeculation" og "left ventricular non-compaction cardiomyopathy". Første kasuistiske presentasjon om en kvinne med ekkokardiografisk påvist persisterende "sinusoider" kom i 1984², og i 1990 publiserte Chin et al en studie med åtte tilfeller av IVNC fra en pediatrisk populasjon³.

Ifølge WHO's "Definition and classification of cardiomyopathies" er IVNC kategorisert som en "uklassifisert kardiomyopati"⁴. I de senere år har IVNC fått økende oppmerksomhet, noe som har gjenspeilet seg i et betydelig økt antall publikasjoner. Manglende kjennskap til diagnosen fører ofte til at tilstanden overses⁵. Tidlig diagnose og riktig behandling er avgjørende ettersom tilstanden medfører betydelig morbiditet og mortalitet i form av hjertesvikt, livstruende ventrikulære arytmier og embolisering til systemkretsløpet⁶.

Epidemiologi

Prevalensen hos barn i nyere data fra Australia har vært ca. ni prosent av alle nydiagnostiserte

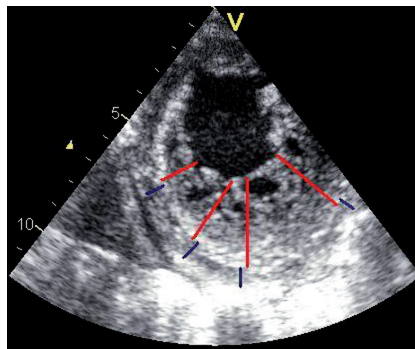
kardiomyopatier⁷. For voksne finnes det ingen sikre tall på prevalens. Fra tidligere antok man en prevalens på cirka 0,05 %⁸.

Tilstanden er medfødt, men presenteres i alle aldersgrupper. Menn er overrepresentert med totalt cirka 56-82 % av tilfellene, både hos yngre og eldre. Familiær opphopning er i enkelte publikasjoner rapportert i opp mot 40 % av tilfellene^{3, 6, 8-10}.

Patogenese og genetik

IVNC regnes som en medfødt anomali, forårsaket av stopp i hjertets embryogenese der hjertemuskelen omdannes fra et løst myokardialt nettverk til kompakt myokard^{1, 11, 12}.

Hyppigste lokalisasjon er området posterior og inferiort mid-ventrikulært samt i apikale del av venstre ventrikel⁶. Her ses tydelig økt veggtykkelse med to sjikt av ulik struktur. Det kompakte subepikardiale sjiktet fremstår som et lag med homogent vev, mens det mye tykkere ikke-kompakte subendokardiale sjiktet viser uttalt hypertrof trabekularisering med dype intertrabekulære kanaler som kommuniserer med ventrikkelens hulrom (merket rødt).



Figur 1. Lett skrått, apikalt, parasternalt kortakse-bilde med tydelig økt veggtykkelse med to sjikt av ulik struktur. Det kompakte, subepikardiale sjiktet fremstår som et lag med homogent vev (merket blått), mens det mye tykkere ikke-kompakte subendokardiale sjiktet viser uttalt hypertrof trabekularisering med dype intertrabekulære kanaler som kommuniserer med ventrikkelens hulrom (merket rødt). Største ratio er her ca 3:1.

kanaler som kommuniserer med ventrikkelens hulrom (figur 1)¹³. Kanalene kommuniserer ikke med epikardiale kar, slik de gjør ved persisterende sinusoider.

Det er påvist ulike mutasjoner i flere gener som er koblet til utvikling av tilstanden. I den pediatrike populasjonen ser det ut til at arvegangen er hovedsakelig kjønnsbunden^{9, 14}, mens den i den voksne populasjonen er hovedsakelig autosomal dominant¹⁴⁻¹⁶. Ulike mutasjoner er påvist og forskjellige gener er affisert. Gentester finnes, og det er sannsynlig at det foreligger ytterligere mutasjoner av betydning^{1, 11, 14, 17}. Rikshospitalet tilbyr testing av flere av de kjente mutasjonene. Gentesting er per i dag av diskuterbar nytte, da man ikke kjenner alle mutasjoner og heller ikke har tilgjengelige tester i Norge for alle kjente mutasjoner.

Klinisk presentasjon og forløp

Hjertesvikt er hyppigste manifestasjonsform. Arytmier og embolier til systemkretsløpet er også vanlig. I de største materialene ses redusert venstre ventrikkelfunksjon i 58-82 % av tilfellene, atrieflimmer hos 5-29 %, ventrikulære takykardier hos opp til 47 %, plutselig kardial død hos opp til 18 % og embolier til systemkretsløpet hos opp til mot 38 %^{3, 6, 8-10}.

EKG er patologisk hos cirka 90 prosent, hvorav venstre grenblokk er det hyppigste. WPW-syndrom er ikke uvanlig i barnepopulasjoner med IVNC, men er sjeldent hos voksne med tilstanden. Derimot er atrieflimmer hyppig blant de voksne^{3, 6, 8-10}.

I enkelte publikasjoner er det beskrevet en svært sterk assosiasjon til nevromuskulær sykdom. Dette er først og fremst publikasjoner fra barnepopulasjoner, og man har i noen av disse publikasjonene lokalisert mutasjonen ansvarlig for utvikling av IVNC til samme region av X-kromosomet som mutasjonen ved enkelte nevromuskulære sykdommer^{9, 10, 17, 18}.

Tilstanden (IVNC) er assosiert med alvorlig prognose. Historisk sett var prognosen til publiserte kasus frem til år 2000 svært dårlig. De første publikasjonene er på barn og unge voksne, men også de første publikasjonene på voksne pasienter viste svært dårlig prognose^{3, 6, 8}.

Senere studier har vist betydelig bedre prognose, og i 2005 publiserte Murphy et al oppfølgingsdata over 46 måneder for 45 pasienter hvor 97 % overlevde uten behov for transplantasjon¹⁹. I samme studie var forekomst av embolier seks prosent og ventrikulære takykardier 20 %.

Symptomfrie individ med IVNC er oftest diagnostisert ved screening av familie til primærkasus. Disse inngår gjerne i publiserte materialer, og man vet nokså lite om det naturlige forløpet isolert for denne gruppen.

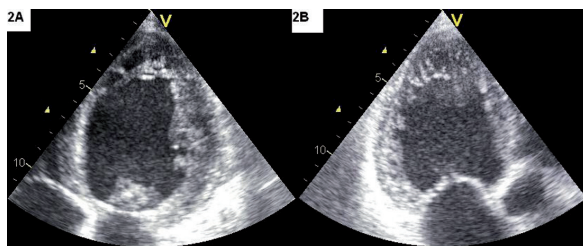
Diagnose

Ekkokardiografi er avgjørende i påvisning av IVNC^{1, 11, 20, 21}. De første kriteriene ble publisert av Chin i 1990 og vektla påvisning av tolags struktur av myokard³.

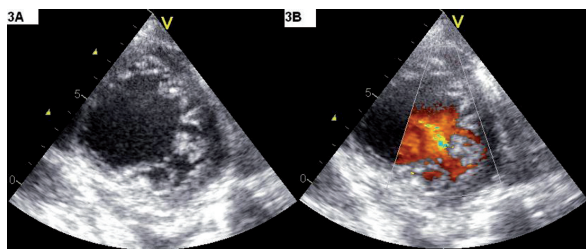
Mest brukte ekkokardiografiske kriterier ble publisert og validert av Jenni et al i 2001¹³:

- 1) Fravær av co-eksisterende kardial abnormalitet (per definisjon).
- 2) Tolags struktur av myokard, med tynt kompakt subepikardialt sjikt og tykt ikke-kompakt subendokardialt sjikt med trabekulært nettverk og dype endomyokardiale kanaler (figur 1). Maksimal endesystolisk ratio >2 mellom ikke-kompakt og kompakt myokard er diagnostisk.
- 3) Predominant lokalisasjon er laterale og inferiore vegg midtventrikulært samt apeks (figur 2). Områder med hypokinesi er ikke begrenset av utbredelsen av ikke-kompakt myokard.
- 4) Det kan påvises blodstrøm i de dype intermyokardielle kanalene (figur 3).

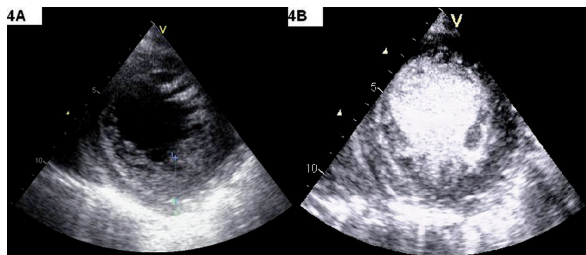
Stöllberger 10 publiserte i 2002 alternative kriterier og mente at funn av mer enn tre prominente trabekler i venstre ventrikkel, i tillegg



Figur 2. Apikal 4-kammer bilde (A) og apikalt langakse-bilde (B). Det ses midt-ventrikulær og apikal fortykning av myokard med hypertrabekularisering og krypter lateralt og posterolateralt.



Figur 3. Parasternal kortakse uten (A) og med (B) fargedoppler som påviser blodstrøm i kanalene i det ikke-kompakte endomyokard.



Figur 4. Parasternale kortaksebilder uten (A) og med (B) intravenøs kontrastinjeksjon. Bruken av kontrastinjeksjon kan ofte tydelig visualisere blodstrøm i kanalene i det ikke-kompakte endomyokard.

til intertrabekulære kanaler, er diagnostisk for venstre ventrikkel hypertrabekularisering/non-compaction.

I tilfeller med dårlig ekkogenisitet, kan kontrastekkokardiografisk undersøkelse være til hjelp (figur 4), spesielt for å påvise blodstrøm i de dype intramyokardielle kanalene²². I den voksne populasjonen har nesten alle nedsatt diastolisk og/eller systolisk funksjon. Måling av regional deformasjon med vevsdoppler kan være nyttig¹⁷. Diagnosen kan også enkelt stilles ved hjertekateterundersøkelse hvor man fremstiller det ikke-kompakte endomyokard ved ventrikulografi, men denne undersøkelsen er sjelden nødvendig ved utredning av tilstanden.

MR-undersøkelse kan være nyttig i tilfeller med redusert bildekvalitet ved ekkokardiografi. Diastolisk ratio > 2,3 mellom ikke-kompakt og kompakt myokard skiller godt mellom IVNC på den ene siden og friske kontroller eller andre former for kardiomyopati på den andre siden²³. Ultraskannert-undersøkelse kan være aktuelt, men lite er publisert vedrørende denne metoden.

Genetisk undersøkelse har ingen plass i eksisterende diagnostiske kriterier, men kan ved positivt funn hos primærkasus brukes til å sannsynliggjøre fravær av sykdom hos familiemedlemmer^{1, 10, 17}.

Behandling

Pasienter med nedsatt venstre ventrikkelfunksjon og IVNC skal alltid antikoaguleres på grunn av den økte embolifaren^{1, 10, 11, 17, 20}. Behandling av hjertesvikt og arytmier følger gjeldende generelle retningslinjer, og man har ingen dokumentasjon særskilt for IVNC.

Tilstanden er alvorlig og følges av betydelig morbiditet og mortalitet. Det blir derfor spesialistens ansvar å sørge for at pasientene får optimal behandling.

Diskusjon og egne erfaringer

IVNC er en tilstand som kan være vanskelig å diagnostisere. Ritter publiserte at gjennomsnittlig forsinkelse av diagnosen var cirka 3,5 år⁸. I takt med forbedret bildekvalitet på ultralydscannere, spesielt med tanke på bildekvaliteten i nærfeltet, bør tilstanden oftere kunne bli korrekt diagnostisert på et tidligere stadium²⁴.

På grunn av tilstandens predileksjon for apeks og inferiore og laterale midtventrikulære vegg, er det viktig at disse områdene blir spesielt godt kartlagt. Vår erfaring er at man gjerne får mistanke om at tilstanden kan foreligge ved at midtventrikulære del av bakre og laterale vegg fremstår noe rufsete grunnet det ikke-kompakte endomyokard. For best mulig å fremstille og kartlegge utbredelsen må man gjerne flytte proben litt til siden for apeks eller det tradisjonelle parasternale vinduet, avhengig av hva som gir best oversikt over utbredelsen. For å unngå å overse tilstanden er nok det viktigste det å tenke på IVNC som en aktuell differensialdiagnose. Ved Sykehuset Levanger påviste vi IVNC første gang i 2004. Det medførte at vi selv ble mer årvåkne for tilstanden. De to første årene registrerte vi alle tilfeller nøye. I den perioden fant vi ni klassiske tilfeller som beskrives litt nærmere nedenfor. Dette gjør at vi, som flere, tror at tilstanden er betydelig hyppigere enn det man først antok^{1, 14, 20, 21}. Vi har åpenbart oversett dette tidligere, delvis fordi vi ikke var oppmerksomme på tilstanden og delvis fordi bildekvaliteten ved tidligere ultralydscannere var dårligere.

IVNC er ikke klassifisert som en egen kardiomyopati⁴, og det er ved gjennomgang av

litteraturen noe ulik oppfatning av hva dette egentlig representerer. De fleste oppfatter IVNC som en spesifikk kardiomyopati med ovenfor beskrevne patoanatomiske funn^{1, 9, 11, 14, 19, 25}. Noen mener at andre patogenetiske forhold kan ligge bak utviklingen av hypertrabekularisering og det ikke-kompakte myokard og at IVNC derfor er en ervervet sykdom²⁴. I eget materiale har vi i all hovedsak sporadiske tilfeller, men minst to tilfeller er fra samme familie. Litteraturen viser at det ved screening av førstegrads slektninger like ofte påvises andre arvelige kardiomyopatiser som IVNC. Dette er i tråd med funn av samme mutasjoner ved IVNC og andre kardiomyopatiser^{9, 12, 16}, noe som støtter hypotesen om at IVNC er en ekstrem morfologisk variant og ikke en distinkt kardiomyopati forårsaket av intrauterin stopp i utviklingen av kompakt myokard.

Bildet kompliseres ytterligere av at man også finner tilsvarende morfologisk bilde assosiert med andre kardiomyopatiser, og per definisjon tilfredstilles dermed ikke Jenni-kriteriene. Dette betegnes oftest som "non-isolated ventricular non-compaction"^{11, 17, 26}. Jenni et al argumenterer for at IVNC og "non-isolated ventricular non-compaction" er to ulike tilstander og at den isolerte formen er en distinkt kardiomyopati som beskrevet over^{1, 13}.

Kriteriene som er presentert tidligere er validerede, men likevel kan man også hos hjertefriske finne forandringer som tilfredstiller kriteriene. Kohli et al fant at ca. 24 % av pasienter med hjertesvikt og cirka åtte prosent av friske kontroller oppfylte minst ett av de tre tidligere nevnte kriteriene. Dette forekom hyppigst blant mørkhudete²⁷. Vår erfaring er at dette kan ses i sjeldne tilfeller, også blant friske. Det er nok viktig å være litt forsiktig med å sette diagnosen IVNC, spesielt om kardial funksjon er normal. Viktigste ekkokardiografiske funn som har medført at diagnosen IVNC er stilt på feilaktig grunnlag, er "falske" bånd, tromber, apikal hypertrofi og intrakardiale svulster²¹. På sikt kan nok bedre molekylærgenetisk kartlegging være til hjelp for å avklare slike tilfeller samt til å bedre forståelsen av tilstanden.

Det er viktig at klinikere og kardiologer er kjent med tilstanden, da disse pasientene har betydelig øket risiko for beskrevne hendelser. Av våre første ni pasienter hadde to hatt en eller flere cerebrale embolier, syv debuterte med

hjertesvikt. To ble oppdaget ved en tilfeldighet, og totalt var det bare én av ni som hadde normal ejsjonsfraksjon. Livstruende ventrikulære arytmier med indikasjon for innleggelse av kardioverterdefibrillator (ICD) har vært tilstede hos to personer av totalmaterialet som dessverre ikke er systematisert i skrivende stund.

Konklusjon

Isolert ventrikulær non-compaction er en tilstand som fortsatt ikke er fullt ut forstått og som fortsatt mangler en helt klar definisjon. Hvorvidt dette er en unik kardiomyopati eller et morfologisk uttrykk ved ulike kardiomyopatiser, er ukjent.

Tilstanden har vært vanskelig å diagnostisere og krever en årvåken kliniker. De aller fleste tilfellene er mulig å diagnostisere ekkokardiografisk. Typiske funn er tydelig tosjiakt myokard med subepikardielt kompakt myokard og subendokardielt ikke-kompakt myokard med dype kanaler hvor man kan påvise blodstrøm ved fargedoppler eller kontrastinjeksjon. Validerede kriterier eksisterer.

Påvisning av tilstanden er viktig da pasientene er utsatt for hjertesvikt, embolier og alvorlige arytmier. Ved redusert systolisk funksjon av venstre ventrikkle er antikoagulasjon indisert. Behandling av hjertesvikt og arytmier følger gjeldende retningslinjer og er ikke spesifikk for isolert ventrikulær non-compaction.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen .

Litteratur

- 1 Jenni R, Oechslin EN, van der Loo B. Isolated ventricular non-compaction of the myocardium in adults. *Heart*. 2007;93:11-5.
- 2 Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol*. 1984;53:1733-4.
- 3 Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation*. 1990;82:507-13.
- 4 Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-2.

- 5 Bax JJ, Lamb HJ, Poldermans D, Schalij MJ, de Roos A, van der Wall EE. Non-compaction cardiomyopathy-echocardiographic diagnosis. *Eur J Echocardiogr.* 2002;3:301-2.
- 6 Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Long-term follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:493-500.
- 7 Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med.* 2003;348:1639-46.
- 8 Ritter M, Oechslin E, Sutsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:26-31.
- 9 Ichida F, Tsubata S, Bowles KR, Haneda N, Uese K, Miyawaki T, et al. Novel gene mutations in patients with left ventricular noncompaction or Barth syndrome. *Circulation.* 2001;103:1256-63.
- 10 Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction and association with additional cardiac abnormalities and neuromuscular disorders. *Am J Cardiol.* 2002;90:899-902.
- 11 Engberding R, Yelbuz TM, Breithardt G. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium -- a review of the literature two decades after the initial case description. *Clin Res Cardiol.* 2007;96:481-8.
- 12 Freedom RM, Yoo SJ, Perrin D, Taylor G, Petersen S, Anderson RH. The morphological spectrum of ventricular noncompaction. *Cardiol Young.* 2005;15:345-64.
- 13 Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart.* 2001;86:666-71.
- 14 Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Loskot G. Genetic heterogeneity of left-ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2008;31:201-4.
- 15 Sasse-Klaassen S, Gerull B, Oechslin E, Jenni R, Thierfelder L. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in the adult is an autosomal dominant disorder in the majority of patients. *Am J Med Genet A.* 2003;119A:162-7.
- 16 Sasse-Klaassen S, Probst S, Gerull B, Oechslin E, Numberg P, Heuser A, et al. Novel gene locus for autosomal dominant left ventricular noncompaction maps to chromosome 11p15. *Circulation.* 2004;109:2720-3.
- 17 Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Non-compaction of the ventricular myocardium. *Circulation.* 2004;109:2965-71.
- 18 Stollberger C, Finsterer J, Blazek G. Isolated left ventricular abnormal trabeculation: follow-up and association with neuromuscular disorders. *Can J Cardiol.* 2001;17:163-8.
- 19 Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J.* 2005;26:187-92.
- 20 Perez-David E, Garcia-Fernandez MA, Gomez-Anta I, de Diego JJ, Garcia-Robles JA, Lafuente J. Isolated noncompaction of the ventricular myocardium: infrequent because of missed diagnosis? *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:439 e1-4.
- 21 Stollberger C, Finsterer J. Pitfalls in the diagnosis of left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *Postgrad Med J.* 2006;82:679-83.
- 22 Lowery MH, Martel JA, Zambrano JP, Ferreira A, Eco L, Gallagher A. Noncompaction of the ventricular myocardium: the use of contrast-enhanced echocardiography in diagnosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:94-6.
- 23 Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, Robson MD, Francis JM, Anderson RH, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:101-5.
- 24 Stollberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:91-100.
- 25 Markiewicz-Loskot G, Moric-Janiszewska E, Loskot M, Szydowski L, Weglarz L, Hollek A. Isolated ventricular non-compaction: clinical study and genetic review. *Europace.* 2006;8:1064-7.
- 26 Biagini E, Ragni L, Ferlito M, Pasquale F, Lofiego C, Leone O, et al. Different types of cardiomyopathy associated with isolated ventricular noncompaction. *Am J Cardiol.* 2006 ;98:821-4.
- 27 Kohli SK, Pantazis AA, Shah JS, Adeyemi B, Jackson G, McKenna WJ, et al. Diagnosis of left-ventricular non-compaction in patients with left-ventricular systolic dysfunction: time for a reappraisal of diagnostic criteria? *Eur Heart J.* 2008;29:89-95.