

# Oblici kardiomiopatija u djece

---

**Kresina, Barbara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:942055>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-09**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Barbara Kresina**

**Oblici kardiomiopatija u djece**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Barbara Kresina**

**Oblici kardiomiopatija u djece**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za kardiologiju Klinike za Pedijatriju KBC Zagreb pod vodstvom mentora prof. dr. sc. Ivana Malčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U TEKSTU

ACEI	- Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i> )
AD	- Autosomno dominantno (eng. <i>Autosomal dominant</i> )
AHA	- Američko kardiološko društvo (eng. <i>American Heart Association</i> )
AR	- Autosomno recesivno (eng. <i>Autosomal recessive</i> )
ARVC/D	- Aritmogena kardiomiopatija/displazija desne klijetke (eng. <i>Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia</i> )
ASD	- Atrijski septumski defekt (eng. <i>Atrial septal defect</i> )
AV- kanal	- Atrioventrikularni kanal (eng. <i>Atrioventricular canal</i> )
BNP	- Moždani natriuretski peptid (eng. <i>Brain Natriuretic Peptide</i> )
CFC sindrom	- Kardiofaciokutani sindrom (eng. <i>Cardiofaciocutaneous syndrome</i> )
CMV	- Citomegalovirus (eng. <i>Cytomegalovirus</i> )
CT	- Komjutorizirana tomografija (eng. <i>Computerized tomography</i> )
DKM	- Dilatacijska kardiomiopatija (eng. <i>Dilated Cardiomyopathy</i> )
DNA	- Deoksiribonukleinska kiselina (eng. <i>Deoxyribonucleic acid</i> )
EBV	- Epstein-Barr virus (eng. <i>Epstein-Barr virus</i> )
ECMO	- Izvantjelesni membranski oksigenator (eng. <i>Extracorporeal Membrane Oxygenator</i> )
EF	- Ejekcijska frakcija (eng. <i>Ejection fraction</i> )
EKG	- Elektrokardiogram (eng. <i>Electrocardiogram</i> )
ESC	- Europsko kardiološko društvo (eng. <i>European Society of Cardiology</i> )
HIV	- Virus humane imunodeficijencije (eng. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HKM	- Hipertrofična kardiomiopatija (eng. <i>Hypertrophic cardiomyopathy</i> )
ICD	- Implantabilni kardioverter defibrilator (eng. <i>Implantable Cardioverter Defibrillator</i> )
IFN- $\gamma$	- Interferon- $\gamma$ (eng. <i>Interferon- <math>\gamma</math></i> )
ISCF	- Međunarodno udruženje kardiologa (eng. <i>International Society and Federation of Cardiology</i> )
KBC	- Klinički bolnički centar
KKS	- Kompletna krvna slika (eng. <i>Complete blood count</i> )

LAD	- Lijeva prednja descendenta arterija (eng. <i>Left Anterior Descending Artery</i> )
MRI	- Magnetska rezonancija (eng. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
NYHA	- Njujorško kardiološko društvo (eng. <i>New York Heart Association</i> )
PCR	- Lančana reakcija polimeraze (eng. <i>Polymerase chain reaction</i> )
PDA	- Perzistentni <i>ductus arteriosus</i> (eng. <i>Patent ductus arteriosus</i> )
RKM	- Restriktivska kardiomiopatija (eng. <i>Restrictive Cardiomyopathy</i> )
RTG	- Rentgenogram (eng. <i>Chest radiography/ x-ray</i> )
SAD	- Sjedinjene Američke Države (eng. <i>United States of America, USA</i> )
SAM	- Sistolički pomak prednjeg mitralnog kuspisa prema naprijed (eng. <i>Systolic Anterior Motion</i> )
SD	- Standardna devijacija (eng. <i>Standard deviation</i> )
SE eritrocita	- Sedimentacija eritrocita (eng. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate,ESR</i> )
VAD	- Mehanička cirkulacijska potpora (eng. <i>Ventricular Assist Device</i> )
VES	- Ventrikulske ekstrasistole (eng. <i>Ventricular extrasystole</i> )
VSD	- Ventrikulski septumski defekt (eng. <i>Ventricular septal defect</i> )
VT/VF	- Ventrikularna tahikardija/fibrilacija (eng. <i>Ventricular tachycardia/fibrillation</i> )
WHO	- Svjetska zdravstvena organizacija (eng. <i>World Health Organization</i> )
WPW sindrom	- Wolff-Parkinson-White sindrom (eng. <i>Wolff-Parkinson-White syndrome</i> )

## SADRŽAJ

Sažetak  
Summary

1.	UVOD .....	1
1.1.	Definicija i klasifikacija kardiomiopatija .....	1
1.2.	Epidemiologija kardiomiopatija .....	2
2.	DILATACIJSKA KARDIOMIOPATIJA .....	4
2.1.	Definicija i epidemiologija .....	4
2.2.	Etiopatogeneza .....	4
2.3.	Klinička slika .....	6
2.4.	Dijagnoza .....	6
2.5.	Terapija .....	8
2.6.	Prognoza .....	10
3.	HIPERTROFIČNA KARDIOMIOPATIJA .....	11
3.1.	Definicija i epidemiologija .....	11
3.2.	Prikaz pacijenta 1 .....	12
3.3.	Etiopatogeneza .....	12
3.4.	Klinička slika .....	14
3.5.	Dijagnoza .....	15
3.6.	Terapija .....	15
3.7.	Prognoza .....	16
4.	RESTRIKCIJSKA KARDIOMIOPATIJA .....	18
4.1.	Definicija i epidemiologija .....	18
4.2.	Etiopatogeneza .....	18
4.3.	Klinička slika .....	20
4.4.	Dijagnoza .....	20
4.5.	Terapija i prognoza .....	22
5.	OSOBITI OBLICI KARDIOMIOPATIJA U DJECE .....	23
5.1.	ARITMOGENA KARDIOMIOPATIJA/DISPLAZIJA DESNE KLIJETKE .....	23
5.1.1.	Definicija i epidemiologija .....	23
5.1.2.	Etiopatogeneza .....	23
5.1.3.	Klinička slika .....	25
5.1.4.	Dijagnoza .....	25
5.1.5.	Terapija i prognoza .....	25
5.2.	NAXOS SINDROM .....	26
5.2.1.	Definicija i epidemiologija .....	26
5.2.2.	Etiopatogeneza .....	27

5.2.3.	Klinička slika .....	27
5.2.4.	Dijagnoza .....	27
5.2.5.	Terapija i prognoza .....	27
5.3.	CARVAJALOV SINDROM .....	28
5.3.1.	Definicija i epidemiologija .....	28
5.3.2.	Prikaz pacijenta 2 .....	28
5.3.3.	Etiopatogeneza .....	29
5.3.4.	Klinička slika .....	30
5.3.5.	Dijagnoza .....	30
5.3.6.	Terapija i prognoza .....	31
5.4.	NON-COMPACTION KARDIOMIOPATIJA .....	31
5.4.1.	Definicija i epidemiologija .....	31
5.4.2.	Prikaz pacijenta 3 .....	32
5.4.3.	Etiopatogeneza .....	32
5.4.4.	Klinička slika .....	32
5.4.5.	Dijagnoza .....	33
5.4.6.	Terapija i prognoza .....	33
5.5.	NOONAN SINDROM .....	33
5.5.1.	Definicija i epidemiologija .....	33
5.5.2.	Prikaz pacijenta 4 .....	34
5.5.3.	Etiopatogeneza .....	34
5.5.4.	Klinička slika .....	34
5.5.5.	Dijagnoza .....	34
5.5.6.	Terapija i prognoza .....	35
5.6.	BARTH SINDROM .....	36
5.6.1.	Definicija i epidemiologija .....	36
5.6.2.	Prikaz pacijenta 5 .....	36
5.6.3.	Etiopatogeneza .....	36
5.6.4.	Klinička slika .....	37
5.6.5.	Dijagnoza .....	37
5.6.6.	Terapija i prognoza .....	37
6.	ZAKLJUČAK .....	39
7.	ZAHVALE .....	40
8.	LITERATURA .....	41
9.	ŽIVOTOPIS .....	47



## SAŽETAK

**Naslov:** OBLICI KARDIOMIOPATIJA U DJECE

**Autor:** Barbara Kresina

Kardiomiopatije su raznolika skupina bolesti koje zahvaćaju srčani mišić i uzrokuju srčanu disfunkciju. Mogu biti primarne, kada je zahvaćen samo srčani mišić ili sekundarne kada se javljaju u sklopu neke druge bolesti srca ili sistemske bolesti. Zbog nemogućnosti utvrđivanja etiologije u svim slučajevima, kardiomiopatije se najčešće klasificiraju prema patohistološkoj slici i hemodinamičkoj disfunkciji miokarda. Radna skupina Svjetske zdravstvene organizacije/Međunarodnog udruženja kardiologa (WHO/ISCF) ih je 1996. godine podijelila na dilatacijske, hipertrofične, restriksijske, aritmogenu kardiomiopatiju/displaziju desne klijetke te neklasificirane. Ipak, u novije vrijeme, zahvaljujući mogućnosti uzimanja bioptata miokarda te zbog razvoja složenih molekularno-genetičkih dijagnostičkih postupaka sve je manje idiopatskih kardiomiopatija te nove klasifikacije koje se temelje na etiologiji sve više dobivaju na značenju. Kardiomiopatije mogu biti asimptomatske do u odraslu dob, dok s druge strane mogu biti uzrokom progresivne srčane insuficijencije ili iznenadne srčane smrti već u ranoj dječjoj dobi. Pet godina nakon dijagnoze kod oko 40% djece s dilatacijskom kardiomiopatijom, koja je ujedno i najčešća kardiomiopatija kod djece, nužna je transplantacija srca. Hipertrofična kardiomiopatija je najčešći uzrok iznenadne srčane smrti u djece i mlađih od 35 godina. U usporedbi s ostalima najlošiju prognozu ima restriksijska kardiomiopatija, koja je nasreću i najrjeđa kardiomiopatija kod djece. Petogodišnje preživljenje bolesnika s restriksijskom kardiomiopatijom bez transplantacije srca nešto je veće od 20%. U ovom su radu izdvojeni i opisani osobiti oblici primarnih kardiomiopatija kod djece uz prikaz nekoliko pacijenata. Aritmogena kardiomiopatija desne klijetke i njene recesivne varijante Naxos i Carvajal sindrom karakteristično se javljaju s većom učestalošću u mediteranskoj regiji pa tako i kod nas. Ti se sindromi osim kardiomiopatijom očituju palmoplantarnom hiperkeratozom te karakterističnom kovrčavom kosom (*woolly hair*). Te promjene mogu biti i izolirane, ali ukoliko postoje svakako je bitno isključiti srčanu patologiju. Osim navedenih, uz prikaze pacijenata opisani su još sindromi Noonan i Barth te *non-compaction* kardiomiopatija. Unatoč napretku u molekularno-genetičkim metodama dijagnostike, liječenje primarnih kardiomiopatija još je uvijek nezadovoljavajuće, svedeno na potpurnu terapiju srčane insuficijencije, prevenciju iznenadne srčane smrti kod visokorizičnih ili transplantaciju u krajnjim slučajevima. Kardiomiopatije se javljaju s incidencijom od 1,2 na 100 000 djece i kao takve često su zanemarene kao rijetke bolesti. Kao što je i ranije spomenuto zbog mogućeg teškog kliničkog tijeka ili iznenadne srčane smrti već u ranom djetinjstvu svakako su vrijedne naše pažnje. Pravodobna dijagnoza omogućuje pravodobnu i bolju terapijsku intervenciju a time i bolji ishod bolesti.

**Ključne riječi:** kardiomiopatije, djeca, klasifikacija, iznenadna srčana smrt

## SUMMARY

**Title:** TYPES OF CARDIOMYOPATHY IN CHILDREN

**Author:** Barbara Kresina

Cardiomyopathies are heterogeneous group of heart muscle diseases associated with abnormal cardiac function. They can be primary, when only heart muscle is involved, or secondary when they occur with other well known heart diseases or systemic disorders. Because of the etiology, which is often unknown, cardiomyopathies are usually classified according to morphological and functional criteria. In 1996 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology (WHO/ISCF) task force classified cardiomyopathies as dilated, hypertrophic, restrictive, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and unclassified. Nowadays, because of possibility of endomyocardial biopsy and development of complex molecular-genetic diagnostic procedures there is less idiopathic cardiomyopathies and new, etiology based classifications are used more often. In some patients cardiomyopathy can be asymptomatic until adulthood, whereas in some other may cause progressive heart failure or sudden cardiac death in early childhood. In about 40% of children with dilated cardiomyopathy, which is also the most common cardiomyopathy in children, transplantation is required within five years from diagnosis. Hypertrophic cardiomyopathy is the most common cause of sudden cardiac death in children and other people younger than 35. In comparison with other forms of cardiomyopathies restrictive cardiomyopathy has the worst outcome. Five years survival of children with restrictive cardiomyopathy without transplantation is only about 20%. Fortunately it is the rarest cardiomyopathy in children. In this thesis are also described some distinctive forms of primary cardiomyopathies in children together with several case reports. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and its recessive variants, Naxos and Carvajal syndromes characteristically occur with greater frequency in the Mediterranean region, including our region too. Besides cardiomyopathy these syndromes manifest also with palmoplantar hyperkeratosis and characteristic, curly hair called *woolly hair*. These features can also exist as isolated changes, and in that case it is important to exclude cardiac pathology. In addition Noonan and Barth syndromes and *non-compaction* cardiomyopathy are described too. Despite advances in molecular-genetic diagnostic methods, treatment of primary cardiomyopathy is still unsatisfactory, reduced to the supportive therapy of heart failure, prevention of sudden cardiac death in high-risk patients or heart transplantation. Cardiomyopathies occur with an incidence of about 1,2 per 100 000 children and for that reason are often neglected as rare diseases. But as previously mentioned because of possible severe clinical course or sudden cardiac death in early childhood cardiomyopathies deserve our attention. Early diagnosis is crucial for timely, appropriate intervention and better outcome.

**Key words:** cardiomyopathies, children, classification, sudden cardiac death

## 1. UVOD

Kardiomiopatije, iako ne tako česte, ozbiljne su bolesti dječje dobi. Oko 40% djece sa simptomatskom kardiomiopatijom zahtijeva srčanu transplantaciju ili umire, a taj se postotak značajno ne mijenja već desetljećima. U drugoj polovici 20. stoljeća radi unaprijeđenja kirurških i medikamentnih postupaka zbrinjavanja prirodnih srčanih grešaka, primjećen je značajan pad smrtnosti u dojenačkoj dobi. Od 1979. do 1997. godine smrtnost od bolesti srca smanjila se za 39% (Strauss and Lock 2003). Od kraja 20. stoljeća do danas radi napretka molekularne biologije i genetike otkriveni su brojni uzroci kardiomiopatija koje su nekad nazivane idiopatskima. Usprkos tim mogućnostima prepoznavanja uzroka, rezultati liječenja djece s kardiomiopatijama još su uvijek nezadovoljavajući, svedeni na potpurnu terapiju ili u krajnjim slučajevima na transplantaciju srca, a stope smrtnosti nisu značajno smanjene.

### 1.1. Definicija i klasifikacija kardiomiopatija

Kardiomiopatije su heterogena skupina bolesti koje zahvaćaju srčani mišić te su u većini slučajeva praćene srčanom disfunkcijom. Zbog širokoga spektra uzroka, kliničke slike i ishoda precizna definicija i klasifikacija kardiomiopatija oduvijek je bila problematična. Iako je bečki patolog R. Virchow već sredinom 19. stoljeća spominjao primarne bolesti srčanoga mišića (*sui generis*) te tvrdio da postoji kronični miokarditis, tek je početkom 20. stoljeća uveden pojam primarnih bolesti srčanoga mišića, a 1957. godine prvi puta upotrijebljen je naziv kardiomiopatija (Mooron et al. 2006).

Godine 1980. radna skupina WHO/ISCF (eng. *World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology*) definirala je kardiomiopatije kao bolesti srčanoga mišića nepoznatoga uzroka te ih podijelila na dilatacijske, hipertrofične, restriktivne i neklasificirane. Još su izdvojene specifične bolesti miokarda čiji je uzrok bio poznat ili su bile povezane s bolešću drugih organskih sustava (WHO/ISCF task force 1980). Razvojem molekularno-genetičkih metoda i sve preciznijim mogućnostima utvrđivanja etiologije pojedinih oblika kardiomiopatija ukazala se potreba za mijenjanjem definicije i dotadašnje klasifikacije.

Godine 1996. WHO i ISCF definirale su kardiomiopatije kao bolesti srčanoga mišića praćene njegovom disfunkcijom te ih podijelile na primarne i specifične (sekundarne). U primarne su svrstane dilatacijska, hipertrofična, restriktivna i aritmogena kardiomiopatija (displazija) desne klijetke. Primarne za razliku od sekundarnih nisu posljedica drugih bolesti srca (prirodnih srčanih grešaka, bolesti srčanih zalistaka, ishemične bolesti srca, plućne i sistemske arterijske hipertenzije) niti su posljedica bolesti drugih organskih sustava (sistemne bolesti vezivnoga tkiva, mišićne distrofije). Posebnu skupinu čine neklasificirane kardiomiopatije u koju su uključene fibroelastoza endokarda,

*non-compaction* (poznata i kao *spongy*) kardiomiopatija, kardiomiopatije sa sistoličkom disfunkcijom i minimalnom dilatacijom nepoznatoga uzroka te one uzrokovane mitohondrijskim bolestima (Richardson et al. 1996).

Daljnim razvojem molekularne genetike, sve je manje idiopatskih kardiomiopatija te je razlika između primarnih (nepoznatoga, nejasnoga uzroka) i sekundarnih sve manja. Ponovno se ukazuje potreba za promjenom definicije i klasifikacije, iako je definicija WHO iz 1996. temeljna i može poslužiti za nadogradnju novih spoznaja. Godine 2006. AHA (eng. *American Heart Association*) definira kardiomiopatije kao heterogenu grupu bolesti srčanoga mišića praćene njegovom mehaničkom ili električnom disfunkcijom, a mogu se očitovati hipertrofijom ili dilatacijom srčanih klijetki ovisno o etiologiji koja je često genetske naravi. Mogu biti ograničene samo na srčani mišić ili dio sistemske bolesti te često vode u kardiovaskularnu smrt ili progresivno srčano zatajenje. Dijeli ih na primarne i sekundarne, a primarne dijeli na genetske, stečene i miješane. AHA u definiciju i klasifikaciju kardiomiopatija uključuje i kanalopatije, ukazuje na složenost etiologije kardiomiopatija te naglašava važnost genetike u etiologiji (Maron et al. 2006). ESC (eng. *European Society of Cardiology*) 2008. godine definira primarne kardiomiopatije kao bolesti u kojima postoji strukturalni ili funkcionalni poremećaj srčanoga mišića u odsutnosti koronarne bolesti srca, hipertenzije, valvularne bolesti srca ili prirodnih srčanih grešaka. ESC ih klasificira najprije na temelju prije navedene klasifikacije WHO iz 1996. godine, a zatim ih još razvrstava na nasljedne ili nenasljedne (Elliott et al. 2008).

Prognoza je povezana s etiologijom u podlozi što potvrđuje važnost što točnije etiološke dijagnoze. S mogućnošću sve točnijega određivanja etiologije zasigurno će posljednje navedene predložene definicije i klasifikacije sve više dobivati na važnosti. Međutim, još uvijek postoje slučajevi u kojima molekularno-genetička analiza nije dostupna ili se postojećim dijagnostičkim postupcima uzrok ne uspije otkriti te etiologija ostaje nepoznata. Stoga se u svakodnevnoj kliničkoj praksi još uvijek najčešće koristi tradicionalna klasifikacija kardiomiopatija WHO i ISCF iz 1996. godine prema makroskopskoj patohistološkoj slici i hemodinamičkoj disfunkciji.

## **1.2. Epidemiologija kardiomiopatija**

Kardiomiopatije su uzrok značajnoga morbiditeta i mortaliteta kako u odraslih tako i u djece. U pedijatrijskoj kardiologiji, iako ne prema učestalosti, prema njihovoj važnosti možemo ih staviti odmah iza prirodnih srčanih grešaka.

Istraživanje u dvije regije na području SAD-a pokazalo je godišnju incidenciju kardiomiopatija od 1,13 na 100 000 djece mlađe od 18 godina, u razdoblju praćenja od 1996. do 1999. godine. Dilatacijska kardiomiopatija bila je dijagnosticirana u 51%, hipertrofična u 42% i restriksijska u 3%

slučajeva. Incidencija je bila gotovo 12 puta veća kod djece mlađe od godinu dana u odnosu na incidenciju kod starije djece (8,34 vs. 0,70 na 100 000 djece). Incidencija je također bila veća među djecom crne rase, te među dječacima (Lipshultz et al. 2003).

Istraživanje provedeno u Australiji između 1987. i 1996. godine pokazalo je slične rezultate. Godišnja incidencija kardiomiopatija bila je 1,24 na 100 000 djece mlađe od 10 godina. 58,6% činile su dilatacijske, 25,5% hipertrofične, 2,5% restriksijske i 9,2% *non-compaction* kardiomiopatije. Limfocitni miokarditis prethodio je dilatacijskim kardiomiopatijama u 40% slučajeva, a iznenadna srčana smrt dogodila se u 3,5% od svih navedenih (Nugent et al. 2003).

U razdoblju od 1988. do 1998. godine na pedijatrijskom kardiološkom odjelu KBC-a u Zagrebu provedeno je retrospektivno istraživanje o epidemiologiji kardiomiopatija u djece. Od 31167 pregledane djece starosti do 20 godina, kod njih 121 dijagnosticirana je kardiomiopatija. Incidencija svih oblika kardiomiopatija, u promatranome razdoblju, bila je 38,81 na 10 000 pregledane djece. Najčešći oblik bila je dilatacijska kardiomiopatija (42,9%), slijedi hipertrofična (35,5%) i restriksijska (4,9%). Aritmogeni kardiomiopatija desne klijetke nije bila dijagnosticirana kod nijednoga pacijenta. U grupu specifičnih kardiomiopatija svrstano je 9% pacijenata. Dječaci su činili 57,8% pacijenata. Trećini pacijenata dijagnoza je bila postavljena u dobi do treće godine života. Incidencija dilatacijskih kardiomiopatija bila je veća među mlađom djecom za razliku od incidencije hipertrofičnih kardiomiopatija koja je rasla s dobi. Tijekom navedenoga razdoblja praćenja umrlo je 7% pacijenata s dilatacijskom, 11,6% s hipertrofičnom, 16,6% onih s restriksijskom kardiomiopatijom (Malčić et al. 2002).

Sličnost rezultata navedenih epidemioloških istraživanja koja su provedena u teritorijalno udaljenim područjima govori u prilog značaja genetike u nastajanju kardiomiopatija (Lipshultz et al. 2003). Ipak u nekim populacijama primjećena je povećana učestalost pojavljivanja određenih oblika kardiomiopatija. Aritmogeni kardiomiopatija desne klijetke javlja se češće u mediteranskim zemljama, a postoje i neka izvješća o povećanoj učestalosti hipertrofičnih kardiomiopatija u Sjevernoj Americi, Zapadnoj Europi i u Japanu (Bruehl and McMahon 2006). Veća učestalost kardiomiopatija kod dječaka nego kod djevojčica mogući je rezultat toga što su u prije navedena istraživanja uključene i kardiomiopatije koje su se javljale u sklopu neuromuskularnih poremećaja koji se nasljeđuju X-vezano.

## **2. DILATACIJSKA KARDIOMIOPATIJA**

### **2.1. Definicija i epidemiologija**

Dilatacijska kardiomiopatija (DKM, eng. *Dilated Cardiomyopathy*, DCM) je karakterizirana dilatacijom lijeve ili obje klijetke, smanjenom kontraktilnošću miokarda (sistoličkom disfunkcijom) i stanjenjem stijenke klijetki. Sve to često vodi u progresivno srčano zatajenje čiji su simptomi glavno obilježje kliničke slike. Posljedično tome to je bolest koja često zahtijeva srčanu transplantaciju.

DKM je najčešći oblik kardiomiopatija u djece. U istraživanju provedenom u Hrvatskoj DKM su činile 42,9% dok su na području SAD-a činile 58,6% svih kardiomiopatija (Malčić et al. 2002; Nugent et al. 2003). DKM se češće razvija u mlađe djece, kod dječaka i djece crne rase, a dijagnoza se većinom postavi do treće godine života (Towbin et al. 2006; Lipshultz et al. 2003; Malčić et al. 2002).

### **2.2. Etiopatogeneza**

U više od 50% slučajeva DKM su idiopatske. Danas, zbog mogućnosti biopsije miokarda, histološke analize i molekularno-genetičkih analiza, sve se češće otkriva etiologija u podlozi bolesti i sve je manje pravih idiopatskih slučajeva čiji uzrok ostaje nepoznat. Stoga je točnije reći primarne nego idiopatske kardiomiopatije. Od poznatih uzroka tzv. idiopatskih DKM, limfocitni miokarditis prethodi DKM u oko 40% slučajeva, a u oko 30% slučajeva uzrok DKM je monogeni nasljedna bolest. Ostatak se javlja u sklopu drugih sistemskih bolesti (Nugent et al. 2003; Towbin et al. 2006).

Limfocitni miokarditis najčešće uslijedi nekoliko tjedana nakon virusne upale gornjih dišnih puteva ili probavnoga sustava, a uzrokuju ga kardiotropni virusi: Coxsackie A i B, ECHO virusi, influenza, polio, mumps, adenovirusi, EBV, citomegalovirus, paramikso-B i HIV-1 virus. Nakon infekcije dolazi do infiltracije miokarda s upalnim stanicama i nastajanja intersticijskoga edema nakon čega slijedi fokalna miocitna nekroza i nadomještanje miocita fibroznim tkivom. Postojanje srčanih autoantitijela u više od 60% bolesnika s miokarditisom upućuje na ulogu imunološkoga sustava u patogenezi miokarditisa. Virusna infekcija miokarda oštećuje i oslobađa elemente miocita što pokreće autoimunosne mehanizme, dolazi do stvaranja autoantitijela i fokalne ili difuzne nekroze miokarda. Ishod miokarditisa ovisi o genetskoj predispoziciji, dobi, stanju uhranjenosti, stresu. Hiposelenemija i posljedična imunodeficijencija također mogu imati ulogu u razvoju bolesti. Mogući ishodi miokarditisa su potpuni oporavak, kronični miokarditis, DKM kao i difuzna nekroza miokarda, fulminantni tijek bolesti i smrtni ishod (Malčić and Dasović-Buljević 2008).

U oko 20 do 35% slučajeva DKM uzrok je genetska mutacija. Osim izolirane obiteljske DKM u ovu skupinu spadaju i DKM u sklopu neuromuskularnih bolesti, malformacijskih sindroma i prirodnih bolesti metabolizma (Schwartz et al. 1996). Penetrantnost nasljednih oblika DKM je nepotpuna i ovisna o dobi, a otkriveno je dvadesetak genskih lokusa i gena koji se povezuju s DKM. Neki od dokazanih i nađenih gena odgovornih za nastanak DKM jesu gen za teški lanac  $\beta$ -miozina, troponin T, aktin, lamin A/C, distrofin i tafazin (Malčić et al 2001). Najčešće se nasljeđuju autosomno dominantno (AD, 68%), ali mogu i autosomno recesivno (AR, 24%), X-vezano (2%) ili mitohondrijskim nasljeđivanjem (Maron et al. 2006; Towbin et al. 2006). Obiteljski oblici DKM prikazani su u tablici 1. Zbog velikog udjela obiteljskih oblika bolesti kod novodijagnosticirane DKM važno je uzeti detaljnu obiteljsku anamnezu.

**Tablica 1.** Obiteljski oblici dilatacijskih kardiomiopatija; Modificirano prema Elliott et al. (2008)

Obiteljski oblik, nepoznati gen
Mutacije gena za proteine sarkomere
Mutacije gena za proteine Z-pruge <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Muscle LIM protein</i></li> <li>• TCAP</li> </ul>
Mutacije gena za proteine citoskeleta <ul style="list-style-type: none"> <li>• Titin</li> <li>• Distrofin</li> <li>• Dezmin</li> <li>• Metavinkulin</li> <li>• Sarkoglikan kompleks</li> <li>• CRYAB</li> <li>• Epikardin</li> </ul>
Mutacije gena za proteine membrane jezgre <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lamin A/C</li> <li>• Emerin</li> </ul>
<i>Mildly</i> DKM
Mutacije gena za proteine prijelaznih ploča
Mitohondrijske bolesti

### 2.3. Klinička slika

Klinička slika razmjerna je stupnju sistoličke disfunkcije. U čak i do 50% slučajeva u trenutku dijagnoze pacijenti mogu biti asimptomatski, ali isto tako mogu razviti sliku teškoga srčanoga zatajenja. U novorođenačkoj i dojenačkoj dobi mogu biti prisutne poteškoće s hranjenjem, pojačano znojenje, slabo napredovanje u rastu i razvoju. Kod starije djece i adolescenata smetnje se najčešće javljaju tijekom fizičke aktivnosti. Može biti prisutna dispneja, tahipneja, ortopneja, sipnja, zamaranje pri naporu, slaba periferna perfuzija i puls, bljedoća, tahikardija, sinkope (Malčić et al. 2002).

Inspekcijom prsnoga koša možemo vidjeti znakove dispneje (uvlačenje juguluma, interkostalnih prostora), a palpacijom utvrditi pomak srčanoga vrška ulijevo. Auskultacijski se može čuti galopni ritam, a šumova, osim u slučaju značajne dilatacije atrioventrikularnih ušća, obično nema. Distenzija vratnih vena, palpabilna jetra, slezena i periferni edemi također mogu biti prisutni. Diferencijalno dijagnostički trebamo isključiti pneumoniju, bronhitis, bronhiolitis, na što nas mogu navesti znakovi dispneje, kašalj ili auskultacijski nalaz hropaca. Tromboembolije, aritmije i iznenadna srčana smrt mogu se javiti u bilo kojoj životnoj dobi (Malčić 2003).

### 2.4. Dijagnoza

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze DKM je ehokardiografija. Tom pretragom može se vidjeti globalna hipokontraktilnost i proširenje lijeve klijetke (2 SD ili više iznad normale za površinu tijela i dob; SD eng. *Standard deviation*), stanjenje srčanih stijenki te smanjenje srčane izbačajne frakcije (2 SD ili više ispod normale za površinu tijela i dob) (Malčić and Dasović-Buljević 2008; Pahl et al. 2012). U oko 50% slučajeva nalazimo promjene u EKG-u (niska voltaža QRS-kompleksa, promjene ST-spojnice i T-valova, a u nekih i supraventrikularne, odnosno ventrikularne aritmije), ali su one nespecifične (Malčić et al 2002.). Na RTG-u se nalazi kardiomegalija, a u uznapredovalim slučajevima i plućni edem.

Dijagnostički postupak kod bolesnika s DKM, radi što točnijega utvrđivanja etiologije odnosno odabira što adekvatnije terapije, obuhvaća i standardne laboratorijske pretrage (KKS, SE eritrocita, elektroliti seruma, razina serumskog selena i karnitina, razina natriuretičkog peptida) (Malčić and Dasović-Buljević 2008). Da se dokaže odnosno isključi virusna etiologija bolesti, u svih pacijenata s DKM, osim serologije, preporuča se biopsija miokarda i PCR analiza (Strauss and Lock 2003). Bez biopsije miokarda i analize bioptata etiološka dijagnoza nije moguća. Endomiokardijalnom biopsijom uzima se uzorak koji se analizira svjetlosnom mikroskopijom prema Dallaskim kriterijima (navedeni u tablici 2).



**Tablica 2.** Nalazi svjetlosne mikroskopije prema Dallaskim kriterijima;  
 Modificirano prema Malčić and Dasović-Buljević (2008) Pedijatrijska kardiologija 3. dio, str. 115

PRVA BIOPSIJA
1. Miokarditis s fibrozom ili bez nje
2. Granični miokarditis (indicirana rebiopsija)
3. Nema miokarditisa
SLJEDEĆE BIOPSIJE
1. Perzistirajući miokarditis s fibrozom ili bez nje
2. Miokarditis u fazi rezolucije s fibrozom ili bez nje
3. Izliječeni miokarditis s fibrozom ili bez nje

Uz svjetlosnu mikroskopiju uzorak se još analizira elektronskom mikroskopijom, imunohistologijom, imunohistokemijom i molekularno-genetičkim metodama. Nakon te analize možemo konačno zaključiti o etiologiji DKM, je li uzrokovana preboljelom virusnom infekcijom, postoji li još uvijek ta infekcija ili samo imunosni miokarditis (Malčić and Dasović-Buljević 2008). Ukoliko i dalje uzrok ostane nepoznat potrebno je učiniti metaboličko-genetičku obradu. Moguća etiologija DKM prikazana je u tablici 3.

**Tablica 3.** Etiologija dilatacijske kardiomiopatije kod djece, adolescenata i odraslih;  
 Prema Elliott (2000)

ADOLESCENTI I ODRASLI	DJECA
Obiteljska idiopatska DKM	Miokarditis (infektivni, toksični, imunosni)
X-vezana DKM	Deficit karnitina
Alkohol i nutritivna DKM (tiamin, hipofosfatemija, hipokalcijemija, deficit karnitina)	Deficit selena
Miokarditis (infektivni, toksični, imunosni)	Anomalije koronarnih arterija
Tahikardiomiopatija	Arteriovenske malformacije
Mitohondrijske bolesti	Kawasakijeva bolest
Aritmogena kardiomiopatija desne klijetke	Endokardijalna fibroelastoza
Eozinofilna kardiomiopatija (Churg-Strauss syndrome)	<i>Non-compaction</i> kardiomiopatija
Lijekovi (antraciklini)	Deficit kalcija
<i>Peripartum</i> kardiomiopatija	Obiteljska idiopatska DKM
Endokrinološki poremećaji	Barth sindrom

## 2.5. Terapija

Osnova terapije zapravo je potporna terapija zastoje insuficijencije srca čiji je cilj poboljšati kontraktilnost miokarda, smanjiti predopterećenje i zaopterećenje. Pozitivna inotropna sredstva koja se koriste u terapiji su digoksin, dobutamin ili dopamin. Kombinacija furosemida i spironolaktone koristi se za smanjenje predopterećenja, a ACEI za smanjenje zaopterećenja. Neka istraživanja su pokazala da karvedilol,  $\beta$ -blokator treće generacije, dodan standardnoj terapiji srčanog zatajenja značajno poboljšava srčanu funkciju (Azeka 2003; Hsu and Pearson 2009). U akutnom zbrinjavanju potrebno je paziti na unos tekućine, a radi povećanih metaboličkih zahtjeva tijekom kroničnoga zatajenja srca važno je ne zaboraviti na nutritivnu poporu. Slaba kontraktilnost i dilatacija klijetke povećavaju mogućnost stvaranja tromba i tromboemolije zbog čega se u terapiju uključuju i antikoagulacijski lijekovi kao što je niskomolekularni heparin ili varfarin za peroralnu primjenu. Ukoliko postoje aritmije, ovisno o njihovoj vrsti u terapiju treba uvesti antaritmik (Malčić and Dasović-Buljević 2008). Radi maksimalnoga očuvanja srčane rezerve treba adekvatno tretirati febrilitet, anksioznost, anemiju, hipertenziju, debljinu. Interkurentne infekcije, posebno one respiracijskoga sustava, mogu uzrokovati smrtonosne komplikacije te ih je potrebno liječiti antibioticima (Rožmanić et al. 2003).

Ako se dijagnostičkim postupkom dokaže imunosno zbijanje u miokardu, tada u terapiju treba uključiti imunosupresive. Imunosupresivi su kontraindicirani u aktivnom miokarditisu (ako je u biopsiji dokazan živi virus ili njegov perzistirajući odnosno replicirajući oblik). U slučaju dokazanoga aktivnoga miokarditisa u obzir dolazi primjena interferona gama (IFN- $\gamma$ ) i ribavirina. Gama globulin poboljšava funkciju miokarda kod onih s akutnim miokarditisom (Malčić and Dasović-Buljević 2008).

Incidencija iznenadne srčane smrti kod djece sa srčanim zatajenjem koja čekaju na transplantaciju je 1,3% tako da se rutinska implantacija kardioverter defibrilatora (eng. *Implantable Cardioverter Defibrillator*, ICD) ne preporučuje, ali je ona potrebna kod pacijenata kod kojih postoji povećani rizik od iznenadne srčane smrti (dokumentirana ventrikulska tahikardija, sinkopa) (Hsu and Pearson 2009).

Ukoliko uz medikamentnu terapiju srčano zatajenje i dalje progredira, postoji mogućnost korištenja mehaničkih srčanih pumpi (eng. *Ventricular Assist Devices*, VAD) ili izvantjelesnoga membranskoga oksigenatora (eng. *Extracorporeal membrane oxygenator*, ECMO). U veće djece i adolescenata koji čekaju na transplantaciju korištenje VAD-a je uspješno u oko 80% slučajeva. Kod mlađe djece korištenjem parakorporalnoga pulsatilnoga uređaja (u razdoblju do transplantacije) postiglo se preživljenje od 65 do 85% (Hsu and Pearson 2009).

Terapija izbora kod djece s terminalnim srčanim zatajenjem, koja su prema NYHA kriterijima (eng. *New York Heart Association*) (prikazani u tablici 4) u IV. skupini, a ne reagiraju na medikamentnu

terapiju, je srčana transplantacija. Jednogodišnje preživljenje nakon srčane transplantacije u djece je oko 85%, dok je preživljenje dvadeset godina od transplantacije 40% (Hsu and Pearson 2009). Limitirani broj donora organa, nuspojave imunosupresivne terapije, smanjenje funkcije transplantiranoga organa tijekom vremena ograničavaju transplantaciju kao metodu izbora (Schranz et al. 2013).

**Tablica 4.** Kliničko stupnjevanje zatajivanja srca prema *New York Heart Association* (NYHA);  
Modificirano prema Miličić (2008) *Interna medicina*, str. 464

I.	Postoji oštećenje miokarda ali bolesnici nemaju simptome pri uobičajenim tjelesnim aktivnostima
II.	Bolesnici uz oštećenje miokarda imaju i blaži poremećaj funkcionalne sposobnosti; uobičajeni tjelesni naponi izazivaju simptome: zapuhivanje, umor, palpitacije ili anginozne tegobe
III.	Bolesnici imaju oštećenje miokarda i teži poremećaj funkcionalne sposobnosti; već i manji tjelesni napor izaziva simptome: zapuhivanje, umor, palpitacije ili anginozne tegobe
IV.	Bolesnici imaju oštećenje miokarda i bilo kakav tjelesni napor izaziva zapuhivanje i/ili ostale prethodno navedene simptome. Simptomi zatajivanja srca ili anginozne tegobe mogu postojati i u mirovanju.

Kod djece s DKM i uznapredovalim srčanim zatajenjem razmatraju se alternativne terapijske opcije koje još nisu definitivno dokazane kao korisne te stoga nisu u širokoj uporabi. Kao dodatna metoda, kod djece s očuvanom funkcijom desne klijetke i terminalnim srčanim zatajenjem, spominje se podvezivanje pulmonalne arterije kako bi se odgodila ili čak izbjegla transplantacija srca. Ta se metoda razmatara uz hipotezu da se biološkim interakcijama uz hipertofiju desne klijetke mijenja i morfologija, odnosno funkcija, lijeve. U prikazu nekih slučajeva nakon podvezivanja pulmonalne arterije dokazano je povećanje ejekcijske frakcije, pad vrijednosti BNP-a (eng. *Brain Natriuretic Peptide*) i smanjenje volumena lijeve klijetke (Schranz et al. 2013). U terapiji kardiomiopatija odraslih spominje se još korištenje matičnih stanica sa svrhom obnavljanja miokarda lijeve klijetke, ali u pedijatrijskoj populaciji to još nije dovoljno proučeno. Napredak u području genetike i mogućnost genske terapije sigurno će u budućnosti unaprijediti liječenje DKM (Hsu and Pearson 2009).

## 2.6. Prognoza

Bez transplantacije srca oko 40% djece s DKM umire unutar pet godina od dijagnoze (Towbin et al. 2006). Prognoza najviše ovisi o etiologiji bolesti. Transplantaciju, pet godina nakon dijagnoze, potrebno je učiniti kod oko 40% onih s idiopatskom ili nasljeđenom te u oko 20% onih s postmiokarditičnom DKM. Većina transplantacija, odnosno smrtnih ishoda, javlja se unutar dvije godine od dijagnoze (Schranz et al. 2013; Towbin et al. 2006).

Značajno veće stope smrtnosti (41% vs. 5%) postoje kod onih kod kojih perzistiraju simptomi zastojne srčane insuficijencije unatoč terapiji (Friedman et al. 1991). Ventrikularne tahiaritmije, djeca starija od dvije godine, enddiastolički tlak lijeve klijetke veći od 25 mmHg također govore u prilog lošoj prognozi (Bruehl and McMahon 2006). Osim ventrikularnih aritmija, loše kontrolirane supraventrikularne aritmije također povećavaju rizik od smrti (Friedman et al. 1991). Dok god se ehokardiografske dimenzije ne vrate u normalu postoji rizik od malignih aritmija i od iznenadne srčane smrti (Burch et al. 1994). Iznenadna srčana smrt uslijedi unutar jednoga sata od početka simptoma ako su simptomi uopće prisutni, a uzrok se povezuje sa srcem uz isključenje ostalih mogućih uzroka (Beamish and McMahon 2005). Incidencija iznenadne srčane smrti kod djece s DKM u petogodišnjem razdoblju je 3%. Dob djece kod postavljanja dijagnoze manja od 14,3 godine, dilatacija lijeve klijetke, stanjenje posteriorne stijenke lijeve klijetke čimbenici su koji značajno povećavaju rizik iznenadne srčane smrti. Pacijenti s DKM kod kojih postoje ti čimbenici rizika trebali bi biti kandidati za ugradnju ICD-a (Pahl et al. 2012).

Unatoč napretku u razjašnjavanju etiologije DKM kod djece i sve boljim terapijskim mogućnostima, stope smrtnosti od DKM ne mijenjaju se značajno na bolje. Nove metode rane dijagnoze, prepoznavanje visokorizičnih pacijenata i razvoj novih terapijskih metoda kod djece s DKM preduvjeti su uspješnijih ishoda te bolesti u budućnosti.

### 3. HIPERTROFIČNA KARDIOMIOPATIJA

#### 3.1. Definicija i epidemiologija

Hipertrofična kardiomiopatija (HKM, eng. *Hipertrofic cardiomyopathy*, HCM) je bolest srčanoga mišića čije je glavno obilježje hipertrofija stijenki lijeve, desne ili obje klijetke odnosno septuma uz odsutnost druge srčane ili sistemske bolesti (aortalna stenoza, arterijska hipertenzija), a najčešće je uvjetovana genetskim mutacijama. Da bismo postavili dijagnozu primarne hipertrofične kardiomiopatije u djece moramo isključiti hipertrofiju miokarda koja se javlja kod nekih prirodnih poremećaja metabolizma, malformacijskih sindroma i neuromuskularnih poremećaja (Sherrid 2013). Volumen klijetki može biti normalan ili smanjen s posljedičnom dijastoličkom disfunkcijom dok je sistolička funkcija na početku bolesti očuvana.

Prema mjestu gdje je hipertrofija najizraženija razlikujemo asimetričnu septalnu hipertrofiju koja se javlja u 2/3 slučajeva, koncentričnu hipertrofiju lijeve klijetke koju nalazimo u nekih 20% slučajeva, hipertrofiju sredine klijetke s formiranjem apikalne aneurizme, hipertrofiju stražnjega zida klijetki i apikalnu hipertrofiju koja zahvaća srčani vršak, a češća je kod žute rase. Hipertrofija desne srčane klijetke prisutna je u oko 30% bolesnika (Bruhel and McMahon 2006; Šarić 2008). U asimetričnome obliku septum je nesrazmjerno zadebljan od vrška srca do mitralnoga zalistka, a u koncentričnome (simetričnome) obliku debljine septuma i stražnjega zida lijeve klijetke su jednake (Rožmanić et al. 2003). S obzirom na to postoji li uz asimetričnu hipertrofiju opstrukcija (sistolički gradijent) izlaznoga trakta lijeve klijetke, HKM dijelimo na opstrukcijske i neopstrukcijske. Opstrukcija se može dokazati u 25% bolesnika u mirovanju te u 50% njih u opterećenju (Šarić 2008).

Prevalencija primarnih hipertrofičnih kardiomiopatija u općoj populaciji je 1 na 500 (0,2 %) (B. J Maron and M. S Maron 2013). Hipertrofične kardiomiopatije prema učestalosti kod djece dolaze odmah nakon najčešćih dilatacijskih. Istraživanja u Australiji, SAD-u i kod nas pokazala su da čine 25 do 42% svih primarnih kardiomiopatija u djece, a češće oboljevaju dječaci. U nekima od tih istraživanja u primarne kardiomiopatije uključene su i hipertrofične kardiomiopatije koje se javljaju u sklopu metaboličkih bolesti, neuromuskularnih poremećaja i malformacijskih sindroma. Stoga se povećana incidencija tih kardiomiopatija kod dječaka može pripisati i X-vezanim nasljednim poremećajima (Malčić et al. 2002; Nugent et al. 2003; Lipshultz et al. 2003).

### 3.2. Prikaz pacijenta 1

Dvanaestogodišnja djevojčica s asimetričnom hipertrofičnom kardiomiopatijom ima ICD koji se do sada nekoliko puta uključivao. U obitelji nalazimo podatke o nagloj smrti majke (28 godina), simptomatskoj kardiomiopatiji kod ujaka (takoder ugrađen ICD) i nagloj smrti bake po majci (u dobi od 48 godina). Djevojčica je imala i tipičnu komplikaciju hipertrofične kardiomiopatije koja se očituje kao *coronary bridging sindrom* (LAD u dugom segmentu „ukopana“ u srčanu muskulaturu). Uz urednu ICD funkciju dijete je uspješno operirano zbog muskularne opstrukcije lijeve descedentne koronarne arterije.

### 3.3. Etiopatogeneza

U podlozi primarne hipertrofične kardiomiopatije u djece najčešće je genetska mutacija koja se prenosi AD. Rjeđe se bolest prenosi maternalnim načinom nasljeđivanja (mutacije u mitohondijskoj DNA). Poznate su mutacije u više od deset gena koji kodiraju proteine srčane sarkomere. U 35 do 50% slučajeva prisutna je mutacija gena koji kodira za teški lanac  $\beta$ -miozina, u 20% za srčani troponin T, a u 15% slučajeva postoji mutacija za srčani protein C koji veže miozin. Osim navedenih mutacija mogu biti zahvaćeni i geni za srčani troponin I,  $\alpha$ -tropomiozin, esencijalni i regulatorni protein lakoga lanca miozina, aktin, titin i nepoznati gen na kromosomu 7q3 koji je povezan s WPW sindromom. Mutacija gena za teški lanac  $\beta$ -miozina, troponin T i  $\alpha$ -tropomiozin uzrokuju maligniji tijek bolesti s većom vjerojatnošću iznenadne smrti (Malčić et al. 2001). U gotovo dvije trećine slučajeva HKM u djece su idiopatske tj. većinom uzrokovane prethodno navedenim genetskim mutacijama. U ostalim slučajevima javljaju se u sklopu prirođenih poremećaja metabolizma, malformacijskih sindroma, neuromuskularnih bolesti (Colan et al. 2007). Mogući uzroci nastanka HMK prikazani su u tablici 5.

Postojanje određene mutacije aktivira signalni put kojim dolazi do hipertrofije miocita. Pretpostavlja se da u tome signalnome putu veliku ulogu ima poremećaj ravnoteže iona kalcija između sarkomere, sarkoplazmatske mrežice i citoplazme (Malčić et al. 2001).

Makroskopski, bitno obilježje je povećanje srca s porastom mase čak do jednog kilograma. Tipično se nagli porast debljine septuma opaža u pubertetu (Malčić et al. 2001). Mikroskopski, kaotični, nepravilni raspored hipertrofičnih srčanih mišićnih vlakana, kao i miofibrila unutar tih vlakana, karakteristika je histološke slike u HKM. S vremenom se razvija i intersticijska fibroza. Dodatni problem je poremećaj u građi i kompresija koronarnih arterija tijekom sistole tzv. *myocardial coronary bridging* (Bruehl and McMahon 2006).

**Tablica 5.** Etiologija hipertrofične kardiomiopatije kod djece i odraslih;  
Modificirano prema Elliott and McKenna (2004)

<p><b>BOLESTI SRČANE SARKOMERE</b></p>	<p>Teški lanac <math>\beta</math>-miozina Protein C koji veže srčani miozin Srčani troponin I Troponin T <math>\alpha</math>-tropomiozin Esencijalni laki lanac miozina Regulatorni laki lanac miozina Srčani <math>\alpha</math>-aktin Teški lanac <math>\alpha</math>-miozina Titin Troponin C</p>
<p><b>METABOLIČKE BOLESTI</b></p>	<p>Glikogenoze (<i>Pompe's, Forbes' disease</i>) Lizosomske bolesti nakupljanja (Anderson-Fabryjeva bolest, Hurlerov sindrom) Deficit karnitina Deficit kinaze <i>Phosphorylase B</i> Poremećaji metabolizma masnih kiselina Mitohondrijske bolesti Gestacijski dijabetes</p>
<p><b>SINDROMSKA HKM</b></p>	<p>Noonanov sindrom LEOPARD sindrom Friedreichova ataksija Beckwith-Wiedermannov sindrom Swyerov sindrom</p>
<p><b>OSTALO</b></p>	<p>Pretilost Športsko srce Amiloidoza Feokromocitom <i>Phospholamban promoter</i></p>

Poremećaj stanične arhitekture, intersticijska fibroza, mikrovaskularni infarkti imaju ulogu u nastajanju električne nestabilnosti tj. malignih ventrikularnih aritmija koje su uzrok iznenadnoj srčanoj smrti kod bolesnika s HKM (B. J Maron and M. S Maron 2013).

U oko 80% pacijenata s HKM, pa i u onih s blago izraženom hipertrofijom, prisutna je dijastolička disfunkcija. Strukturne promjene miokarda smanjuju njegovu rastezljivost, a zbog poremećaja na molekularnoj razini postoji i neadekvatna aktivna dijastolička relaksacija. Zato se u tjelesnome naporu javljaju simptomi plućnoga zastoja. Opstrukcija izlaznoga dijela lijeve klijetke nastaje zbog izbočenja bazalnoga dijela interventrikularnoga septuma i pomaka mitralne valvule, najčešće prednjega zalistka, prema izlaznome dijelu lijeve klijetke. Taj se fenomen naziva SAM (eng. *sistolic anterior motion*) te zbog njega može doći do oštećenja mitralne valvule i posljedične mitralne regurgitacije (Planinc 2008; Šarić 2008).

### 3.4. Klinička slika

Bolest se u bolesnika s HKM može očitovati bilo kada, od novorođenačke dobi pa sve do starosti, a klinička slika je vrlo varijabilna. Dio asimptomatskih pripada skupini genotip pozitivni-fenotip negativni. Oni su nositelji određene patogene mutacije, ali nemaju razvijenu kliničku sliku ni ehokardiografski dokaz hipertrofije miokarda, a najčešće su dijagnosticirani jer su upućeni na pregled zbog pozitivne obiteljske anamneze (klinički manifestna HKM, iznenadna srčana smrt). Oni mogu ostati asimptomatski i u odrasloj dobi, no isto tako ako je ta dijagnoza postavljena prije 18. godine postoji mogućnost da se kasnije razvije klinička slika (Gray et al. 2011).

Iznenadna smrt često je prva klinička manifestacija bolesti, a može se javiti bez upozoravajućih simptoma ili znakova. Najčešće je povezana s umjerenom fizičkom aktivnošću ili čak sa stanjima mirovanja kao što je spavanje. Međutim često se javlja i uz intenzivnu tjelesnu aktivnost. HKM je najčešći uzrok iznenadne srčane smrti kod mladih atletičara SAD-a (B. J Maron and M. S Maron 2013).

Ostali simptomi koji su prisutni rezultat su dijastoličke disfunkcije. Zbog zastoja krvi u plućnoj cirkulaciji, nesrazmjera između potreba i opskrbe hipertrofičnoga miokarda kisikom, suženja intramuralnih koronarnih arterija javljaju se zaduha i anginozna bol. Ti se simptomi najprije javljaju u tjelesnome naporu, ali se u uznapredovalim stadijima javljaju i u mirovanju. U pacijenata u kojih postoji opstrukcija izlaznoga dijela lijeve klijetke i to doprinosi nastanku anginozne boli i sinkopa. Sinkopa koja se javlja tijekom ili neposredno nakon fizičkoga napora može nastati zbog aritmija što svakako treba isključiti. U oko 25% slučajeva pacijenata s HKM postoji i disfunkcija autonomnoga živčanoga sustava pa sinkopa može biti i posljedica paradoksalnoga smanjenja krvnoga tlaka (Šarić 2008).



Kao što je na početku ovoga odlomka već rečeno, bolesnici su često asimptomatski i na daljnje se pretrage često upućuju tek nakon auskultacijski nađenoga sistoličkoga šuma koji nastaje zbog suženja izlaznoga trakta lijeve klijetke ili zbog mitralne regurgitacije.

### 3.5. Dijagnoza

Osnovna dijagnostička metoda je ehokardiografija kojom se mjeri debljina septuma i stijenki te ocjenjuje stanje mitralnoga zalistka. Značajno zadebljanje prema AHA smjernicama definirano je kao zadebljanje koje odstupa 2 SD ili više od prosjeka za površinu tijela i dob ( $z\text{-score} \geq 2$ ) (Gersh et al. 2011). Na EKG-u se vidi hipertrofija lijeve klijetke, depresija ST-spojnice i inverzija T-vala (Rožmanić et al. 2003). Rentgenski je srce normalne veličine, rijetko povećano. U oko 50% bolesnika s HKM moguće je otkriti mutaciju koja je uzrok bolesti te je genska analiza definitivna dijagnostička metoda kojom se može isključiti ili potvrditi sumnja na zloćudnu mutaciju (B. J Maron and M. S Maron 2013).

Ukoliko postoji pozitivna obiteljska anamneza potrebno je napraviti tzv. *family screening*. Za sve rođake oboljeloga (kod kojih genskom analizom bolest nije isključena) u dobi od 12. do 21. godine života preporuča se svakih 12 do 18 mjeseci napraviti dvodimenzionalna ehokardiografija i 12-kanalni EKG (ili kardiovaskularni MRI kada nalaz ehokardiografije nije jasan). Kada u obiteljskoj anamnezi postoje podaci o težem obliku bolesti, dijete intenzivno sudjeluje u kompetitivnome sportu ili su primjećeni simptomi koji upućuju na dijagnozu u *screening* je potrebno uključiti i djecu mlađu od 12 godina. Za one starije od 21 godine preporučuju se kontrole svakih 5 godina osim u slučaju da u obiteljskoj anamanezi postoji podatak o malignome tijeku bolesti kada su potrebne češće kontrole (B. J Maron and M. S Maron 2013).

### 3.6. Terapija

Kod genotip pozitivnih-fenotip negativnih, kao i kod ostalih asimptomatskih (kod onih kod kojih nisu nađeni rizici za iznenadnu srčanu smrt) nije potrebna terapija, ali je svakako potrebno dugoročno praćenje djeteta (B. J Maron and M. S Maron 2013).

Kod onih s visokim rizikom od nagle srčane smrti u svrhu primarne odnosno sekundarne prevencije (kod onih koji su već doživjeli srčani arrest, ali su se oporavili) indicirana je ugradnja ICD-a. Čimbenici koji su dokazani kao visoko rizični za iznenadnu srčanu smrt navedeni su u tablici 6. Unatoč učestalim komplikacijama ugradnje ICD-a (u oko 40% djece s ugrađenim ICD-om) kao što su komplikacije tijekom same ugradnje, infekcije, neadekvatna aktivacija uređaja, Maron i sur. su 2013. godine pokazali da je kod 30% njih koji su trpjeli te komplikacije postojala i za život važna

intervencija uređaja kada je to bilo potrebno (Maron et al. 2013). Kako je rizik od iznenadne srčane smrti veći tijekom intenzivne tjelesne aktivnosti, preporučeno je pacijentima s dijagnosticiranom HKM zabraniti bavljenje profesionalnim kompetitivnim sportovima, a rekreativne aktivnosti individualno prilagoditi. Također se preporuča izbjegavati tjelesnu aktivnost u neprimjerenim okolinskim uvjetima niskih ili visokih temperatura zraka i visoke vlažnosti (Gersh et al 2011).

**Tablica 6.** Čimbenici koji dokazano povećavaju rizik od iznenadne srčane smrti u djece, kao i u odraslih (navedeni prema značajnosti); Prema Maron et al. (2013)

1. Masivna hipertrofija lijeve klijetke ( $\geq 30$ mm tj. $z\text{-score} > 6$ )
2. Neobjašnjena sinkopa
3. Pozitivna obiteljska anamneza (iznenadna srčana smrt rođaka u prvome koljenu)
4. Hipotenzivni odgovor na tjelesnu aktivnost
5. <i>Nonsustained</i> ventrikularna tahikardija

Kod onih koji imaju simptome srčanoga zatajenja liječenje započinjemo medikamentnom terapijom. U medikamentnu terapiju spada primjena  $\beta$ -blokatora, antagonista kalcija i antiaritmika. Kod opstruktivnih oblika koji ne reagiraju na konzervativnu terapiju indicirano je operativno liječenje, miotomija ili transkronarna ablacija septuma alkoholom. U nekim slučajevima potrebna je i valvuloplastika mitralnoga zalistka. U terminalnim stadijima srčanoga zatajenja u slučajevima koji ne reagiraju na medikamentnu terapiju i kada su iscrpljene ostale terapijske mogućnosti u obzir dolazi transplantacija srca (B. J Maron and M. S Maron 2013).

### 3.7. Prognoza

Većina bolesnika s HKM nema značajno smanjeno očekivano trajanje života niti su značajnije onesposobljeni (B.J Maron and M. S Maron 2013). Godišnja mortalitetna stopa u djece s HKM iznosi oko 1%, a do smrti može doći zbog progresivnoga srčanoga zatajenja ili smrt može nastupiti iznenadno (Decker et al. 2009).

Istraživanja su pokazala da dijagnoza HKM u dojenačkoj dobi ukazuje na lošiju prognozu koja je u toj dobi najčešće povezana sa zastojskom srčanom insuficijencijom (Colan et al. 2007, Nugent et al. 2003). Povećana smrtnost je osim u dojenačkoj dobi primjećena i u adolescenciji, što je vjerojatno posljedica češće iznenadne srčane smrti nakon desete godine života (Rožmanić et al. 2003; Collan et al. 2007).

Decker i sur. su u svome istraživanju pokazali da su ekstremna hipertrofija lijeve klijetke (*z-score* >6) i neadekvatan odgovor arterijskoga tlaka (hipotenzija ili tek neznatno povišenje) na tjelesnu aktivnost bili u korelaciji s povećanom smrtnosti zbog progresivnoga srčanoga zatajenja (Decker et al. 2009). Ostali rizični čimbenici koji negativno utječu na prognozu jesu niska tjelesna masa, simptomi zastojne srčane insuficijencije i smanjena ejekcijska frakcija (Weintraub and Semsarian 2013).

HKM je najčešći uzrok iznenadne srčane smrti u djece i mlađih od 35 godina (Maron et al. 2013; Brothers et al. 2014). Iznenadna srčana smrt najčešće nastaje uslijed ozbiljne opstrukcije lijeve klijetke, ishemije miokarda, ventrikularnih tahiaritmija (VT/VF) ili kombinacije tih čimbenika (Beamish and McMahon 2005). Zbog poremećaja na staničnoj razini ne smijemo zaboraviti da i kod genotip pozitivnih-fenotip negativnih postoji veći rizik od iznenadne srčane smrti (Gray et al 2011). Radi mogućnosti prevencije iznenadne srčane smrti ugradnjom ICD-a važno je što ranije prepoznati djecu s povećanim rizikom za iznenadnu srčanu smrt.

## 4. RESTRIKCIJSKA KARDIOMIOPATIJA

### 4.1. Definicija i epidemiologija

Restriksijske kardiomiopatije (RKM, eng. *Restrictive cardiomyopathy*, RCM) se očituju smanjenim punjenjem i ograničenim dijastoličkim volumenom jedne ili objiju klijetki, proširenjem oba atrija te normalnom (ili približno normalnom) sistoličkom funkcijom i debljinom srčanih stijenki (Malčić 2003). U sekundarnim oblicima RKM, zbog infiltracije različitim materijalima, nalazimo i zadebljanje stijenki klijetki (Planinc 2008). RKM čine oko 3% i najrjeđe su od svih primarnih kardiomiopatija u djece (Nugent et al. 2003; Lipshultz et al. 2003).

### 4.2. Etiopatogeneza

RKM mogu biti idiopatske, obiteljske ili se javljati u sklopu sistemskih bolesti. Klasifikacija RKM prikazana je na tablici 7. Obiteljski oblik bolesti se najčešće prenosi AD, puno rjeđe AR (hemokromatza, neke glikogenoze) ili X-vezano (Anderson- Fabryjeva bolest) (Elliott et al. 2008). Poznato je da mutacije gena za proteine sarkomere srčanoga mišića uzrokuju neke oblike RKM. Važno je napomenuti da iste mutacije mogu biti odgovorne za različite fenotipe čak i u istoj obitelji. Kod djece s dijagnozom RKM primjećeno je da uz tipična obilježja RKM često imaju i obilježja drugih, a najčešće HKM. Prema izvješću registra Sjeverne Amerike za kardiomiopatije u djece, oko 80% slučajeva izoliranih RKM je idiopatsko. Metaboličke bolesti ili obiteljski oblik u podlozi značajno su češći u slučajevima miješanoga fenotipa. RKM se veže uz mutacije gena za troponin I i T, teški lanac  $\beta$ -miozina,  $\alpha$ -srčani aktin, dezmin (Webber et al 2012). Obiteljski oblici RKM navedeni su u tablici 8.

Restriktivna fiziologija lijeve klijetke može biti uzrokovana i patologijom endokarda (fibroza, fibroelastoza, tromboza), a te se bolesti s obzirom na postojanje eozinofilije dijele na hipereozinofilne sindrome i na endomiokardijalnu fibrozu. Takvi oblici nastaju zbog infestacije parazitima, lijekova, upalnih ili nutritivnih čimbenika. Endomiokardna fibroza endemična je u nekim populacijama, s prevalencijom većom od 20%. Treba je razlikovati od fibroelastoze endokarda koja se karakteristično javlja u ranome djetinjstvu zbog proliferacije fibroznoga i elastičnoga tkiva, a veže se uz prethodnu virusnu infekciju (Elliott et al. 2008).

RKM hemodinamski slični na konstriktivni perikarditis, samo što je simptomatologija RKM uvjetovana slabom rastegljivošću miokarda (Rožmanić et al. 2003). Karakterističan nalaz u pacijenta s RKM je povećan tlak punjenja lijeve klijetke uz istodobno (približno) normalnu sistoličku funkciju (Hayashi et al. 2007). Zbog smanjene rastezljivosti miokarda ograničeno je dijastoličko punjenje, a poremećaj

dijastoličkoga punjenja rezultira progresivnim povećanjem plućne vaskularne rezistencije i na kraju srčanim zatajenjem (Bograd et al. 2008).

**Tablica 7.** Klasifikacija restriktivskih kardiomiopatija;  
Modificirano prema Planinc (2008) Interna medicina, str. 541

<b>Zahvaćenost miokarda</b>
1. <u>Neinfiltracijske kardiomiopatije:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• primarna (nasljedna, nenasljedna)</li><li>• sklerodermija</li></ul>
2. <u>Infiltracijske i granulomatozne kardiomiopatije:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• amiloidoza</li><li>• sarkoidoza</li><li>• Gaucherova bolest</li></ul>
3. <u>Bolesti odlaganja:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• hemokromatoza</li><li>• Fabrijeva bolest</li><li>• glikogenoza tip II (<i>morbus Pompe</i>)</li></ul>
<b>Zahvaćenost endomiokarda</b>
1. <u>Obliteracijske</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• endomiokardna fibroza</li><li>• hipereozinofilni sindrom (Loefflerov sindrom)</li></ul>
2. <u>Neobliteracijske</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• karcinoid</li><li>• maligna infiltracija</li><li>• ijetrogene (zračenje, lijekovi)</li></ul>

**Tablica 8.** Obiteljski oblici restriktivnih kardiomiopatija;  
Modificirano prema Elliott et al.(2008)

Obiteljski oblik RKM, nepoznati gen
Mutacije gena za proteine sarkomere <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troponin I (RKM +/- HKM)</li> <li>• Esencijalni laki lanac miozina</li> </ul>
Obiteljska amiloidoza <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transtiretin (RKM + neuropatija)</li> <li>• Apolipoprotein (RKM + nefropatija)</li> </ul>
Dezminopatija
<i>Pseuxanthoma elasticum</i>
Hemokromatoza
Anderson-Fabryjeva bolest
Glikogenoze

### 4.3. Klinička slika

Klinička slika ovisi o stupnju poremećene rastezljivosti miokarda kao i o etiologiji bolesti (Rožmanić et al. 2003). Neki su pacijenti, češće djeca starija od godine dana, asimptomatska u trenutku dijagnoze. Iako se ne čine bolesnima kod njih postoji rizik od iznenadne srčane smrti (Webber et al. 2012). U oko 50% slučajeva RKM se prezentira dispnejom u naporu i ostalim simptomima zastojne srčane insuficijencije (Nugent et al 2003). U statusu može biti prisutan sistolički šum mitralne regurgitacije, hepatomegalija ili splenomegalija (Malčić et al. 2002).

### 4.4. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja biopsijom endomiokarda desne ili/i lijeve klijetke i analizom uzorka biopsije prema Dallaskim kriterijima. Većina poznatih uzroka (navedeno u tablici) može se isključiti nakon nalaza biopsije, a ukoliko se ne utvrdi niti jedan od navedenih, a dijete ima visok postotak fibroznoga tkiva, smatra se da je posrijedi endomiokardna fibroza. Ukoliko nije riječ o malome djetetu koje ima od novorođenačke, odnosno još fetalne dobi RKM (često nozološki pogrešno nazvanu fibroelastozom), moguća pojava RKM s dijagnozom endomiokardna fibroza, vjerojatno je posljedica preboljelog miokarditisa. S razvojem suvremene tehnologije, postoje i načini za molekularno-genetičku analizu djece s RKM.

Ehokardiografski se nalazi hipokinezija, proširenje oba atrija, a ponekad i zadebljan septum te stražnji zid lijeve klijetke uz redukciju šupljine klijetke (Rožmanić et al. 2003). U EKG-u se nalaze izrazito visoko voltažni i uski QRS-kompleksi. Često se zbog proširenja oba atrija u prekordijalnim odvodima nalaze bifazični P-valovi. Karakteristično za RKM je i kosa elevacija ST-T segmenta i bifazični T-valovi koji su odraz poremećaja repolarizacije miokarda (Hayashi et al. 2007).

Konstriksijski perikarditis od RKM možemo razlikovati prema određenim karakteristikama navedenim u tablici 9.

**Tablica 9.** Razlikovanje konstriksijskog perikarditisa i RKM; Modificirano prema Hancock (2001)

	KONSTRIKCIJSKI PERIKARDITIS	RESTRIKCIJSKA KARDIOMIOPATIJA
Povijest bolesti	Preboljeli perikarditis, kardiološka operacija, trauma, radioterapija, bolesti vezivnog tkiva	Rijetko
Auskultacijski nalaz	Rani dijastolički S3, vioko frekventni <i>pericardial knock</i> , nema S4	Kasni S3, niskofrekventni, <i>triple rhythm</i> , S4 može biti prisutan
Mitralna ili trikuspidalna regurgitacija	Rijetko	Često
EKG	P-valovi odražavaju poremećaj provođenja kroz atrij; poremećaji atriventrikularnoga i interventrikularnoga provođenja rijetki	P-valovi odražavaju hipertrofiju/volumno preopterećenje lijevoga ili desnoga atrija
Rentgenogram	Perikardijalne kalcifikacije u 20-30% slučajeva	Perikardijalne kalcifikacije rijetko
Povećanje atrija	Blago ili umjereno	Izraženo
Respiratorne varijacije brzine protoka kroz mitralno i trikuspidalno ušće	Većinom veće od 25%	Većinom manje od 15%
Paradoksalni puls	Često	Rijetko
MR/CT	Perikard zadebljan	Perikard zadebljan rijetko
Endomiokardna biopsija	Normalan nalaz	Abnormalan nalaz

#### 4.5. Terapija i prognoza

Terapijski se postupci svode na prevenciju i potpurnu terapiju srčanoga zatajenja. U medikamentnoj terapiji postoje male mogućnosti pozitivnoga utjecaja, ali čini se da je utjecaj na čimbenike preopterećenja važniji nego inotropna potpora ili utjecaj na čimbenike zaopterećenja. Problem je što su pacijenti s RKM često rezistentni na medikamentnu terapiju te je zbog toga kod mnogih transplantacija srca terapija izbora. S obzirom na progresivni porast rezistencije plućne vaskulature u bolesnika s RKM, rana mogućnost transplantacije srca prevenirala bi kasniju potrebu za transplantacijom pluća i srca koja nosi značajno veći morbiditet i mortalitet. Problem predstavljaju nedovoljno dobro definirani rizični čimbenici za brz i nepovoljan tijek bolesti i posljedična nemogućnost ranoga i adekvatnoga izbora onih koji bi trebali biti kandidati za transplantaciju (Bograd et al. 2008). Dodatna je poteškoća u odlučivanju za transplantaciju srca nepoznanica koliko dugo dijete trpi zbog RKM i ima li promjena na plućnim arteriolama ili je li visok tlak u plućima posljedica terminalne restrikcije u lijevoj klijetki (end-dijastolički tlak iznad 22 mmHg). K tome, reaktivnost na plućne vazodilatatore nije interpretabilna. Zato je precizno izračunavanje plućne vaskularne rezistencije od presudnoga značenja za ispravnu odluku o transplantaciji srca.

U usporedbi s ostalim oblicima kardiomiopatija u djece, izolirani oblici RKM imaju najlošiju prognozu. Prema podacima registra Sjeverne Amerike za kardiomiopatije u djece preživljenje 5 godina od dijagnoze je 71%. Preživljenje bez transplantacije 5 godina od dijagnoze značajno je niže i iznosi 22% (Webber et al 2012). RKM je progresivna bolest, a brz i nepovoljan tijek bolesti primjećen je ponajprije u dojenačkoj dobi. Što je početak bolesti raniji to je prognoza lošija (Hayashi et al. 2007). Smanjena izbačajna frakcija i simptomatsko srčano zatajenje u trenutku dijagnoze također su prepoznati kao nepovoljni prognostički čimbenici (Webber et al. 2012).



## 5. OSOBITI OBLICI KARDIOMIOPATIJA U DJECE

### 5.1 ARITMOGENA KARDIOMIOPATIJA /DISPLAZIJA DESNE KLIJETKE

#### 5.1.1. Definicija i epidemiologija

ARVC/D (eng. *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*) je monogenska nasljedna bolest srčanoga mišića karakterizirana progresivnim vezivno-masnim pretvaranjem miokarda desne klijetke i njezinom posljedičnom disfunkcijom. Tipično te strukturne promjene zahvaćaju područje koje se naziva „trokut displazije“ (eng. *triangle of dysplasia*), a proteže se između stražnjega kuspisa trikuspidalne valvule, apeksa i infundibuluma desne klijetke. Morfološke i funkcionalne abnormalnosti mogu osim desne zahvatiti i lijevu klijetku. U mlađih bolesnika i adolescenata, čak ako su asimptomatski i bez vidljivih strukturnih promjena, moguća je nagla srčana smrt (uzrokovana ventrikularnim aritmijama) što je još jedna karakteristika bolesti. Tijek bolesti vodi u srčano zatajenje (Elliott et al. 2008).

ARVC/D se u pravilu klinički očituje nakon puberteta, najčešće od 20. do 40. godine života, ali se može javiti u bilo kojoj pa i u ranoj dječjoj dobi. Procjenjena je prevalencija od 1 na 1000 do 5000, a povećana incidencija bolesti bilježi se na području oko Venecije u Italiji. Kod muških je bolest skoro 3 puta češća. ARVC/D je uzrok 10 do 15% iznenadnih srčanih smrti u osoba mlađih od 35 godina u Europi (Sadjadih et al. 2014; Bourke and O' Neill 2003).

#### 5.1.2. Etiopatogeneza

Srčani mišić građen je kao funkcionalni sincicij što omogućuje simultane kontrakcije svih njegovih dijelova. Stanice koje grade srčani mišić međusobno su povezane prijelaznim pločama (eng. *intercalated discs*). Adherentni spojevi i dezmosomi, složene proteinske jedinice koje se nalaze u prijelaznim pločama, mehanički povezuju mišićne stanice i sprječavaju njihovo razdvajanje tijekom kontrakcija, dok tijesni spojevi (eng. *gap junctions*) stalnim protokom iona među stanicama omogućuju električnu povezanost stanica.

ARVC/D je bolest koja nastaje zbog poremećaja u međustaničnim spojevima koji su uzrokovani defektnim dezmosomima. U 30 – 50% slučajeva to je obiteljska monogeni nasljedna bolest. Većinom se nasljeđuje AD uz nepotpunu penetrantnost (oko 30%) i varijabilnu ekspresivnost (Marcus et al. 2010; Asimaki et al. 2007). Autosomno recesivni (AR) oblici ARVC/D, Naxos i Carvajal sindrom uzrokovani su mutacijama gena za plakoglobin odnosno desmoplakin, a očituju se osim srčanom i kožnom patologijom (Elliott et al. 2008). Dosad je nađeno 7 gena koji se povezuju uz

ARVC/D, a kodiraju za dijelove dezmosoma. To su geni za plakoglobin, desmoplakin, plakofilin-2, dezmoglein-2, dezmokolin-2, TGF- $\beta$ 3, i TMEM 43. S ARVC se također povezuju mutacije gena za Ryanodine receptor (Marcus et al. 2010.). Obiteljski oblici ARVC/D navedeni su u tablici 10. U oko 25% uzoraka u bioptatu miokarda su nađene upalne stanice što može upućivati na ulogu infekcije i imunskih mehanizama u razvoju bolesti (Mc Kenna et al. 1994).

**Tablica 10.** Obiteljski oblici ARVC/D; Modificirano prema Elliott et al. (2008)

Obiteljski oblik, nepoznati gen
Mutacije gena za proteine prijelaznih ploča <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plakoglobin</li> <li>• Desmoplakin</li> <li>• Plakofilin 2</li> <li>• Dezmoglein 2</li> <li>• Dezmokolin 2</li> </ul>
Mutacije gena za TGF- $\beta$ 3
Lamin A/C
SCN5A

Prije navedene mutacije uzrokuju defekte sastavnih dijelova dezmosoma koji mogu, pogotovo uslijed povećanoga mehaničkoga stresa, narušiti mehanički integriteta tkiva, kako u srčanome mišiću tako i u ostalim tkivima gdje dezmosomi imaju važnu ulogu npr. u koži. U takvim okolnostima dolazi do smrti miokardnih stanica, progresivnoga gubitka miokarda i njegovoga nadomještanja vezivno-masnim tkivom. Masna komponenta može i ne mora biti zastupljena, a to ovisi o stadiju bolesti ili pak o određenim vrstama mutacija (Protonotarios and Tsatsopoulou 2006).

Proces najprije zahvaća epikard pa miokard i na kraju endokard, a interventrikularni septum nije zahvaćen. Defekti proteina sastavnica kanalnih, tijesnih spojeva dovode do poremećaja u električnoj provodljivosti što uzrokuje električnu nestabilnost i ventrikularne aritmije odnosno iznenadnu srčanu smrt. Bolest progresivno napreduje prema srčanome zatajenju i slici DKM (Bourke and o' Neill 2003; Marcus et al. 2010).

### 5.1.3. Klinička slika

Bolesnici mogu biti dugo asimptomatski, a prvi znak bolesti u njih može biti iznenadna srčana smrt. U retrospektivnome istraživanju, provedenome u Danskoj na 16 pacijenata koji su doživjeli iznenadnu srčanu smrt u podlozi koje je bila ARVC/D, pokazano je postojanje premonitornih simptoma u polovice njih. Dijagnoza ARVC/D treba biti razmotrena posebice kod osoba mlađih od 35 godina koji se žale na srčanu simptomatologiju tijekom napora (palpitacije, dispneja, sinkopa, umor, bolovi u prsima). Iznenadna srčana smrt češće se povezuje uz stanja povećanoga tjelesnoga napora, ali može uslijediti i u mirovanju, uobičajenim tjelesnim aktivnostima ili u snu (Sadjadih et al. 2014). Nakon različito duge asimptomatske faze bolesti slijedi faza simptomatskih aritmija u kojoj se često javljaju palpitacije, presinkope, sinkope, stenokardija. Tada se već, različitim slikovnim metodama mogu vidjeti strukturne abnormalnosti miokarda. U kasnijim stadijima bolesti razvijaju se simptomi i znakovi biventrikulskoga srčanoga zatajenja, uz koje mogu ili ne moraju postojati ventrikulske aritmije (Bourke and o' Neill 2003; Marcus et al. 2010).

### 5.1.4. Dijagnoza

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze ARVC/D je karakterističan histopatološki nalaz zamjene miokarda desne klijetke vezivno-masnim tkivom. Rezultati endomiokardne biopsije mogu biti lažno negativni te se tom pretragom kod nekih bolesnika ne uspije dokazati bolest. Dodatne pretrage važne za postavljanje dijagnoze jesu EKG, ehokardiografija, angiografija, MRI, radionuklidna scintigrafija, a u obzir svakako treba uzeti i obiteljsku anamnezu. Karakteristike EKG nalaza jesu inverzija T- valova (V1- V4), Epsilon valovi, VES (Bourke and o' Neill 2003). U nalazu MRI nalaze se tipične morfološke abnormalnosti, aneurizme i infiltracija miokarda mastima. Radna skupina ESC-a 1994. godine postavila je velike i male kliničke kriterije za dijagnozu ARVC/D navedene u tablici 11. Da bi se postavila dijagnoza ARVC moraju biti zadovoljena dva velika kriterija ili jedan veliki i dva mala ili četiri mala kriterija (Mc Kenna et al. 1994).

Zbog nepotpune penetrantnosti i varijabilne ekspresivnosti bolesti koja nosi rizik iznenadne srčane smrti preporučuje se ehokardiografski *screening* među članovima obitelji (s naglaskom na one mlađe od 35 godina).

### 5.1.5. Terapija i prognoza

Cilj terapije je prepoznati visoko rizične i kod njih ugradnjom ICD-a prevenirati iznenadnu srčanu smrt. U terapiji aritmija se koriste antiaritmici (sotalol, verapamil, amiodaron), a za one rezistentne na medikamentno liječenje terapija je radiofrekventna ablacija. U uznapredovalim

stadijima bolesti potrebna je i potporna terapija srčanoga zatajenja. U slučajevima teškoga biventrikulskoga zatajenja i rekurentnih ventrikularnih aritmija u obzir dolazi transplantacija srca. Mlađa životna dob u trenutku dijagnoze, obiteljska anamneza iznenadne srčane smrti, preživjeli srčani arrest, zahvaćenost i lijeve klijetke, prethodne sinkope i ventrikulske aritmije rizični su čimbenici za iznenadnu srčanu smrt te se kod njih preporuča ugradnja ICD-a (Bourke and O' Neill 2003).

**Tablica 11.** Kriteriji za dijagnozu ARVC/D; Modificirano prema Mc Kenna et al. (1994)

	<b>VELIKI KRITERIJI</b>	<b>MALI KRITERIJI</b>
Globalna i/ili regionalna disfunkcija i strukturalno oštećenje	Značajno smanjenje ejekeijske frakcije desne uz očuvanu funkciju lijeve klijetke/ aneurizma ili ozbiljna segmentalna dilatacija desne klijetke	Blaga globalna ili segmentalna dilatacija desne klijetke/ regionalna hipokinezija desne klijetke
Patološki nalaz endomiokardijalnoga bioptata	Zamjena miokarda vezivno-masnim tkivom	
Poremećaji repolarizacije		Inverzija T-vala u V1,2
Poremećaji depolarizacije	Epsilon val u V1,2	Kasni potencijali
Aritmije		Blok lijeve grane, VES>1000/24 h
Obiteljska anamneza	Obiteljska bolest potvrđena nalazom na obdukciji ili operaciji	Obiteljska anamneza rane iznanadne smrti (<35 godina)/ samo klinička dijagnoza

## 5.2. NAXOS SINDROM

### 5.2.1. Definicija i epidemiologija

Naxos sindrom je autosomno recesivni, nasljedni kardiokutani sindrom karakteriziran aritmogenom kardiomiopatijom desne klijetke, palmoplantarnom hiperkeratozom i čupavom, kovrčavom, najčešće svijetlom, tankom, i lomljivom kosom tzv. *woolly hair* (kosa poput ovčje vune) (Meera et al. 2010; Protonotarios and Tsatsopoulou 2006). Bolest su prvi puta opisali Protonotarius i

sur. 1986. godine u obiteljima podrijetlom iz grčkoga otočja Naxos. Osim na tome području, bolest je nađena i na području drugih grčkih otoka, Turske, Izraela i Saudijske Arabije. Prevalencija bolesti na području navedenih grčkih otoka je oko 1 na 1000 (Protonotarios and Tsatsopoulou 2006).

### **5.2.2. Etiopatogeneza**

Naxos sindrom je zapravo recesivna varijanta ARVC/D uzrokovana mutacijom gena za plakoglobin (JUP) (Williams et al. 2011). Delecija 2 para baza u JUP genu (Pk2157del2TG) nađena je u obiteljima iz Grčke i Turske. Heterozigoti imaju normalan fenotip, iako i kod njih mogu postojati karakteristične promjene u EKG-u ili samo *woolly hair* (Protonotarios and Tsatsopoulou 2006).

Plakoglobin je intracelularni protein koji zajedno s dezmosoplakinom učvršćuje dezmosome za intermedijarne filamente citoskeleta. Plakoglobin još ima ulogu u signalnim putovima i sudjeluje u mehanizmu apoptoze. Dezmosomi su osobito obilni u epidermisu i srčanome mišiću gdje je otpornost tkiva na mehanički stres nužna za optimalno funkcioniranje. Zbog defekata tih proteina dezmosoma dolazi do smrti miokardnih stanica, progresivnoga gubitka tkiva miokarda i njegovoga nadomještanja vezivno-masnim tkivom, a promjene u kanalnim, tijesnim spojevima podloga su za nastanak električne nestabilnosti miokarda i iznenadne srčane smrti (Protonotarios and Tsatsopoulou 2006).

### **5.2.3. Klinička slika**

*Woolly hair* je prisutna od rođenja, a palmoplantarna hiperkeratoza (na mjestima pojačanoga pritiska) se razvija tijekom prve godine života kada dijete počne hodati, više koristiti ruke i noge. Kardiomiopatija najčešće postaje klinički manifestna u adolescenciji, s penetrantnošću od 100%. Sinkopa je često prvi simptom bolesti. Posljedično postojanoj ventrikularnoj tahikardiji konfiguracije bloka lijeve grane mogu se javljati i palpitacije. Prva manifestacija bolesti može biti i iznenadna srčana smrt. Jedna trećina pacijenata postane simptomatska prije 30. godine života (Protonotarios and Tsatsopoulou 2006). Simptomi zatajenja desnoga srca javljaju se u terminalnim stadijima bolesti zbog disfunkcije desne ili obje klijetke (Prompona et al. 2007).

### **5.2.4. Dijagnoza**

Znakovi poremećaja repolarizacije ili depolarizacije na EKG-u jesu obrnuti T-valovi i široki QRS-kompleksi (prekordijalni odvodi V1-V3), epsilon valovi, potpuni/nepotpuni blok desne grane, niska voltaža i izravnani T-valovi u lijevim prekordijalnim odvodima (Prompona et al. 2007). Karakteristične strukturne promjene na dvodimenzijskoj ehokardiografiji i MRI nalaz upućuju na dijagnozu ARVC/D, koju potvrđuje karakterističan nalaz biopтата miokarda karakteriziran vezivno-

masnom zamjenom miokarda (Protonotarios and Tsatsopoulou 2006). Nalaz rescecivne mutacije gena za plakoglobin definitivno potvrđuje dijagnozu.

### **5.2.5. Terapija i prognoza**

Primarni cilj terapije je prevencija iznenadne srčane smrti ugradnjom ICD-a kod viskokorizičnih. Sotalol, amiodaron i  $\beta$ -blokatori koriste se za prevenciju ponavljajućih epizoda postojane VT. Diuretici i ACEI se koriste u liječenju srčane insuficijencije, a u terminalnim stadijima srčane insuficijencije u obzir dolazi transplantacija srca (Meera et al 2010). Naxos sindrom zbog progresivne srčane bolesti ima lošu prognozu posebice kod mlađih bolesnika. Tijekom 10-godišnjeg praćenja pacijenata, više od 50% njih razvije progresivnu srčanu bolest koja zahvaća desnu ili obje klijetke. Godišnja smrtnost oboljelih iznosi oko 3%, dok je godišnji rizik od iznenadne srčane smrti 2,3%. Čimbenici rizika za iznenadnu srčanu smrt jesu sinkopa u povijesti bolesti, pojava srčanih simptoma, progresivna bolest desnoga srca prije 35. godine života te zahvaćenost lijeve klijetke (Protonotarios and Tsatsopoulou 2006).

## **5.3. CARVAJALOV SINDROM**

### **5.3.1. Definicija i epidemiologija**

Carvajalov sindrom je autosomno recesivni sindrom karakteriziran dilatacijskom kardiomiopatijom, palmoplantarnom hiperkeratozom i *woolly hair* (Aytemir et al 2011). Od Naxos sindroma koji se prezentira tipičnim ARVC/D fenotipom razlikuje se po predominantnoj zahvaćenosti lijeve klijetke i ranijoj kliničkoj manifestaciji (Williams et al. 2011.). Sindrom je nazvan prema dr. L. Carvajal-Huerti koji je 1998. godine prvi opisao karakterističan prije navedeni trijas (Carvajal-Huerta 1998). Slučajevi Carvajalovoga sindroma nađeni su na području Ekvadora, Indije, Mediterana (Protonotarios and Tsatsopoulou 2006; Ortac et al. 2011).

### **5.3.2. Prikaz pacijenta 2**

Dječak u dobi od 4 godine imao je tipičan trijas simptoma: dilatacijsku kardiomiopatiju, kovrčavu, tanku, svijetlu kosu poput ovčje vune (*woolly hair*) i palmoplantarnu hiperkeratozu. Kod majke je također dijagnosticirana dilatacijska kardiomiopatija koja se očituje karakterističnim nalazima kako slijedi: ehokardiografski smanjena ejekcijska frakcija (EF 37%), elektrokardiografski frontalna mikrovoltaza i plitki negativni T-valovi, a rentgenski proširena srčana sjena. Prema drugim anamnestičkim podacima navodno nije bilo srčanih bolesti u obitelji.

Nakon pojave prvih kliničkih simptoma (zamaranje, povremeno otežano disanje, zaostajanje u igri), prvi ehokardiografski nalaz pokazao je u cijelosti povećano, dilatirano, hipotono srce izrazito slabe kontraktilnosti. Stražnji zid lijeve klijetke izrazito je hipokontraktan, interventrikulski septum nešto mobilniji. Morfoloških promjena u smislu prirodene srčane greške nema. Ejekcijska frakcija (EF) bila je 15%, FS (*fractional shortening*) 7%, IVSd 6,8 mm, LVIDs 52 mm, LVIDd 65 mm. Atrioventrikularne valvule bile su normalnoga izgleda ali smanjene pokretljivosti uz blagu regurgitaciju i mitralne i trikuspidalne valvule. Pulmonalna arterija imala je normalan izgled i protok uz minimalnu insuficijenciju pulmonalne valvule. Aorta s trikuspidalnom aortnom valvulom i aortni luk bili su normalnoga izgleda. Postojao je i perikardijalni izljev do 5 mm, ali bez hemodinamskoga značaja.

U sklopu obrade učinjena je serološka obrada na kardiotropne viruse (influenca A i B, EBV, CMV, HIV, Coxsackie virusi). U parnim serumima utvrđen je (IgA) IgM i IgG pozitivitet na Coxsackie viruse. U acidobaznom statusu nađene su granično snižene vrijednosti parcijalnoga tlaka kisika. Nađene su povišene vrijednosti troponina i povišene vrijednosti D-dimera, blagi poremećaji u koagulogramu i granično povišenje jetrenih enzima. Razina pro-BNP bila je ekstremno povišena (4167 pg/ml). Liječen je ACE inhibitorima uz diuretike (furosemid, spironolakton) na što dolazi do poboljšanja i porasta kontraktilnosti lijeve klijetke na EF 30%.

Genskom analizom DSP NM004415.2 nađena je tipična mutacija za Carvajal sindrom poznata otprije (Non sense mutation: c.3791G>T, p.Glu1265x na egzonu 23) i jedna nova mutacija koja dosada nije nađena u bazi DSP gena (Desmoplakin gen) i koja glasi: Variant p.Asp297His, c.889G>C na egzonu 7. Pacijent je zbog teške dilatacijske kardiomiopatije predložen za transplantaciju srca, ali je u 6. godini života umro na ECMO uređaju čekajući srce.

### **5.3.3. Etiopatogeneza**

Carvajalov sindrom, varijanta Naxos sindroma, uzrokovan je mutacijom u genu za dezmozoplakin (DSP), a prenosi se autosomno recesivno. Dezmozoplakin je većinska proteinska komponenta međustaničnih spojeva, dezmosoma. To je intarcelularni protein koji kao i plakoglobin veže adhezivne molekule dezmosoma za intermedijarne filamente citoskeleta. Dezmozoplakin se sastoji od N-kraja s plakoglobin/plakofilin vežućom domenom, centralne dimerizirane domene smotane u zavojnicu i C- kraja vežuće domene za intermedijarni filament. Dominantna izoforma u srčanome tkivu je DSP-1 (postoji i DSP-2). Istraživanja su pokazala da mutacije koje pogađaju C-kraj DSP-1 predisponiraju kardiomiopatijama (Williams et al. 2011). Abnormalnosti u međustaničnim spojevima rezultiraju narušenim integritetom tkiva i tako uzrokuju hiperkeratozu, tipičan izgled kose i vezivno nadomještanje miokarda uz kontraktilnu disfunkciju srca i aritmije. Neke mutacije gena za

dezmoplakin uzrokuju izolirane kožne bolesti (strijatalna palmoplantarna keratoderma, fragilna koža/*woolly hair* sindrom, letalna akantolitička bulozna epidermoliza) (Aytemir et al. 2011).

Dosad je opisano nekoliko mutacija gena za dezmoplakin odgovornih za specifični fenotip u Carvajalovu sindromu, uz više od 700 varijanti genetskih mutacija navedenih u ARVC/D bazi podataka ([www.arvcdatabase.info/](http://www.arvcdatabase.info/)) (Krishnamurthy et al. 2011). Homozigotna delecija c.7901delG (p.K2542fsX2559) skraćuje DSP na C-kraju i pogađa obje izoforme. Homozigotna *nonsense* mutacija p.R1267X u DSP-1 specifičnoj regiji egzona 23 rezultira skraćenjem DSP-1. Sličan fenotip mogu uzrokovati i heterozigotne mutacije, kao što je *frameshift* mutacija G173fsX1742 koja pogađa DSP-1 regiju egzona 23 (Williams et al. 2011) ili insercija 30 parova baza u egzonu 14 (Norgett et al. 2006). Williams i sur. su 2011. opisali novu recesivnu deleciju c.5208\_5209delAG u egzonu 24 koja rezultira oblikom Carvajalova sindroma s ozbiljnom biventrikularnom kardiomiopatijom s karakteristikama *non-compaction* kardiomiopatije uz što postoje i abnormalnosti kože i kose. Mutirane izoforme dezmoplakina mogu i dalje biti dio dezmosoma, ali je on nefunkcionalan i integritet tkiva s takvim defektnim dezmoplakinom je narušen što uzrokuje ranu pojavu srčanoga zatajenja u zahvaćenih pojedinaca (Williams et al. 2011).

Posebnost u histopatološkome nalazu miokarda u Carvajalovu sindromu, za razliku od nalaza u ARVC/D i Naxos sindromu je nadomještanje miokarda samo vezivnim tkivom uz nedostatak masne komponente (Protonotarios and Tsatsopoulou 2006).

#### **5.3.4. Klinička slika**

Kao i u Naxos sindromu od rođenja postoji karakteristična kovrčava, tanka, lomljiva kosa (*woolly hair*), a tijekom prve godine života razvijaju se i kožni poremećaji. Neki od simptoma koji se javljaju zbog aritmija ili zastoje srčane insuficijencije jesu palpitacije, stenokardija, umor, sinkope, dispneja i periferni edemi. Iznenađna srčana smrt također je moguća (Protonotarios and Tsatsopoulou 2006).

#### **5.3.5. Dijagnoza**

U EKG-u se nalazi inverzija T valova i niska voltaža u prekordijalnim odvodima. MRI pokazuje dilataciju i hipokineziju klijetki, smanjenu ejijsku frakciju i regije fibroze bez infiltracije mastima što može biti korisno za razlikovanje Carvajalova od Naxos sindroma (Prompona et al. 2007). Diferencijalna dijagnoza uključuje kardiofaciokutanu (eng. *Cardiofaciocutaneous syndrome, CFC*) i Costello sindrom. CFC sindrom karakteriziran je specifičnim izgledom lica, rijetkom kovrčavom kosom, kožnim poremećajima (ihtioza), abnormalnostima srca (pulmonalna stenoza) i stopala te



zakašnjelim rastom i razvojem. Costello sindrom karakteriziraju mentalna retardacija, hiperfleksibilnost zglobova, hipertrofična kardiomiopatija i karakteristične crte lica (Krishnamurthy et al. 2011).

### **5.3.6. Terapija i prognoza**

Prognoza u pacijenata s Carvajalovim sindromom je loša. Lijeve klijetka bude zahvaćena tijekom drugoga desetljeća života u 90% pacijenata. Više od polovice njih razvije srčano zatajenje tijekom adolescencije od kojega mnogi i umiru (Aytemir et al. 2011.). U pravilu je terapija Carvajalova sindroma jednaka kao i kod Naxos sindroma odnosno ARVC/D, s naglaskom na prevenciju iznenadne srčane smrti i pravodobnim odabirom bolesnika za transplantaciju ukoliko je to neizbježno.

Kako bi se moglo adekvatno i na vrijeme terapijski intervenirati, kada je kod djeteta prisutna palmoplantarna hiperkeratoza u kombinaciji s tipičnim izgledom kose (*woolly hair*), svakako treba isključiti postojanje srčane bolesti, pogotovo ako je bolesnik podrijetlom s mediteranske, arapske ili ekvadorske regije (Meera et al. 2010; Ortac et al. 2011). Identifikacija genetskih mutacija u podlozi korisna je radi mogućnosti ranoga pronalaženja zahvaćenih članova obitelji oboljeloga, prenatalne dijagnoze i radi boljšega razumijevanja patofiziologije bolesti (Williams et al. 2011).

## **5.4. NON-COMPACTION KARDIOMIOPATIJA**

### **5.4.1. Definicija i epidemiologija**

LVNC (eng. *Left Ventricular Non-Compaction*) pripada skupini neklasificiranih kardiomiopatija koje su karakterizirane prominentnim trabekulacijama lijeve klijetke i dubokim reesusima između njih. Miokard je često zadebljan, s tankim i kompaktnim epikardom te zadebljanim rahlim endokardom. Kod nekih pacijenata prisutna je i dilatacija te sistolička disfunkcija lijeve klijetke (Elliott et al. 2008). U polovice slučajeva zahvaćena je i desna klijetka (Loskot et al. 2006). LVNC je najčešća neklasificirana kardiomiopatija u djece i čini skoro 10% svih kardiomiopatija u djece (Nugent et al 2003).

### 5.4.2. Prikaz pacijenta 3

Bolesniku je u dobi od 2 godine postavljena dijagnoza dilatacijske kardiomiopatije. Uz dilatacijsku postojali su i elementi restriktivne i *non-compaction* kardiomiopatije. Dječak je razvio plućnu hipertenziju te mu je u 5. godini života uspješno transplantirano srce.

### 5.4.3. Etiopatogeneza

Zbog optimalne oksigenacije endomiokard je do petoga tjedna intrauterinoga razvoja građen od brojnih trabekulacija između kojih prolazi struja krvi. U razdoblju kada započinje razvoj koronarnih krvnih žila (5. – 8. tjedna intaruterinoga života) normalno započinje proces kompakcije miokardnoga tkiva. Taj proces tipično kreće od epikarda prema endokardu i od baze prema vršku srca. Pretpostavlja se da određene mutacije imaju ulogu u poremećaju morfogeneze endomiokarda tijekom fetalnoga razdoblja što kasnije rezultira s LVNC (Pignatelli et al.2003).

LVNC može biti izolirana bolest ili javljati se uz prirođene srčane greške, neuromuskularne bolesti. Često je obiteljska bolest te se kod 25% asimptomatskih rođaka oboljelih ehokardiografijom može naći abnormalan nalaz. Neki od gena čije mutacije dovode do razvoja bolesti jesu G4.5 koji kodira za tafazin (TAZ; x-vezano), gen za  $\alpha$ -distrobrevin, ZASP, aktin, laminA/C uz kromosomski lokus 11p15 (Elliot et al. 2008).

Prominentne trabekulacije mogu biti prisutne i u zdravome srcu, kao i kod HKM, ili hipertenzivnoj kardiomiopatiji te ih je bitno razlikovati od LVNC (Jenni et al. 2001).

### 5.4.4. Klinička slika

U kliničkoj slici nalazimo simptome sistoličke disfunkcije lijeve klijetke, srčanoga zatajenja, aritmija i sistemskih tromboembolija. U retrospektivnom istraživanju koje su proveli Pignatelli i sur. 56% od ukupno 36 pacijenata sa *non-compaction* kardiomiopatijom dijagnosticirano je tijekom prve godine života. Najčešći simptom s kojim su se prezentirali bio je tahipneja (39%). Rjeđe se javljaju cijanoza, sinkopa, slabo napredovanje u rastu, dizmorfija. Prirodenu srčanu grešku ima 14% oboljelih. 42% pacijenata je asimptomatsko, a dijagnosticirani su nakon nađenih EKG/RTG abnormalnosti. Obiteljska anamneza na okolnost kardiomiopatije u obitelji prisutna je u 19% oboljelih (Pignatelli et al. 2003). Pacijenti mogu pokazivati „undulirajući fenotip“ tj. poboljšanje sistoličke funkcije tijekom određenoga razdoblja nakon čega ponovno nastupa pogoršanje. Smrt može nastupiti iznenadno ili uslijediti nakon progresivnoga srčanoga zatajenja (Jenni et al. 2001).

### 5.4.5. Dijagnoza

Ehokardiografski se razlikuju dva sloja miokarda, kompaktni epikardijalni te trabekulirani endokardijalni sloj mrežaste konfiguracije, uz izraženije promjene u području apeksa. Omjer debljine nekompaktnog prema kompaktnom sloju veći od 2 značajan je za dijagnozu u odraslih, dok je kod djece dovoljno da je taj omjer veći od 1,4 (Pignatelli et al. 2003). Ehokardiografski se još nalazi hipokinezija i smanjenje ejectiveske frakcije. Doppler analizom vidi se tipično strujanje krvi između šupljine klijetke i intertrabekularnih recusa (Jenni et al. 2001). MRI nalaz odgovara nalazu ehokardiografije i može biti od pomoći pri postavljanju dijagnoze. Više od 60% pacijenata pokazuje abnormalnosti u EKG-u (znakovi biventrikularne hipertrofije, ekstremno visoka voltaža QRS-kompleksa, obrnuti T-valovi), ali oni nisu dovoljno specifični (Pignatelli et al. 2003).

### 5.4.6. Terapija i prognoza

Morfologija endomiokarda kod bolesnika s *non-compaction* kardiomiopatijom predisponirajući je čimbenik za razvoj muralnih tromba i tromboembolije, radi čega je vrlo važna prevencija antikoagulantnom terapijom. Kod djece s *non-compaction* kardiomiopatijom preporučena je terapija antiagregacijskim lijekovima kao što je aspirin (Pignatelli et al. 2003). Bolest može imati duži asimptomatski ili pak brzi, progresivni tijek koji dovodi do srčanoga zatajenja i potrebe za transplantacijom. Iznenadna srčana smrt je također moguća. Pravovremena ugradnja ICD-a i transplantacija mogu doprinijeti dugoročnijem preživljenju. Preporuča se ehokardiografski probir članova obitelji (Captur and Nihoyannopoulos 2010).

## 5.5. NOONAN SINDROM

### 5.5.1. Definicija i epidemiologija

Sindrom Noonan je autosomno dominantni poremećaj karakteriziran niskim rastom, dismorfijom lica, deformitetima prsnoga koša, kongenitalnom srčanom bolešću (>80%) i drugim poremećajima. Najčešća srčana greška u sklopu sindroma je pulmonalna stenoza s displastičnim zaliscima (50 – 62%) dok se puno rjeđe nalaze ostale srčane greške kao što su ASD, VSD, PDA, AV-kanal. U 20% slučajeva kao dio sindroma nalazimo hipertrofičnu opstruktivnu kardiomiopatiju koja nije posljedica pulmonalne stenozе. Sindrom je prvi puta opisala dr. J. Noonan 1962. godine prema kojoj je bolest i nazvana. Incidencija sindroma Noonan je 1 na 1000 do 2500 živorođene djece (Romano et al 2010; Malčić et al. 2012).

### 5.5.2. Prikaz pacijenta 4

Bolesnik je imao tešku hipertrofičnu kardiomiopatiju desne klijetke (usprkos prethodno otklonjenoj pulmonalnoj stenozu s displazijom), a molekularnogenetičkom analizom nađena je heterozigotna mutacija gena SOS1: c1297G>A (p.E433K) egzona 10 na kromosomu 12. Od 4 moguće (poznate) mutacije sve imaju hipertrofičnu kardiomiopatiju, a opisana ima bolju prognozu za psihološki razvoj djeteta.

### 5.5.3. Etiopatogeneza

U oko 60% pacijenata moguće je dokazati genetsku mutaciju u podlozi bolesti (Romano et al. 2010). U 50% bolesnika bolest je uzrokovana *missense* mutacijama za protein tirozin fosfatazu nereceptorskog tipa 11 (PTPN11). Sindrom može biti uzrokovana i mutacijama gena KRAS (<5%), SOS1 (10 – 13%), BRAF, MAP2K1 i NRAS. Hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija najčešće se javlja uz mutaciju RAF1. Bolest je često rezultat *de novo* mutacija (Romano et al. 2010; Malčić et al. 2012).

### 5.5.4. Klinička slika

Karakteristične stigme lica jesu visoko čelo, hipertelorizam, ptoza i antimongoloidno položene oči, nisko položene uške zadebljanoga heliksa. U predškolskoj dobi lice sve više poprima trokutasti oblik. Zbog naglašenih kontura *m. trapeziusa* postoji i široki vrat (eng. *webbed neck*). U 70 – 95% slučajeva postoje deformacije prsnoga koša (lat. *pectus escavatus* ili *infudibuliforme*) uz široko postavljene mamile. Kriptorhizam se nalazi u 77% bolesnika u trenutku porođaja. Mentalna retardacija, sklonost blagome do umjerenome krvarenju, mijeloproliferativnim bolestima, malformacije mokraćnoga sustava, displazija limfnih žila (radi čega mogu postojati edemi) još su neke od karakteristika bolesti. U skoro 80% njih nalazi se otežano hranjenje u ranoj dojenačkoj dobi uz nenapredovanje na tjelesnoj masi, ali se to većinom poboljšava u kasnijoj dojenačkoj dobi. Bolesnici zaostaju u rastu, a pubertet najčešće kasni otprilike 2 godine u odnosu na vršnjake. Bolest pokazuje varijabilnu ekspresivnost, a još jedna od karakteristika je da se fenotipska obilježja bitno mijenjaju tijekom odrastanja te specifičan izgled lica s godinama postaje sve diskretniji (Malčić et al. 2012).

### 5.5.5. Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na osnovi kliničkih karakteristika bolesti prema kriterijima koji su postavljeni 1994. godine (navedeni u tablici 12), a genetska analiza omogućuje definitivnu dijagnozu. Klinička dijagnoza Noonan sindroma postavlja se ako su zadovoljena dva velika ili jedan veliki i dva

mala ili četiri mala kriterija. Diferencijalno dijagnostički prema kliničkim osobinama u obzir još dolaze Turnerov, LEOPARDOV sindrom (lentiginoze, EKG abnormalnosti, hipertelorizam, pulmonalna stenoza, abnormalnost genitalija, usporen rast, gluhoća), Cosstello, fetalni alkoholni sindrom, neurofibromatoza tip 1 (Romano et al. 2010).

### 5.5.6. Terapija i prognoza

Radi zahvaćanja brojnih organskih sustava u liječenju je potreban multidisciplinarni pristup. Ukoliko se utvrdi hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija svakako je potreban doživotan nadzor kardiologa i adekvatna terapija, jer bolest može poprimiti i progresivan tijek. Dio dječaka koji su rođeni s kriptorhizmom može u odrasloj dobi imati problema s plodnošću. Za žene sa sindromom Noonan nema podataka o problemima s plodnošću ili trudnoćom. Oni koji imaju malformacije urinarnoga trakta, prirođenu srčanu grešku, hematološke poremećaje, moguće je da budu simptomatski i u odrasloj dobi, iako većina odraslih s Noonan sindromom ne zahtijeva posebnu medicinsku skrb (Romano et al. 2010).

**Tablica 12.** Dijagnostički kriteriji za sindrom Noonan; Prema Burgt (2007)

Klinička obilježja	VELIKI KRITERIJI	MALI KRITERIJI
1. Lice	tipična dizmorfija lica	diskretnija dizmorfija lica
2. Srce	pulmonalna stenoza, opstruktivna HKM, tipičan EKG	ostale srčane greške
3. Visina	manja od 3. percentile za dob	manja od 10. percentile za dob
4. Prsni koš	<i>pectus carinatum/excavatum</i>	širok prsni koš
5. Obiteljska anamneza	rođak u prvom koljenu sa dokazanom dijagnozom	rođak u prvome koljenu s pretpostavljenom dijagnozom
6. Ostalo	mentalna retardacija, kriptorhizam i dispalzija limfnih žila	mentalna retardacija ili kriptorhizam ili dispalzija limfnih žila

## 5.6. BARTH SINDROM

### 5.6.1. Definicija i epidemiologija

Barth sindrom je karakteriziran dilatacijskom kardiomiopatijom, miopatijom muskulature koštanoga sustava, neutropenijom, 3-metilglutakoničkom acidurijom (3-MGCA) i zaostajanjem u rastu, a prenosi se X-vezano recesivno. Sindrom se naziva prema dr. P. Barthu koji ga je sa suradnicima prvi puta opisao 1983. godine. Zbog zastoje srčane slabosti i bakterijskih infekcija ima vrlo visok mortalitet u djetinjstvu (Malčić et al 2012). Procjenjena prevalencija Barthova sindroma, uz pretpostavku da postoji i značajan broj nedijagnosticiranih, je 1 na 300.000 do 400.000 živorođenih (Clarke et al.2013). Oko 4% dječaka kojima je dijagnosticirana kardiomiopatija imaju Barthov sindrom (Nugent et al 2003).

### 5.6.2. Prikaz pacijenta 5

Kod bolesnika je pronađena mutacija p.Arg94His (c.281G>A) na drugome egzonu gena TAZ. Preživio je prvu godinu života uz terapiju diureticima, ACEI, β-blokatorima i antiagregancijama, a umro je naglo početkom druge godine života u teškome septičkome stanju s neutropenijom.

### 5.6.3. Etiopatogeneza

Za bolest je odgovorna mutacija u genu koji kodira za tafazin, acetil-transferazu koja katalizira remodeliranje fosfolipida kardiolipina u unutarnjim membranama mitohondrija. Konfiguracija lanaca masnih kiselina u kardiolipinu tkivno je specifična, i u srčanome tkivu karakteristično dominira terta-linoleinski kardiolipin (eng. *tetralinoleoyl cardiolipin*, L4-CL). Rezultat mutacije tafazina je stvaranje i nakupljanje tri-linoleinskoga kardiolipina (eng. *monolysocardiolipins*, MLCL) te povećanje omjera MLCL:L4-CL (Clarke et al. 2013). Nedostatak tafazina dovodi do promjene sastava mitohondrijskih lipida, destabiliziranja trans-membranskih proteina, respiratornoga lanca mitohondrija (Malčić et al 2012). Mutirani gen je X-vezani i recesivan pa obolijevaju samo muška djeca dok su žene prenositeljice bolesti. Prema podacima iz baze podataka za genetske mutacije tafazina oko 13% dječaka oboljelih od Barthova sindroma nosi *de novo* mutaciju (Clarke et al. 2013).

Uz dilatacijsku kardiomiopatiju mogu postojati i fibroelastoza endokarda ili obilježja *non-compaction* kardiomiopatije, iako one nisu tipične za Barthov sindrom (Malčić et al 2012).

#### 5.6.4. Klinička slika

U obiteljskoj anamnezi obično postoje podaci o spontanim pobačajima ili smrti muške djece u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi. Većina djece je hipotona već nakon rođenja, a znakove kardiomiopatije razvijaju tijekom prvih mjeseci života. Hipotonija je izraženija u proksimalnoj muskulaturi. Djeca su, zbog neutropenije koja može biti kronična ili ciklična (svakih 3 – 5 tjedana), podložnija infekcijama. Kod oboljelih često postoje aftozne ulceracije u ustima i perianalni dermatitis. Zbog usporedne kompenzatorne monocitoze neutropenija može biti i asimptomatska. U prvoj godini života vidi se slabo napredovanje u rastu, što može biti uzrokovano problemima s hranjenjem koji mogu postojati posebice u ranoj dječjoj dobi. U ranome djetinjstvu može biti prisutan karakterističan ovalan, punašan oblik lica (*cherrubic*). Zakašnjeli pubertet, poteškoće s učenjem također su primijećeni. Zbog laktat-acidoze i hipoglikemije može doći do metaboličke dekompenzacije i smrti posebice u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi. U tijeku bolesti, zbog ventrikularnih aritmija može uslijediti i iznenadna srčana smrt (Malčić et al 2012; Clarke et al. 2013).

#### 5.6.5. Dijagnoza

Kombinacija kardio-skeletne miopatije, neutropenije i 3-MGC acidurije nekada je bila dovoljna za dijagnozu. Danas se zna da jedna trećina pacijenata uopće ne razvija neutropeniju, a razina 3-MGC u urinu može biti normalna i kod oboljelih. Za definitivnu dijagnozu osim genetske analize gena za tafazin predložena je analiza omjera kardiolipina. Analize omjera kardiolipina (MLCL:L4CL *ratio*) predložena je kao jeftinija od genetske analize, sa 100% specifičnošću i osjetljivošću, ali se zasad radi tek u nekoliko svjetskih centara. Ta je metoda predložena kao rutinska pogotovo za dječake s idiopaskom DKM koja se prezentira u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi (Clark et al. 2013). Diferencijalna dijagnoza Barthovog sindrom prikazana je u tablici 13.

#### 5.6.5. Terapija i prognoza

Ukoliko postoji srčano zatajenje potrebna je standardna potporna terapija (ACEI,  $\beta$ -blokatori, digoksin, diuretici). Ako se procijeni rizik od iznenadne srčane smrti potrebna je ugradnja ICD-a. Radi rizika od sistemske tromboembolije koriste se antikoagulacijski lijekovi. Prema podacima BSF registra (eng. *Barth syndrome foundation registry*) oko 14% bolesnika zahtijeva srčanu transplantaciju. Kod pacijenata sa simptomatskom neutropenijom (aftozne promjene u ustima, perianalni dermatitis, rekurirajuće infekcije) potrebna je subkutana primjena G-CSF (eng. *Granulocyte colony stimulating factor*) i/ili profilaktička antibiotska terapija. Multidisciplinarni pristup (genetičari, pedijatri, kardiolozi, fizioterapeuti, logopedi, psiholozi) vrlo je važan u liječenju i kontroli bolesti.

Djeca umiru zbog progresivnoga srčanoga zatajenja, iznenadne srčane smrti ili zbog infekcija (nekada do 50% slučajeva smrti). Mortalitet bez terapije u nekim istraživanjima objavljenim 2005. godine (s retrospektivnim postavljanjem dijagnoze) bio je 70%. U drugim (prospektivnim) istraživanjima mortalitet je uz terapiju dokazano smanjen na 10%. Prema podacima BSF registra srednje vrijeme koje protekne od prve prezentacije bolesti pa do postavljanja definitivne dijagnoze je 3,3 godine. Prema podacima BSF registra 2000. godine je tek 10% dječaka s Barth sindromom bilo starije od 15 godina, dok je 2011. godine taj postotak porastao na 36%. Najstariji objavljen pacijent s Barthovim sindromom je imao je 50 godina. Rana dijagnoza omogućuje obiteljski *screening*, prenatalno savjetovanje, kao i adekvatnu suportivnu terapiju koja bitno smanjuje inače visoki mortalitet u oboljelih (Clarke et al. 2013).

**Tablica 13.** Barthov sindrom- diferencijalna dijagnoza;  
Prema Malčić et al. (2012); Clark et al. (2013)

1. Poremećaji oksidativnog metabolizma mitohondrija (defekt $\beta$ -oksidacije masnih kiselina, točkasta mutacija mitohondrijskih DNA)	češće uz HKM i ne povezuju se s neutropenijom
2. Nedostatak ATP-aze i Pearsonov sindrom	3-MGC acidurija može postojati, ali različita klinička slika
3. Defekti u metabolizmu leucina ili nedostatak 3-metilglutakonil hidrataze	3-MGC acidurija uz izražene poremećaje SŽS, ali bez srčanih poremećaja
4. DCMA sindrom (DKM i ataksija sindrom)	javlja se i u djevojčica, ataksija, nema neutropenije
5. Nutritivne kardiomiopatije	nedostatak tiamina, selena, karnitina, vitamina D
6. Idiopatske mitohondrijske bolesti	
7. Virusnim miokarditisom uzrokovana DKM	



## 6. ZAKLJUČAK

Zahvaljujući napretku u dijagnostici kardiomiopatija tj. mogućnosti genetske analize, u novije vrijeme sve je manje kardiomiopatija nepoznatoga uzroka. Obiteljski oblici bolesti čine značajan udio nekada idiopatskih kardiomiopatija. Unatoč tom napretku u dijagnostici stope mortaliteta bolesnika s kardiomiopatijama ne mijenjaju se značajno već desetljećima. Liječenje se danas još uvijek svodi na palijativnu, potpornu terapiju srčanoga zatajenja, prevenciju iznenadne srčane smrti ili pak u krajnjim slučajevima na transplantaciju srca. Što ranija dijagnoza bolesti i razjašnjenje etiopatogeneze u podlozi svakako je nužno radi mogućnosti pravovremene i adekvatnije terapije. Rano prepoznavanje visoko rizičnih bolesnika omogućuje agresivniju medikamentnu terapiju, prevenciju malignih aritmija i iznenadne srčane smrti te ranije kandidiranje bolesnika za transplantaciju i time bitno utječe na ishod bolesti.

U tijeku su istraživanja novih terapijskih mogućnosti za bolesnike s kardiomiopatijom. Kod pacijenata s dilatacijskom i hipertrofičnom kardiomiopatijom razmatra se mogućnost liječenja matičnim stanicama sa svrhom regeneracije miocita i rezolucije intersticijske fibroze. S obzirom na veliki udio obiteljskih oblika bolesti među primarnim kardiomiopatijama, vrlo su važna istraživanja o mogućoj genskoj terapiji. Otkrivanje specifične genetske mutacije u podlozi bolesti korisno je ponajprije jer nam omogućuje rano započinjanje terapije odnosno prevenciju potencijalno fatalnih aritmija kod oboljelih. Također omogućuje prenatalnu dijagnostiku i probir asimptomatskih članova obitelji. Poznata molekularno-genetička podloga kardiomiopatija preduvjet je za bolje razumijevanje patofiziologije bolesti te razvoj genske terapije koja bi konačno djelovala na sam uzrok bolesti. O navedenim potencijalnim terapijskim mogućnostima potrebna su daljnja istraživanja.

## 7. ZAHVALE

Zahvaljujem se svome mentoru, prof. dr. sc. Ivanu Malčiću na dobroj volji, izdvojenome vremenu, savjetima i strpljivome usmjeravanju tijekom pisanja ovoga rada.

Posebno hvala mojim roditeljima, Branku i Loredani, sestri Marini, djedovima i bakama te ostatku moje obitelji koji su tijekom moga studiranja uvijek bili tu kada sam ih trebala.

Hvala i mojim dragim prijateljima koji su mi uljepšavali studentske dane i ostavili lijepi trag u mome životu.

## **8. LITERATURA**

1. Asimaki A, Syrris P, Wichter T, Matthias P, Saffitz JE, McKenna WJ (2007) A novel Dominant Mutation in Plakoglobin Causes Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Hum Gen* 81: 964-973
2. Aytemir K, Yorgun H, Kocabaş, Canpolat U, Kaya EB, Oto A (2011) A Rare Entity of Cardiocutaneous Syndromes; Carvajal Syndrome: Report of an Adult Turkish Patient. *TAPE* 9: 83-88
3. Azeka E (2003) Dilated Cardiomyopathy in Children: when and how can we use Beta-Blockers. <http://www.fac.org.ar/tcvc/llave/c171/azeka.PDF> Accessed 31 May 2014
4. Barišić N, Malčić I, Šlibar A (2007) Kardiomiopatije i neuromuskularne bolesti. Dijagnostika i terapija neuromuskularnih bolesti; Encefalomiopatije, Zagreb: Medicinska naklada, str 53-57
5. Beamish J, McMahan CJ (2005) Sudden cardiac death in children. *Hearwise magazine*; <http://www.irishheart.ie/media/pub/heartwise/2005/suddencdinchildren.pdf> Accessed 6 June 2014
6. Bograd AJ, Mitalb S, Schwarzenberger JC, Mosca RS, Quaegebeura JM, Addonizio LJ, Hsueh DT, Lamour JM, Chene JM (2008) Twenty-Year Experience With Heart Transplantation for Infants and Children With Restrictive Cardiomyopathy: 1986–2006. *Am J Transplant* 8: 201-207
7. Bourke T, O'Neil JO (2003) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heartwise Magazine*. <http://www.irishheart.ie/media/pub/heartwise/2006/arrhythmogenic.pdf> Accessed 2 June 2014
8. Brothers MB, Oster ME, Ehrlich A, Strieper MJ, Mahle WT (2014) Novel Electrocardiographic Screening Criterion for Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. *Am J Cardiol* 113; 1246-1249
9. Bruehl H, McMahon CJ (2006) Cardiomyopathy in children. *Heartwise Magazine*. <http://www.irishheart.ie/media/pub/heartwise/2006/cardiomyopathyinchildren.pdf> Accessed 2 June 2014
10. Burch M, Siddiqi SA, Celermajer DS, Scott C, Bull C, Deanfield JE (1994) Dilated cardiomyopathy in children: determinants of outcome. *Br Heart J* 72: 246-250
11. Clarke SLN, Bowron A, Gonzalez IL, Groves SJ, Newbury-Ecob R, Clayton N, Martin RP, Tsai-Goodman B, Garratt V, Ashworth M, Bowen VM, McCurdy KR, Damin MK, Spencer CT, Toth MJ, Kelley RI, Steward CG (2013) Barth syndrome. doi:10.1186/1750-1172-8-23
12. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Gerald JM, Cox F, Lurie PR, Orav EJ, Towbin JA (2007) Epidemiology and Cause-Specific Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. *Circulation* 115; 773-781

13. Decker JA, Rossano JW, Smith EOB, Cannon B, Clunie SK, Gates C, Jefferies JL, Kim JJ, Price JF, Dreyer WJ, Towbin JA, Denfield SW (2009) Risk Factors and Mode of Death in Isolated Hypertrophic Cardiomyopathy in Children. *J Am Coll Cardiol* 54; 250-254
14. Denfield SW, Webber SA (2010) Restrictive Cardiomyopathy in Childhood. *Heart Failure Clin* 6: 445-452
15. Elliott P (2000) Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy. *Heart* 84: doi:10.1136/heart.84.1.106
16. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 29: 270–276
17. Elliott P, McKenna MJ (2004) Hypertrophic cardiomyopathy. *The Lancet* 363; 1881-1891
18. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, Mahon NG, McKenna WJ (2000) Sudden Death in Hypertrophic Cardiomyopathy: Identification of High Risk Patients. *J Am Coll Cardiol* 36; 2212-2218
19. Friedman RA, Moak JP, Garson A (1991) Clinical Course of Idiopathic Dilated Cardiomyopathy in Children. *J Am Coll Cardiol* 18: 152-156
20. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, Naidu SS, Nishimura RA, Ommen SR, Rakowski H, Seidman CE, Towbin JA, Udelson JE, Yancy CW (2011) 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* 124; e783-e831
21. Gray B, Ingles J, Semsarian C (2011) Natural history of genotype positive–phenotype negative patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 124; 258-259
22. Hancock EW (2001) Differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis. *Heart* 86; 343-349
23. Hayashi T, Tsuda E, Kurosaki K, Ueda H, Yamada O, Echigo S (2007) Electrocardiographic and Clinical Characteristics of Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy in Children. *71*: 1534-1539
24. Hsu DT, Pearson GD (2009) Heart Failure in Children Part II: Diagnosis, Treatment, and Future Directions. *Circulation* 2: 490-498
25. Jefferies JL, Towbin JA (2010) Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 375; 752-762
26. Krishnamurthy S, Adhisivam B, Hamilton RM, Baskin B, Biswal N, Kumar M (2011) Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy Due to a Novel Mutation in the Desmoplakin Gene. *Indian J Pediatr* 78: 866-869

27. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD (2014) Cardiomyopathy in children: importance of aetiology in prognosis — Authors' reply. *The Lancet* 383: 782-783
28. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, Towbin JA, Messere JE, Lowe AM, Sleeper LA, Cox GF, Hsu DT, Canter CE, Hunte JA, Colan SD (2013) Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Lancet* 382; 1889-1897
29. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, Lurie PR, McCoy KL, McDonald MA, Messere JE, Colan SD (2003) The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States. *N Eng J Med* 348:1647-55
30. Malčić I (1998) Miokarditis i dilatacijske kardiomiopatije; diferencijalna dijagnoza i smjernice za liječenje. *Medicus* 7/2; 183-191
31. Malčić I (2003) Bolesti miokarda. Mardešić i sur. *Pedijatrija*. Zagreb: Školska knjiga, str. 743-748
32. Malčić I, Dasović Buljević A (1999) Miokarditis i dilatacijska kardiomiopatija u djece, stara pitanja – novi odgovori. *Myocarditis and dilataive cardimiyopathy in children – old questions and new answers*. *Liječ.Vjesn.* 121:129-136
33. Malčić I, Dasović- Buljević A (2008) Miokarditis i dilatacijske kardiomiopatije, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza te dijagnostički i terapijski postupnik. Malčić i sur. *Pedijatrijska kardiologija* 3.dio. Zagreb: Medicinska naklada
34. Malčić I, Jelašić D, Šarić D, Kniewald H, Jelušić M, Rojnić-Putarek N, Šćukanec M, Pažanin L, Dilber D (2004) Dijagnostička vrijednost biopsije miokarda i suvremena analiza bioptata u dijagramu dijagnostičkog toka primarnih i drugih kardiomiopatija u djece. *Liječ Vjesn* 126; 227-234
35. Malčić I, Jelušić M (2005) Uloga molekularnogenetičke analize u oboljelih od dilatacijske kardiomiopatije. Ivo Barić, Ana Stavljenić-Rukavina. *Racionalna dijagnostika nasljednih i prirođenih bolesti*, Zagreb: Medicinska naklada, str. 55-58 (tekst namijenjen postdiplomskoj i kontinuiranoj medicinskoj edukaciji)
36. Malčić I, Jelušić M, Gall-Trošelj K, Pavelić K (2001) Molekularno genetička osnova hipertrofičnih kardiomiopatija; etiopatogeneza, dijagnoza, i smjernice za liječenje. Malčić i sur. *Pedijatrijska kardiologija* 1. dio. Zagreb: Medicinska naklada
37. Malčić I, Jelušić M, Kniewald H, Barišić N, Jelašić D, Božikov J (2002) Epidemiology of cardiomyopathies in children and adolescents: a retrospective study over the last 10 years. *Cardiol Young* 12: 253-259
38. Malčić I, Jelušić M, Kniewald H, Gall-Trošelj K (2005) Uloga molekularnogenetičke analize u oboljelih od hipertrofične kardiomiopatije. Ivo Barić, Ana Stavljenić-Rukavina. *Racionalna*

- dijagnostika nasljednih i prirodnih bolesti, Zagreb: Medicinska naklada, str. 59-62 (tekst namijenjen postdiplomskoj i kontinuiranoj medicinskoj edukaciji)
39. Malčić I, Kapitanović H, Šćukanec-Špoljar M, Pažanin L, Ferencić Ž, Jelić I (1995) Vrijednost biopsije miokarda u diferencijalnoj dijagnozi primarnih kardiomiopatija u djece. *Pediatr Croat* 39; 43-9
  40. Malčić I, Rendulić Wolf G, Bartoniček D, Huljev Frković S, Batinica M (2012) Sindrom Noonan. *Pediatr Croat* 56: 337-339
  41. Malčić I, Vidaković M, Šarić D, Dilber D, Kniewald H, Bartoniček D (2012) Barthov sindrom, X-vezana kardiomiopatija s neutropenijom. *Pediatr Croat* 56: 249-252
  42. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MGPI, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DMJ, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W (2010) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur Heart J* 31: 806-814
  43. Maron BJ, Maron MS (2013) Hypertrophic Cardiomyopathy. *Lancet* 381; 242-255
  44. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, Casey SA, Semsarian C, Estes AM, Shannon KM, Ashley EA, Day SM, Pacileo G, Formisano F, Devoto E, Anastasakis A, Bos M, Woo A, Autore C, Pass RH, Boriani G, Garberich RF, Almquist AQ, Russell MW, Boni L, Berger S, Maron MS, Link MS (2013) Prevention of Sudden Cardiac Death With Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children and Adolescents With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 61; 1527-1535
  45. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young YB (2006) Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 113: 1807-1816
  46. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, Camerini F (1994) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 71: 215-218
  47. Meera G, Prabhavathy D, Jayakumar S, Tharini GK (2010) Naxos disease in two siblings. *Int J Trichol* 2: 53-55
  48. Miličić D (2008) Zatajivanje srca. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada LJEVAK, str. 459-468
  49. Norgett EE, Lucke TW, Bowers B, Munro CS, Leigh IM, Kellsell DP (2006) Early death from Cardiomyopathy in a Family with Autosomal Dominant Striate Palmoplantar Keratoderma and Woolly Hair Associated with a Novel Insertion Mutation in Desmoplakin. *J Invest Dermatol* 126: 1651-1654

50. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, Davis AM, Kahler SG, Chow CW, Wilkinson JL, Weintraub RG (2003) The Epidemiology of Childhood Cardiomyopathy in Australia. *N Eng J Med* 348: 1639-1646
51. Ortaç R, Tavl V, Diniz G, Yilmazer MM, Demirpençe S (2011) Naxos- Carvajal disease: a rare cause of cardiomyopathy with woolly hair and palmoplantar hyperkeratosis. *Anadolu Kardiyol Derg* 11: E15-E18
52. Pahl E, Sleeper LA, Canter CE, Hsu DT, Lu M, Webber SA, Colan SD, Kantor PF, Everitt MD, Towbin JA, Jefferies JL, Kaufman BD, Wilkinson JD, Lipshultz SE (2012) Incidence of and Risk Factor for Sudden Cardiac Death in Children With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 59: 607-615
53. Planinc D (2008) Bolesti miokarda. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada LJEVAK, str. 525-543
54. Prompona M, Kozlik-Feldmann R, Mueller-Hoecker J, Reiser M, Huber A (2007) Magnetic Resonance Imaging Characteristics in Carvajal Syndrome (Variant of Naxos Disease). *Circulation* 116: e524-e530
55. Protonotarios N, Tsatsopoulou A (2006) Naxos disease: Cardiocutaneous syndrome due to cell adhesion defect. doi:10.1186/1750-1172-1-4
56. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies (1980) *Br Heart J* 44: 672-3
57. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J (1996) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 93: 841-842
58. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, Noonan JA (2010) Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis and Management Guidelines. *Pediatrics* 126: 746-759
59. Rožmanić V, Ahel V, Čače N (2003) Primarne kronične kardiomiopatije. *Pediatr Croat* 47: 55-60
60. Sadjadieh G, Jabbari R, Risgaard B, S. Olesen M, Hauns S, Tfelt-Hansen J, Winkel BG (2014) Nationwide (Denmark) Study of Symptoms Preceding Sudden Death due to Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 113: 1250-1254
61. Schranz D, Rupp S, Müller M, Schmidt D, Bauer A, Valeske K, Michel-Behnke I, Jux C, Apitz C, Thul J, Hsu D, Akintürk H (2013) Pulmonary artery banding in infants and young children with left ventricular dilated cardiomyopathy: a novel therapeutic strategy before heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 32: 475-81
62. Schwartz ML, Cox GF, Lin AE, Korson MS, Perez-Atayde A, Lacro R, Lipshultz SE (1996) Clinical Approach to Genetic Cardiomyopathy in Children. *Circulation* 94: 2021-2038

63. Sherrid MV (2013) Implantable Cardioverter-Defibrillators for Children and Adolescents at High Risk for Sudden Death From Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 61; 1536-1538
64. Singh BK, Pillai KK, Kohli K, Haque SE (2012). Classification and Definitions of Cardiomyopathies, *Cardiomyopathies - From Basic Research to Clinical Management* <http://www.intechopen.com/books/cardiomyopathies-from-basic-research-to-clinical-management/classification-and-definitions-of-cardiomyopathies> Accessed 30 May 2014
65. Sreeram N, Emmel M, Giovanni JV (2011) Percutaneous Radiofrequency Septal Reduction for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy in Children. *J Am Coll Cardiol* 58; 2501-2510
66. Strauss A, Lock JE (2003) Pediatric Cardiomyopathy- A Long Way to Go. *N Eng J Med* 348: 1703-1705
67. Šarić D (2008) Hipertrofična kardiomiopatija ili športsko srce. Malčić i sur. *Pedijatrijska kardiologija* 3. dio. Zagreb: Medicinska naklada
68. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, Messere J, Cox GF, Lurie PR, Hsu D, Canter H, Wilkinson JD, Lipshultz SE (2006) Incidence, Causes, and Outcomes of Dilated Cardiomyopathy in Children. *JAMA* 296: 1867-1876
69. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA, Lu M, Wilkinson JD, Addonizio LJ, Canter CE, Colan SD, Everitt MD, Jefferies JL, Kantor PF, Lamour JM, Margossian R, Pahl E, Rusconi PG, Towbin JA (2012) Outcomes of Restrictive Cardiomyopathy in Childhood and the Influence of Phenotype: A Report From the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 126: 1237-1244
70. Williams T, Machann W, Kühler L, Hamm H, Müller-Höcker, Zimmer M, Ertl G, Ritter O, Beer M, Schönberger J (2011) Novel desmoplakin mutation: juvenil biventricular cardiomyopathy with left ventricular non-compaction and acantholytic palmoplantar keratoderma. *Clin Res Cardiol* 100: 1087-1093



## 9. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Barbara Kresina  
Mjesto i datum rođenja: Pula, 16.11.1989.  
Adresa: Križanci 18, 52341 Žminj  
E-mail: barbara.kresina@gmail.com

### ŠKOLOVANJE

1996. - 2004. OŠ Vladimira Nazora, Žminj  
2004. - 2008. Gimnazija i strukovna škola Jurja Dobrile, Pazin  
2008.- 2014. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

2009./ 2010. i 2010./ 2011. Volontiranje u Dječjem domu Zagreb, Nazorova 49  
2009./ 2010. Demonstrature na Katedri za histologiju i embriologiju  
2013./ 2014. Demonstrature na Katedri za pedijatriju