

# Cardiomyopathies in children - Current opinions and our experiences Croatian retrospective epidemiological study 1988-2016

---

Malčić, Ivan; Belina, Dražen; Slišković, Anamarija; Bartoniček, Dorotea; Jelušić, Marija; Šarić, Dalibor; Petković Ramadža, Danijela; Lehman, Ivan; Jelašić, Dražen; Ferek-Petrić, Božidar; ...

Source / Izvornik: *Liječnički vjesnik*, 2019, 141, 68 - 68

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

<https://doi.org/10.26800/LV-141-3-4-11>

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:629615>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-02**



Repository / Repozitorij:


[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)





# Kardiomiopatije u djece – Današnja stajališta i naša iskustva Hrvatska retrospektivna epidemiološka studija 1988. – 2016.

## Cardiomyopathies in children – Current opinions and our experiences Croatian retrospective epidemiological study 1988–2016

Ivan Malčić<sup>1</sup> , Dražen Belina<sup>2</sup>, Anamarija Sliško<sup>1</sup>, Dorotea Bartoniček<sup>1</sup>, Marija Jelušić<sup>1</sup>, Dalibor Šarić<sup>1</sup>,  
Danijela Petković Ramadža<sup>3</sup>, Ivan Lehman<sup>4</sup>, Dražen Jelašić<sup>5</sup>, Božidar Ferek-Petrić<sup>6</sup>, Domagoj Kifer<sup>7</sup>, Darko Anić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

<sup>2</sup>Odjel za kardijalnu kirurgiju djece, Klinika za kardijalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

<sup>3</sup>Zavod za genetiku i metabolizam, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

<sup>4</sup>Zavod za pedijatrijsku neurologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

<sup>5</sup>Klinički zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb

<sup>6</sup>Medtronic Academia za istočnu Europu, Zagreb

<sup>7</sup>Zavod za biofiziku, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

### Deskriptori

KARDIOMIOPATIJE – dijagnoza, epidemiologija, klasifikacija, liječenje; DILATACIJSKA KARDIOMIOPATIJA – epidemiologija, etiologija, dijagnoza, liječenje; HIPERTROFIČNA KARDIOMIOPATIJA – epidemiologija, etiologija, dijagnoza, liječenje; RESTRIKCIJSKA KARDIOMIOPATIJA – epidemiologija, etiologija, dijagnoza, liječenje; ARITMOGENA KARDIOMIOPATIJA DESNE KLIJETKE – epidemiologija, etiologija, dijagnoza, liječenje; ELEKTROTHERAPIJA; KARDIOKIRURŠKI ZAHVATI; TRANSPLANTACIJA SRCA; ISHOD LIJEČENJA; HRVATSKA – epidemiologija; RETROSPEKTIVNE STUDIJE; DJECA

### Descriptors

CARDIOMYOPATHIES – classification, diagnosis, epidemiology, therapy; CARDIOMYOPATHY, DILATED – diagnosis, epidemiology, etiology, therapy; CARDIOMYOPATHY, HYPERTROPHIC diagnosis, epidemiology, etiology, therapy; CARDIOMYOPATHY, RESTRICTIVE – diagnosis, epidemiology, etiology, therapy; ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA – diagnosis, epidemiology, etiology, therapy; ELECTRIC STIMULATION THERAPY; CARDIAC SURGICAL PROCEDURES; HEART TRANSPLANTATION; TREATMENT OUTCOME; CROATIA – epidemiology; RESTROSPECTIVE STUDIES; CHILD

**SAŽETAK.** *Uvod:* Na kardiomiopatije (KM) otpada 3 – 5% svih bolesnika za koje se skrbe pedijatrijski kardiolozi. Nalaze se u svim dobnim skupinama, od fetalne do adolescentne dobi, a u timskom radu obuhvaćaju uz kardiologiju više pedijatrijskih supspecijalnosti (neurologija, metabolizam, genetika). Zbog novih spoznaja i mogućnosti liječenja stupanj preživljenja sve je viši. *Cilj:* Primarni je cilj prikazati KM-e opsežnom retrospektivnom epidemiološkom studijom prema suvremenoj klasifikaciji, primjenom najnovijih dijagnostičkih metoda i terapijskih pristupa te prožimanjem s ostalim supspecijalnostima. Sekundarni je cilj pokazati da kardiomiopatije više nisu „rijetke, nevažne i neizlječive“, nego su česte, važne i liječive. *Rezultati studije:* U razdoblju od siječnja 1988. do prosinca 2016. (28 godina) u Referentnom centru za pedijatrijsku kardiologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb hospitalizirano je 315 bolesnika s dijagnozom kardiomiopatije, 183 muškog (58,1%) i 132 ženskog (41,9%) spola. U tri različita razdoblja (10 godina, 12 godina, 6 godina) služili smo se klasifikacijom KM-a iz 1996. godine. Sva tri razdoblja imaju obilježja populacijske, a posljednja dva imaju obilježja i kliničke epidemiološke studije. U sva tri razdoblja najčešća je dilatacijska kardiomiopatija (DKM) (42,5%), a slijede hipertrofična (HKM) (37,1%) i restriksijska (RKM) (6,7%). Njihovi su relativni odnosi u stalnoj ravnoteži. Uočava se znatan porast entitetskih oblika: aritmogena desnoventrikularna kardiomiopatija (ADVKM) i nekompaktna kardiomiopatija (NKKM), i to od 5,8% (1988. – 1998.) na 16,2% (2010. – 2016.). Smanjen je broj KM-a nepoznata uzroka: kod DKM-a 24,4%, a kod HKM-a tek 18,8%. U posljednjih 18 godina zabilježili smo smrtnost od 7,4% (14/194), od čega 50% (7/14) otpada na DKM. Rezultat je to timskog rada, ciljane medikamentne terapije, elektroterapije (elektrostimulator – ES, srčana resinkronizacija – CRS, implantabilni kardioverterski defibrilator – ICD) i kardiokirurške terapije (operacija prema Morrowu, zaočavanje (engl. *banding*) plućne arterije – PAB), uključujući i presadbu srca od 2011. godine (8 bolesnika). *Zaključak:* Kardiomiopatije su nakon prirođenih srčanih grješaka najteže bolesti u skrbi pedijatrijskog kardiologa, nalažu skladan timski rad više skupina stručnjaka te svladavanje brojnih dijagnostičkih i terapijskih metoda. Dilatacijske kardiomiopatije najčešći su uzrok smrti i najčešća indikacija za presadbu srca u djece.

**SUMMARY.** *Introduction:* Cardiomyopathies (CM) account for 3–5% of patients in the care of pediatric cardiologists. They are found in all age groups, from fetal to adolescent age, and along with cardiology, teams from several other pediatric subspecialties (neurology, metabolism, genetics) are also included. New findings have led to a high survival rate. *Goal:* The primary goal is to present CM as an important part in the work of pediatric cardiologist through an elaborate epidemiological study, current classifications, the latest diagnostic methods and treatments, as well as the intertwining with other subspecialties. The secondary goal is to show that CM are no longer “uncommon, insignificant and terminal”, but are common, significant and treatable diseases. *Results:* From January 1988 to December 2016 (28 years) in the Referral Center for Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Clinical Hospital Centre, 315 patients were diagnosed with cardiomyopathy, 183 males (58.1%) and 132 females (41.9%). In three different periods (10, 12 and six years) a classification from 1996 was used (10). All three periods have features of a population study, whereas the latter two also have features of an epidemiological study. In all three periods there was a predominance of dilated cardiomyopathies (DKM) (42.5%), followed by hypertrophic cardiomyopathies (HCM) (37.1%) and restrictive cardiomyopathies (RCM) (6.7%). Their relative relations were in constant balance. A significant increase of some entity forms, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathies (ARVCM) and non-compaction cardiomyopathies (NCCM) has been observed, from 5.8% (1988–1998) to 16.2% (2010–2016). Owing to advances in diagnostic methods, number of unclassified CM has been decreasing

significantly. The cause remained unknown in only 24.4% of DCM patients, and in 18.8% of HCM patients. In the last 18 years the mortality rate of 7.4% (14/194) has been recorded, 50% (7/14) due to DCM. That is the result of teamwork, targeted medical therapy, electrotherapy (electrical stimulation - ES, cardiac resynchronisation - CRS, implantable cardioverter defibrillator - ICD) and surgical therapy (Morrow, pulmonary artery banding - PAB), including heart transplantaton since 2011 (8 patients). *Conclusion:* Cardiomyopathies are after congenital heart defects the most severe diseases under care of pediatric cardiologists. They require fluent teamwork of several expert groups, and mastering of numerous diagnostic and therapeutic methods. Dilated cardiomyopathies are the most common cause of death and the indication for heart transplantaton in children.

Kardiomiopatije (KM) heterogena su skupina bolesti miokarda najčešće popraćena simptomima srčane insuficijencije, ali i moguće iznenadne srčane smrti. Usprkos tomu što su se unatrag nekoliko desetljeća smatrala „rijetkim, nevažnim i neizlječivim“ bolestima drži se da čak 3% pučanstva ima neki oblik KM-a pa im se posvećuje sve više pažnje. Definicija i klasifikacija često su se mijenjale zbog početne tajnovitosti primarnih KM-a, a u novije vrijeme zbog ekspanzije etiopatogenetskih spoznaja, poglavito s napretkom molekularne genetike.<sup>1,2</sup> Kratak povijesni pregled pokazuje da je put do spoznaje dugačak, ali kad se otkrije, postaje ga teško slijediti. Još sredinom 19. stoljeća Virchow je ustvrdio da postoje primarne bolesti srčanog mišića (*sui generis* – sam od sebe),<sup>3</sup> ali njegova vizija nije prihvaćena cijelo jedno stoljeće. Tek 1957. god. prvi se put rabi pojam „kardiomiopatija“ (Brigden) za primarne bolesti srčanog mišića,<sup>4,5</sup> čime je napokon i priznata Virchowljeva vizija. Prvi opis kliničkih obilježja primarnih KM-a nalazimo 1961. godine (Goodwin). Definirane su kao „miokardijalne bolesti nepoznata uzroka“ i razvrstane u tri oblika: dilatacijske (DKM), hipertrofične (HKM) i restrikcijске (RKM).<sup>6</sup> Budući da se spoznaja o KM-u globalizirala, već 1980. godine radne skupine WHO/ISCF-a (engl. *World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology*) spominju rijetke primarne bolesti srčanog mišića nepoznate etiologije, podijeljene u tri osnovne skupine (DKM, HKM i RKM), neke su ostale u skupini neklasificiranih kao „ostale“, a sve se više spominje pojam nasljeđa, odnosno gena i obiteljskih bolesti.<sup>7,8,9</sup> Iste radne skupine donose 1996. godine reviziju ove podjele koja je i globalno prihvaćena.<sup>10</sup> Kardiomiopatije se još tada nazivaju idiopatskim bolestima srčanog mišića, praćene njegovom disfunkcijom, te se dijele na primarne i specifične (sekundarne). U primarne se KM-e ubrajaju i dalje tri spomenute skupine, ali im se pridružuju takozvani entitetski oblici KM-a: aritmogeni KM (displazija) desne klijetke (aritmogena desnoventrikularna kardiomiopatija – ADVKM ili engl. *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy* – ARVCM) i nekompaktna kardiomiopatija – NKKM ili engl. *Non-compaction cardiomyopathy* – NCCM), ali i fibroelastoza endokarda (premda je to patoanatomski pojam) te one kardiomiopatije koje su uzrokovane mitohondrijskim bolestima. U sekundarne KM-e ubrajaju se sve promjene na srčanome mišiću koje se sma-

traju posljedicom drugih srčanih bolesti. Prema istoj klasifikaciji, i mi smo objavili prvu veliku epidemiološku studiju koja je na svoj način i sastavni dio ovog istraživanja.<sup>11</sup> Zahvaljujući razvoju molekularne genetike i brojnih novih dijagnostičkih metoda, nametnula se potreba za novom klasifikacijom, a pojam „idiopatska“ više se gotovo i ne spominje. Godine 2006. Američko kardiološko društvo (engl. *American Heart Association* – AHA) donosi najnoviju klasifikaciju koja primarnim kardiomiopatijama smatra one koje su ograničene samo na srce, a sekundarnima one koje su dio multiorganskih bolesti. U primarne se sada ubrajaju i bolesti ionskih kanala, a u osnovi su na temelju njihove etiologije sve kardiomiopatije razvrstane u tri skupine: genske, miješane i stečene. Tako se prihvaća pojam električne disfunkcije (kod kanalopatija) i ističe važnost genetike kod primarnih KM-a.<sup>12</sup> Primjeri nasljednih KM-a jesu HKM, ADVKM, NKKM, kardiomiopatije zbog nakupljanja glikogena u srčanom mišiću u glikogenozama, uključujući Pompeovu bolest, Danonovu bolest zbog manjka proteina LAMP2 i kardiomiopatiju zbog nedostatne aktivnosti enzima što ga kodira gen PRKAG2 (engl. *5'-AMP-activated protein kinase subunit gamma-2*), zatim kardiomiopatije zbog poremećaja razgradnje masti, mitohondrijske kardiomiopatije, kardiomiopatije zbog poremećaja provođenja i poremećaja ionskih kanala, LQTS (engl. *Long QT syndrome*), SQTS (engl. *Short QT syndrome*), BS (Brugada sindrom), KPVT (katekolaminergičke paroksizmalne ventrikularne tahikardije). Miješane su nasljedne i nenasljedne – dilatacijska, restrikcijška (nehipertrofična, nedilatacijska) – uzrokovane amiloidozom ili hemokromatozom. U stečene KM-e ubrajaju se: miokarditis ili upalni KM, peripartalni, aritmogeni KM (induciran tahikardijom), dijabetički KM fetusa i KM lijeve klijetke uvjetovan stresom (*takotsubo*). Dio bolesnika ne može se razvrstati prema hemodinamskim obilježjima pa tijekom bolesti postupno pokaže vrstu KM-a. Velik doprinos razumijevanju KM-a jest uključivanje i općih (sistemskih) bolesti kao što su mišićne

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sci. Ivan Malčić, <https://orcid.org/0000-0002-1060-0988>  
Zavod za pedijatrijsku kardiologiju, Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;  
e-mail: [ivan.malcic1@gmail.com](mailto:ivan.malcic1@gmail.com)

Primljeno 19. veljače 2018., prihvaćeno 5. ožujka 2019.

i metaboličke bolesti (npr., Anderson-Fabryjeva bolest, glikogenoze) te amiloidoza.<sup>1,11,12,13</sup> Ipak, u kliničkom prosuđivanju i dalje dominiraju tri velike skupine KM-a (DKM, HKM, RKM) i entitetski oblici (ADVKM, NKKM), a zatim oni „drugi“ koji se moraju razlučiti. Pedijatrijski kardiolozi moraju usko surađivati s drugim supspecijalnostima (genetika, metabolizam, neurologija), ali i s terapijskim timovima (kardijalna kirurgija, elektroterapija). Zahvaljujući radu više timova stručnjaka, danas su dijagnostika i liječenje primarnih KM-a vrlo opsežni pa je broj bolesnika koji preživljavaju sve veći. Potaknuti napretkom u ovoj struci, odlučili smo u retrospektivnoj studiji prikazati vlastite rezultate u razumijevanju, dijagnosticiranju i liječenju kardiomiopatija u obliku populacijske epidemiološke studije i dijelom kliničke epidemiološke studije.

### Bolesnici i metode

Bolesnici su djeca liječena u Referentnom centru za pedijatrijsku kardiologiju RH od 1988. do 2016. godine s dijagnozom „kardiomiopatija“. Istraživanje uključuje tri razdoblja: 1. od početka 1988. do kraja 1997. godine (10 godina), 2. od početka 1998. do kraja 2010. (12 godina) i 3. od početka 2011. do kraja 2016. godine (6 godina). Populacijska epidemiologija istražuje se svih 28 godina (sva tri razdoblja), a razdoblja 2. i 3. (18 godina) uključuju i kliničku epidemiologiju (tijek i ishod liječenja). Usporedbom vrijednosti iz pojedinih razdoblja istraživanja želimo prikazati dinamiku pojave KM-a i ocijeniti projekciju prema budućnosti. Razvrstavanje u podskupine prema fenotipskim, morfološkim i hemodinamskim obilježjima učinjeno je prema smjernicama prve međunarodno prihvaćene klasifikacije kardiomiopatija iz 1996. godine:<sup>10</sup> 1. DKM, 2. HKM, 3. RKM i 4. entitetski oblici koji se tada navode kao NKKM i ADVKM. U dijagnosticiranje su uključene sve metode pretraživanja: anamneza, klinička obilježja, klinički pregled, elektrokardiografija (EKG), ultrazvuk srca (engl. *echocardiography* – ECHO), scintigrafija miokarda, kompjutorizirana tomografija (engl. *computed tomography* – CT), magnetska rezonancija (MR), biopsija miokarda i elektrofiziologija te neuropedijatrijske i metaboličke metode pretraživanja. Opisane su i analizirane sve metode liječenja (medikamentno i kirurško liječenje, elektroterapija i transplantacija srca). Glavni cilj istraživanja bio je ispitati učestalost pojavnosti KM-a u djece, odnos spolova kod KM-a te odnos KM-a prema drugim organskim bolestima.

### Analiza podataka – statističke metode

Svi podaci na tablicama prikazani su apsolutnim frekvencijama, ali i udjelima u pojedinoj skupini kako bi bili međusobno usporedivi. Fisherov egzaktni test (engl. *Fisher's exact test*) upotrebljavao se za usporedbu

uspješnosti razlikovanja kardiomiopatija prema različitim razdobljima. Pri odbacivanju nulte hipoteze proveden je *post-hoc* egzaktni binomni test (engl. *Exact binomial test*) radi usporedbe uspješnosti klasifikacije KM-a drugog i trećeg razdoblja s prvim razdobljem. Pri tom višestrukome testiranju korekcija *p*-vrijednosti provedena je primjenom Bonferronijeve metode. Postojanost pojavnosti raznih klasa diferenciranih KM-a u različitim razdobljima određena je intraklasnim korelacijskim koeficijentom (engl. *Intraclass correlation coefficient* – ICC) koji je izračunan upotrebom dvosmjernog modela temeljenog na konzistenciji pojavnosti pojedinih vrsta KM-a u različitim razdobljima ( $k = 3$ ).<sup>14</sup> Odstupanje od jednake prevalencije spolova (50%), kao i odstupanje udjela DKM-a nepoznata uzroka (obiteljskih DKM-a) od literaturnog podatka određeno je egzaktnim binomnim testom. Poboljšanje etiološkog razrješenja DKM-a izračunano je primjenom Fisherova egzaktnog testa. Svi provedeni statistički testovi dvosmjerni su uz razinu statističke značajnosti  $\alpha = 0,05$ . Obrada svih statističkih podataka napravljena je u programskom jeziku R.<sup>15</sup>

### Rezultati istraživanja

U 28-godišnjem razdoblju (siječanj 1988. – prosinac 2016.) u našoj je Klinici hospitalizirano 315-ero djece s dijagnozom KM-a, podijeljeno u tri razdoblja. Rezultate prvog razdoblja (siječanj 1988. – prosinac 1997., 10 godina) publicirali smo u novijoj literaturi,<sup>11</sup> a navodimo ih zbog provjere epidemiološke dinamike različitih oblika KM-a s drugim razdobljima koja dosad nisu objavljena. Drugo razdoblje čini 12 godina (siječanj 1998. – prosinac 2010.), a treće razdoblje 6 godina (siječanj 2011. – prosinac 2016.). U svim opisanim razdobljima dominira DKM koji u ukupnom zbroju dijagnoza čini 42,5% (43%, 43,7%, 39,7%), a slijedi u stalnome relativnom odnosu HKM s 37,1% (35,5%, 39,7%, 35,3%). Restriksijski KM dijagnosticira se uglavnom u srednjoj vrijednosti od 6,4% (5%, 5,5%, 8,8%) u odnosu prema ukupnom broju KM-a. S protokom vremena zamjetno se češće dijagnosticiraju entitetski oblici KM-a (5,8 – 16,2%), a primjećuje se i znatan pad učestalosti nediferenciranih oblika KM-a (tablica 1.). U razdoblju od siječnja 1998. do prosinca 2016. godine primljena su 194 bolesnika s dijagnozom KM-a, od toga 112 muških (57,7%). DKM se nalazi kod 82/194 bolesnika (42,3%), HKM kod 45/82 bolesnika (38,1%), RKM kod 15/184 bolesnika (7,7%). U cijelosti prevladava muški spol (57,7%), a i kod pojedinačnih glavnih oblika (DKM 54,9%, HKM 60,8%, RKM 60%). Entitetski oblici čine 10,8%, bez razlike u spolu (tablica 2.). Dakle, uočena je povećana prevalencija muške djece među bolesnicima s kardiomiopatijom ( $p = 0,037$ ; 95%-tni CI = [50,4, 64,8]%). Iako je uočena povećana prevalencija muškog spola, uvidom u razlike prevalen-

TABLICA 1. DJECA HOSPITALIZIRANA S DIJAGNOZOM KARDIOMIOPATIJE TIJEKOM TRIJU RAZDOBLJA, S UKUPNIM VREMENOM ISTRAŽIVANJA 28 GODINA, RAZVRSTANA PREMA KLASIFIKACIJI IZ 1996. GODINE<sup>10</sup>  
 TABLE 1. CHILDREN WITH DIAGNOSIS OF CARDIOMYOPATHY DURING THREE TIME PERIODS, WITH TOTAL TIME OF INVESTIGATION OF 28 YEARS, CLASSIFIED ACCORDING TO CLASSIFICATION FROM 1996<sup>10</sup>

Vrsta kardiomiopatije /Type of cardiomyopathy	1988. – 1997.		1998. – 2010.		2011. – 2016.		Ukupno/Total	
Diferencirane/classified	108	(89%)	124	(98%)	68	(100%)	300	(95%)
Dilatacijske/dilated	52	(48%)	55	(44%)	27	(40%)	134	(45%)
Hipertrofične/hypertrophic	43	(40%)	50	(40%)	24	(35%)	117	(39%)
Restriksijske/restrictive	6	(6%)	9	(7%)	6	(9%)	21	(7%)
Entiteti/entities	7	(6%)	10	(9%)	11	(16%)	28	(9%)
Nediferencirane/unclassified	13	(11%)	2	(2%)	0	(0%)	15	(5%)
Ukupno/total	121		126		68		315	
p-vrijednost*/p-value*			p < 0,001		p = 0,001			

\* razlika u uspješnosti klasifikacije u odnosu prema uspješnosti klasifikacije u razdoblju 1988. – 1997.  
 /difference in classification of cardiomyopathies in relation to classification during period 1988-1997

TABLICA 2. DJECA HOSPITALIZIRANA S DIJAGNOZOM KARDIOMIOPATIJE U RAZDOBLJU OD 1998. DO 2016. RAZVRSTANA PREMA KLASIFIKACIJI IZ 1996. GODINE S PRIKAZOM ODNOSA PREMA SPOLU

TABLE 2. CHILDREN HOSPITALIZED WITH DIAGNOSIS OF CARDIOMYOPATHY BETWEEN 1998-2016 CLASSIFIED ACCORDING TO CLASSIFICATION FROM 1996, IN RELATION TO GENDER

Vrsta kardiomiopatije /type of cardiomyopathy	Muškarci/ukupno (udio) /Male/total (proportion)		p*
Diferencirane/Classified	110/192	(57%)	0,051
Dilatacijske/dilated	45/82	(55%)	0,440
Hipertrofične /hypertrophic	45/74	(61%)	0,081
Asimetrične /asymmetric	22/33	(67%)	0,080
Simetrične/symmetric	23/41	(56%)	0,533
Restriksijske/restrictive	9/15	(60%)	0,607
Entiteti/entities	11/21	(52%)	1,000
Nekompaktne /non-compaction	8/16	(50%)	1,000
Aritmogene desnoventrikularne /arrhythmogenic right ventricular	3/5	(60%)	1,000
Nediferencirane/unclassified	2/2	(100%)	0,500
Ukupno	112/194	(58%)	0,037

\* usporedba relativnog udjela frekvencije muškaraca s očekivanom /comparison of male frequency to expected (50%)

cije spolova na razini pojedinih oblika KM-a (s iznimkom NKKM-a) nije se mogla potvrditi statistička značajnost te razlike zbog malog broja bolesnika ili malog odstupanja od očekivanoga ravnomjernog odnosa

muške i ženske djece. U skupini entitetskih oblika dominira NKKM, a broj nediferenciranih KM-a u razdoblju nakon 1998. godine zanemarivo je malen (1%). Postoji statistički značajna razlika u uspješnosti klasifikacije kardiomiopatija tijekom različitih razdoblja ( $p < 0,001$ ). Uspješnost klasifikacije bila je statistički značajno veća u oba razdoblja: 1998. – 2010. ( $p < 0,001$ ; 95%-tni CI = [94,4, 99,8]%) i 2011. – 2016. ( $p = 0,001$ ; 95%-tni CI = [94,7, 100,0]%) u odnosu prema razdoblju 1988. do 1997., u kojem je uspješnost klasifikacije KM-a iznosila 89%. Pojavnost različitih klasa KM-a u ova tri razdoblja bila je vrlo konzistentna (ICC = 0,937; 95%-tni CI = [0,586, 0,996];  $F(3,6) = 16$ ;  $p = 0,003$ ) (tablica 1.).

Obuhvatimo li razdoblje od 1998. do 2016., nalazimo 82 bolesnika s DKM-om od kojih je u njih 27 (32,9%) biopsijom miokarda utvrđen miokarditis. Kod 15 bolesnika (18,3%) DKM je nastao u sklopu aritmogenih komplikacija: trajne spojne kružne tahikardije (engl. *Permanent junctional reciprocating tachycardia* – PJRT), kaotičnog atrijskog ritma, ventrikularne tahikardije (VT), s prevalencijom muškog spola. Osmero djece (9,7%) stalno se prati zbog Duchenneove mišićne distrofije, pri čemu su sva muškog spola (8/0) jer je posrijedi X-vezana bolest. Broj se ove djece nije povećavao jer se DKM javlja na prijelazu u odraslu dob. U četvero djece (4,9%) uzrok DKM-a bio je Bland-White-Garlandov sindrom (BWGS), odnosno ALCAPA (engl. *Anomalous left coronary artery from the pulmonary artery*). Osobito rijetka stanja koja imaju pretpostavljenu vezu sa sporadičnom hiposelenemijom (npr., celijakija) uzrokom su DKM-a u 8 bolesnika (9,8%). Usporedimo li etiologiju DKM-a kod naših bolesnika, nalazimo znatno poboljšanje definiranja uzroka bolesti u odnosu prema razdoblju od 1998. do 2010. Nema

TABLICA 3. UZROK DILATACIJSKE KARDIOMIOPATIJE (DKM) U DVA RAZDOBLJA (1998. – 2010. I 2011. – 2016.); REZULTATI POKAZUJU POBOLJŠANJE ETIOLOŠKOG RAZJAŠNENJA UZROKA DKM-A S RAZVOJEM DIJAGNOSTIČKIH METODA I TIMSKOG RADA

TABLE 3. ETIOLOGY OF DILATED CARDIOMYOPATHY (DCM) IN TWO PERIODS (1998-2010 AND 2011-2016); RESULTS SHOW IMPROVEMENT IN CLARIFYING THE ETIOLOGY OF DCM WITH DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC METHODS AND TEAM WORK

Uzrok/cause	1998. – 2010.		2011. – 2016.		Ukupno/total		Metode dokazivanja etiološkog čimbenika /methods for etiology diagnosis
	ukupno /total (%)	muškarci /male (%)	ukupno /total (%)	muškarci /male (%)	ukupno /total (%)	muškarci /male (%)	
Poznat/known	38 (69%)	20 (53%)	24 (89%)	16 (67%)	62 (76%)	36 (58%)	
Miokarditis /myocarditis	18 (33%)	8 (44%)	9 (33%)	6 (67%)	27 (33%)	14 (52%)	biopsija miokarda/myocardial biopsy
Aritmije /arrhythmia	7 (13%)	3 (43%)	8 (30%)	7 (88%)	15 (18%)	10 (67%)	PJRT, kaotični atrijski ritam /chaotic atrial rhythm VT (EKG)/VT (ECG)
Bland-White-Garlandov sindrom	2 (4%)	0	2 (7%)	1 (50%)	4 (5%)	1 (25%)	novorođenčad – upućena kao DKM (Angio)/newborn referred as dilated cardiomyopathy
Miopatija /myopathia (Duchenneova)	8 (15%)	8 (100%)	0 (0%)		8 (10%)	8 (100%)	redovite kontrole, ACE-inhibitori /regular follow-up, ACE inhibitors
Drugo /other	3 (5%)	1 (33%)	5 (19%)	2 (40%)	8 (10%)	3 (38%)	– Wolframov sindrom/Wolfram syndrome – 2 × celijakija/2x celiac disease – 2 × Reyeov sindrom/2x Reye syndrome – hiposelenemija/selenium deficiency
Nepoznat /unknown	17 (31%)	7 (41%)	3 (5%)	1 (33%)	20 (24%)	8 (40%)	(6 uz PSG – dilatacija nije uvjetovana hemodinamski /6 with CHD dilated cardiomyopathy)
Ukupno/total	55	27 (49%)	27	17	82	44 (54%)	

ACE – enzim koji konvertira angiotenzin/angiotensin-converting enzyme, PSG – prirođena srčana grješka/CHD – congenital heart defect, DKM – dilatacijska kardiomiopatija, EKG – elektrokardiogram, PJRT – trajna spojna kružna tahikardija/permanent junctional reciprocating tachycardia, VT – ventrikularna tahikardija

razlike u dokazu miokarditisa kao uzroka DKM-a, ali postoji znatna razlika u prepoznavanju KM-a uzrokovanih aritmijama (PJRT, kaotični atrijski ritam, VT) i očituje se u odnosu od 12,7% (7/55) (razdoblje 1998. do 2010.) prema 38,6% (8/27) (razdoblje 2011. do 2016.), uz srednju vrijednost od 18,3% (15/82) za cijelo razdoblje kliničke epidemiološke studije (1998. do 2016. godina) (tablica 3.). Slične odnose nalazimo i kod osobitih stanja (5,5% : 9,8%). U prvom razdoblju nalazimo trećinu etiološki nejasnih stanja kod DKM-a (31%), a do kraja 2016. nalazimo manje od četvrtine nejasnih uzroka DKM-a (24%) (tablica 3.). Razlozi se nalaze u boljem dijagnosticiranju aritmogenih DKM-a i prepoznavanju osobitih stanja popraćenih DKM-om (npr., sporadična hiposelenemija, celijakija kao mogući uzrok hiposelenemije i Reyeov sindrom). U posljednjih 6 godina smanjio se postotak nejasnih stanja za 6,5%. Iako je u razdoblju od 2011. do 2016. etiološki uspješno razriješeno 89% DKM-a, što je porast u odnosu prema 69% iz razdoblja 1998. do 2010., ta razlika na granici je statističke značajnosti ( $p = 0,059$ ;  $OR = 3,530$ ; 95%-tni  $CI = [0,885, 20,783]$ ).

Kod hipertrofičnih KM-a ravnali smo se dokazima da su asimetrični HKM-i sarkomiopatije koje su posljedica poremećaja mutacije najmanje 16 različitih gena što kodiraju zadebljanje septuma pa je na osnovi takvog stajališta 44,9% bolesnika etiološki razjašnjeno (33/74). Smatramo etiološki razjašnjenima i 10 (13,5%) bolesnika s neurološkim bolestima koji imaju HKM (10/74), a zatim, prema učestalosti, slijede HKM-i zbog nasljednih metaboličkih bolesti, njih 9 (12,2% – 9/74) i različitih drugih sindromskih bolesti s 8,1% (6/74). Neurološke, metaboličke i sindromske bolesti s hipertrofičnim KM-om navedene su na tablici 4. Tek 14 bolesnika (18,8%) ostaje nerazvrstano u skupini izoliranih HKM-a još nepoznata uzroka.

Klinička epidemiologija prikazana je u razdoblju od 1998. do 2016. godine (18 godina), dakle, kod 194 bolesnika s KM-om. Čak 40-ero djece (20,6% – 40/194) nije primalo terapiju, njih 48-ero (24,7% – 48/194) liječeno je digitalisom, furosemidom i ACE-inhibitorima, među njima najčešće djeca s DKM-om (33/48 – 68,6%). Beta-blokatore primilo je 21,1% bolesnika (41/194), među njima najčešće djeca s HKM-om (25/41 – 61%). Antagoniste kalcija davali smo malom

TABLICA 4. HIPERTROFIČNE KARDIOMIOPATIJE U RAZDOBLJU OD 1998. DO 2016. RAZVRSTANE PREMA ETIOLOGIJI  
TABLE 4. THE SPECTRUM OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHIES BETWEEN 1998-2016 ACCORDING TO ETIOLOGY

Hipertrofične kardiomiopatije /hypertrophic cardiomyopathy		Ukupno/ Total (%)
Asimetrična/asymmetric		33 (45%)
Neurološke bolesti/neurologic disease		10 (14%)
Epilepsija, mentalna retardacija /epilepsy, mental retardation	5	
Miopatije i neuropatije /myopathy and neuropathy	3	
Friedreichova ataksija/Friedreich ataxia	2	
Metaboličke bolesti/metabolic disease		9 (12%)
Pompeova bolest/Pompe disease	2	
Mitochondriopatije/mitochondrial disease	2	
Manjak karnitina/carnitine deficiency	1	
Anderson-Fabryjeva bolest /Anderson-Fabry disease	1	
Poremećaj respiratornog lanca /respiratory chain disease	1	
Glikogenoza III/glycogenosis type III	1	
Sindromske bolesti/syndrome		6 (8%)
Loweov sindrom/Lowe syndrome	2	
Heterotaksija, asplenija /Heterotaxy, asplenia	1	
Coffin-Lowryjev sindrom /Coffin-Lowry syndrome	1	
Leopardov sindrom/Leopard syndrome	1	
Noonanin sindrom/Noonan syndrome	1	
Druge bolesti/other disease		2 (3%)
Policistični bubrezi /polycystic kidney disease	1	
Lezija miokarda, aritmije /myocardial lesion, arrhythmia	1	
Nepoznati uzrok/unknown cause		14 (19%)
Ukupno/total		74

broju bolesnika s HKM-om (2,1%), a izolirano ACE-inhibitore primalo je 19,6% (38/194) bolesnika, i to s DKM-om (31/38 – 81,6%). Od bolesnika koji su ostali pod kontrolom pedijatrijskih kardiologa enzimsku terapiju primalo je 9 bolesnika (4,6%), a neku drugu terapiju primala su 34 bolesnika (17,4%), što se pretežno odnosi na antiaritmike koji ne spadaju u prethodno spomenute lijekove. U spomenutom je razdoblju umrlo 7,2% (14/194) djece s KM-om, od toga polovica (50%) s DKM-om (tablica 5.).

U elektroterapiju ubrajamo elektrokardiokonverziju i elektrostimulaciju, srčanu resinkronizaciju (engl. *Cardiac resynchronisation* – CRS), ugradnju ICD-a i elektrofiziologiju s ablacijom ili bez nje, što se u prvom redu odnosi na ablaciju supstrata koji izaziva aritmogenu kardiomiopatiju (PJRT, ektopična tahikardija, VT). Elektrostimulacijom je liječeno šest bolesnika (3,1%), a CRS-om samo tri bolesnika (1,5%). Elektrofiziologija s ablacijom izvedena je u samo dva bolesnika, a najčešća elektroterapijska metoda bila je ugradnja ICD-a (5,2% – 10/194), od toga najčešće u skupini bolesnika s ADVKM-om (4/10 – 40%), a po tri bolesnika bila su u skupinama s DKM-om i HKM-om. U šest je bolesnika (3,1%) KM liječen kardiokirurški, a da nije riječ o TS-u. Jedna je bolesnica s DKM-om liječena osobito metodom ventrikulo-ventrikularne interakcije (engl. *Ventricular-ventricular interaction* – VVI), što se postiže zaomčavanjem plućne arterije (engl. *Pulmonary artery banding* – PAB),<sup>68,72</sup> a u petoro je djece s HKM-om (asimetrični tip) učinjena mioktomija prema Morrowu. Od 2011. godine u našoj je ustanovi započela transplantacija srca (TS) u djece. Sva djeca s kriterijima za TS imala su KM, a ne prirodne srčane grješke. Učinjeno je 8 (4,1%) TS-a, u prvom redu kod bolesnika s DKM-om (5/8 – 62,5%) (tablica 6.). Čak su 34 bolesnika (17,5%) liječena elektroterapijom i kardiokirurški. Na osnovi izvora iz drugog rada nalazimo da je od 8 transplantiranih bolesnika dvoje umrlo neposredno poslije operacije (subakutno i akutno odbacivanje), a ostali se uspješno dalje liječe, s krivuljom preživljenja od 75% nakon 5 godina.<sup>40</sup>

## Rasprava

*Epidemiološke značajke:* Postoji nekoliko velikih epidemioloških studija koje su posvećene KM-u, a slijede suvremene definicije i prethodno opisane klasifikacije.<sup>1,16,17,18</sup> Uz populacijske epidemiološke studije koje respektiraju klasifikaciju KM-a iz 2006. godine (genetika), javljaju se i kliničke epidemiološke studije KM-a (klinički tijek, strategija prevencije i terapija).<sup>19,20</sup> Upravo naša studija ujedinjuje primarno populacijsku<sup>11</sup> i kliničku epidemiologiju. Na osnovi naše prve studije nalazimo 38,81 pacijenta s KM-om na 10.000 novorođenih u ukupnoj populaciji, od čega na DKM otpada njih 16,68, na HKM 13,8, a na RKM 1,93 na 10.000.<sup>11</sup> Prema prikazu na tablici 1., vidljivo je da se relativni odnos između osnovnih oblika KM-a ne mijenja u razdoblju od 28 godina. Znatno se povećava broj entitetskih oblika (od 5,8 na 8,9%) i smanjuje broj bolesnika koji se ne mogu razvrstati u skupine s poznatom etiologijom.<sup>1</sup> Od djece s dijagnozom KM-a koja gravitiraju našem Centru njih 42,5% ima DKM, 37,1% HKM, 6,7% RKM, 8,9% entitetske oblike, a 4,8% nediferencirani KM. U retrospektivnoj studiji koja je provedena na korejskoj djeci odnos DKM :

TABLICA 5. MEDIKAMENTNO LIJEČENJE KARDIOMIOPATIJA U RAZDOBLJU OD 1998. DO 2016. I ISHOD BOLESTI

TABLE 5. MEDICAL TREATMENT OF CARDIOMYOPATHIES IN PERIOD BETWEEN 1998-2016 AND OUTCOME

	DKM /DCM	HKM /HCM	RKM /RCM	ADVKM /ARVCM	NKKM /NCCM	Ukupno/Total (%)*
Bez terapije/without therapy	32	1			7	40 (21%)
S terapijom/with therapy						154 (79%)
Digitalis/digitalis	33		9		6	48 (25%)
β-blokatori/β-blockers	6	25	4	5	1	41 (21%)
Antagonisti kalcija /calcium channel blockers		4				4 (2%)
ACE-inhibitori/ACE inhibitors	31		4		3	38 (20%)
Glukokortikoidi/glucocorticoids	8					8 (4%)
Enzimi/enzymatic therapy	2	7				(5%)
Ostali lijekovi/other drugs	25	1	4		4	34 (18%)
Smrtni ishodi/lethal outcome	7	3	2		2	14

\* udio je izračunan na temelju ukupnog broja bolesnika (N = 194)/percentage calculated on base of total patient number; ACE – enzim koji konvertira angiotenzin, ADVKM – aritmogena kardiomiopatija desne klijetke, DKM – dilatacijska kardiomiopatija, HKM – hipertrofična kardiomiopatija, NKKM – nekompaktna kardiomiopatija, RKM – restriksijska kardiomiopatija

TABLICA 6. ELEKTROTHERAPIJA, KARDIOKIRURŠKE OPERACIJE I ISHOD BOLESTI (1998. – 2016.)

TABLE 6. ELECTRICAL THERAPY, CARDIAC SURGERY AND DISEASE OUTCOME (1998-2016)

	DKM /DCM	HKM /HCM	RKM /RCM	ADVKM /ARVCM	NKKM /NCCM	Ukupno/Total (%)*
Implantabilni kardioverterski defibrilator/implantable cardioverter defibrilator	3	3		4		10 (5%)
Transplantacija srca /heart transplantation	5		3			8 (4%)
Elektrokardiokonverzija + elektrostimulacija /electrical cardioversion + cardiac pacing	3		2		1	6 (3%)
Kardiokirurška op. /Cardiac surgery (PAB*, Morrow*)	1	5				6 (3%)
CRS	1		2			3 (2%)
Elektrofiziologija s ablacijom /electrophysiology study with ablation		1		1		2 (1%)
Smrtni ishodi/lethal outcome	7	3	2		2	14

\* udio je izračunan na temelju ukupnog broja bolesnika/percentage calculated on base of total patient number (N = 194); ADVKM – aritmogena kardiomiopatija desne klijetke, CRS – srčana resinkronizacija/cardiac resynchronisation, DKM – dilatacijska kardiomiopatija, HKM – hipertrofična kardiomiopatija, NKKM – nekompaktna kardiomiopatija, PAB – pulmonalno arterijsko zaomčavanje (banding)/pulmonary artery banding, RKM – restriksijska kardiomiopatija

HKM : RKM iznosio je 66,4% : 23,5% : 6,5% i 3,6% za ostale.<sup>21</sup> U američkoj studiji nalazimo 58% DKM-a, 30% HKM-a, 5% RKM-a i 5% ADVKM-a.<sup>22</sup> Postoje veće razlike između rezultata istraživanja incidencije u

studijama iz Finske, Australije i Koreje.<sup>18,23,24</sup> Moguće je da one proizlaze iz rasne pripadnosti, ali na njih svakako utječu metode istraživanja, uključni i isključni kriteriji i slično. Tako korejska studija uključuje samo



djecu do 15 godina, a poznato je da se upravo HKM učestalije počinje otkrivati u kasnoj adolescenciji.

*Dilatacijska kardiomiopatija* očituje se dilatacijom lijeve klijetke (LV) i globalnom sistoličkom disfunkcijom, odnosno ejekcijskom frakcijom (EF) < 50%, uz odsutnost koronarnog ili nekoga drugog uzroka (sistemska hipertenzija, valvularne srčane bolesti i upalne bolesti srca). Ipak, najčešćim uzrokom DKM-a drži se miokarditis pa je u prvoj fazi bolesti nemoguće razlikovati upalni DKM od ostalih DKM-a. Smatra se da na obiteljske oblike otpada 50% slučajeva.<sup>25</sup> Čini se da postoje razlike između obiteljskih i stečenih DKM-a, ali se ta razlika ne može generalizirati. Naime, obiteljski DKM-i obično se pogoršavaju s dobi sa znakovima srčane insuficijencije, atrijskih i zatim ventrikularnih aritmija te sindromom iznenadne smrti.<sup>26</sup> Za sve bolesnike koji pokazuju refraktornost na terapiju posljednja je opcija TS. Postoje zacijelo i bolesnici sa supkliničkim znakovima bolesti koji nikada ne dospiju liječniku. Još valja uzeti u obzir i činjenicu da se miokarditis kod DKM-a ne može isključiti bez biopsije miokarda i adekvatne analize bioptata.<sup>27</sup> Vidljivo je da DKM-i stalno čine najveći dio KM-a u dugom vremenskom slijedu (28 godina) (tablica 1.), ali analizom bioptata miokarda (Dallaski kriteriji)<sup>28</sup> nalazimo da je miokarditis uzrok DKM-a u trećine naših bolesnika, neovisno o razdoblju od 28 godina (tablica 3.). Prema našem istraživanju, 30 – 40% DKM-a otpada na preboljeli miokarditis, a trećina njih pripada drugim uzrocima kao što je navedeno na tablici 3. U razdoblju od 1998. do 2016. udio dilatacijskih KM-a nepoznata uzroka bio je 24%, što je bitno različito od podataka objavljenih u literaturi:  $p < 0,001$ ; 95%-tni CI = [15,5, 35,1%]. Po tomu se naš zaključak razlikuje od literaturnih spekulacija o 50%-tnom udjelu obiteljskih DKM-a u njihovu ukupnom broju.<sup>25</sup>

*Hipertrofične kardiomiopatije* najčešće pripadaju genski uvjetovanim bolestima, a očituju se hipertrofijom srčanih stijenka, bez dilatacije srčanih kaviteta i bez prisutnosti druge sistemske srčane bolesti. Prema novim smjernicama, hipertrofičnom se stijenkom smatra svako zadebljanje septuma ili stražnje stijenke veće od 15 mm (ultrazvuk, MR) ili 13 – 14 mm kod članova već opterećene obitelji, a kod djece ako je zadebljanje stijenke veće od 2 SD-a (SD – standardna devijacija) prema spolu, dobi i površini tijela.<sup>29</sup> Hipertrofija srčanog mišića LV-a može biti asimetrična ili simetrična, sa subaortalnom stenozom ili bez nje.<sup>30</sup> Nasuprot prijašnjim mišljenjima, klinički tijek i rizik od iznenadne smrti kod ovih su bolesnika vrlo niski i iznose 1% na godinu.<sup>31,32</sup> Mutacije gena koji kodiraju sintezu sarkomernih bjelančevina najčešći su uzrok HKM-a i čine 30 – 65% asimetričnih hipertrofičnih KM-a,<sup>32,33</sup> a ostali dio genskog supstrata ostaje nepoznat. Manji dio bolesnika s HKM-om ima Noonanin

sindrom (NS) i takozvane RASopatije (leopardov sindrom ili NSML (engl. *Noonan syndrome with multiple lentiginos*)), kardiofakiokutani sindrom (CFCS), Costellov sindrom, sindrom nalik na Noonanin sindrom,<sup>34</sup> neuromuskularne bolesti (Friedreichova ataksija),<sup>33,35</sup> mitohondriopatije,<sup>36</sup> lizosomske bolesti nakupljanja (npr., Fabryjeva i Danonova bolest) te češće X-vezane nego autosomne bolesti koje se očituju primarnom hipertrofijom miokarda.<sup>2,37</sup> U svojem smo istraživanju pretpostavili da su asimetrični HKM-i uzrokovani mutacijom sarkomernih gena prisutni u 44,9% slučajeva, 13,5% otpada na neuromuskularne bolesti (miopatije, neuropatije, Friedreichova ataksija), 12,2% na dokazane metaboličke bolesti i 8% na sindromske bolesti iz skupine kardiofacijalnih sindroma.<sup>34</sup> Izolirane hipertrofije miokarda čiju etiologiju još nismo mogli vezati uz neki sistemski uzrok nalazimo u 18,8% bolesnika s HKM-om u razdoblju od 18 godina (1998. – 2016.). Dakle, uzrok HKM-a može se raspoznati u više od 80% oboljelih.

*Restriksijska kardiomiopatija* očituje se restriktivnom fiziologijom, najčešće s normalnom debljinom srčanih stijenka i dobrom sistoličkom, ali vrlo ograničenom diastoličkom funkcijom ventrikula. Govori se o slaboj rastegljivosti obiju klijetka, s posljedičnom dilatacijom obje pretklijetke. Vrlo je rijetka, a prevalencija joj je nepoznata. Danas se razmatra uloga lakog lanca amiloida zbog mutacije gena koji kodiraju transtiretin, što se smatra uzrokom RKM-a.<sup>13,38</sup> Najčešće je udružena s funkcionalnim ograničenjima zbog diastoličke disfunkcije (ograničeno diastoličko punjenje uz smanjenje udarnog volumena), što je uvijek vjesnik loše prognoze.<sup>39</sup> U svojem istraživanju nalazimo malen udio pacijenata s RKM-om, osobito u prvom dijelu studije (1988. do 1997.), a nešto veći broj u posljednjih 18 godina (7 – 9%) od ukupnog broja pacijenata s KM-om. Ipak, od 8-ero djece kod koje je u našoj klinici transplantirano srce, troje je imalo RKM.<sup>40</sup>

*Entitetski oblici KM-a:* Aritmogenu kardiomiopatiju desne klijetke karakterizira pretvaranje miokarda u masno i vezivno tkivo, s posljedičnom pojavom zloćudnih ventrikularnih aritmija. Naziva se i *triangle dysplasia* zbog osobitog smještaja patoloških promjena u „trokutu“ desnog ventrikula (DV) (ulazno-izlazni trakt – ventrikularni apeks), što je razlogom sistoličke disfunkcije DV-a sa spomenutim zloćudnim aritmijama.<sup>41</sup> Iako je bolest obiteljska s autosomno dominantnim nasljeđivanjem, može biti i recesivna s pridruženim promjenama na kosi (engl. *woolly hair*) i koži (palmoplantarna hiperkeratoza) pa se u literaturi opisuje kao Naksoški sindrom (engl. *Naxos syndrome*) i Carvajalov sindrom, a nastaje zbog mutacija gena koji kodiraju dezmosome.<sup>42,43</sup> U novije vrijeme prihvaćaju se kriteriji za pedijatrijsku dob<sup>44</sup> na osnovi kojih se već tada može terapijski intervenirati medikamentima i elektroterapijom.<sup>45</sup>

Izolirana ljevoventrikularna nekompaktna kardiomiopatija (LVNKKM) očituje se pojavom dubokih recesusa između endokarda i epikarda, jamačno kao posljedice poremećaja u razvoju miokarda. Klinički simptomi ovise o ekspresiji tih promjena, tako da se oni očituju kao KM s visokim stupnjem srčane insuficijencije već rano postpartalno (ako je zahvaćen velik dio miokarda od baze prema apeksu), a može se očitovati samo morfološkim promjenama na vrhu srca bez kliničkih simptoma. U entitetske oblike KM-a spada i kardiomiopatija *takotsubo*.<sup>1,46,47</sup> Sve je manji broj KM-a nepoznata uzroka, a sve veći broj spomenutih entitetskih oblika, uglavnom zbog boljih teoretskih spoznaja i većih dijagnostičkih mogućnosti. Zato u razdoblju od prvih 10 godina nalazimo 5,8% entiteta, a u posljednjih 6 godina njih 16,2% (tablica 1.).

**Dijagnostičke metode:** Za dijagnostiku se rabe neinvazivne dijagnostičke metode (EKG, RDG, ECHO, MR),<sup>20,21</sup> ali i biomarkeri<sup>48</sup> i gensko testiranje.<sup>49</sup> U invazivne dijagnostičke metode ubrajaju se radionuklidna ventrikulografija, kateterizacija srca s pridruženim postupcima kao što su biopsija miokarda, ali i opsežna analiza bioptata,<sup>27,50,51</sup> a kod aritmogenih kardiomiopatija i elektrofiziologija. Ispravna interpretacija nalaza povećava ukupnu osjetljivost dijagnostičkog procesa i diferencijalne dijagnoze. Nezaobilazna rendgenska snimka pokazuje odnos srca prema plućima (veličina, zastoj).<sup>49</sup> EKG je patološki čak u 75 – 95% svih KM-a,<sup>52,53</sup> a pokazuje brojna stanja koja mogu biti patognomonični znakovi nekih oblika KM-a (osobito poremećaja ionskih kanala), hipertrofije srčanih stijenka, ektopije, atrijske fibrilacije, tahiaritmija kod DKM-a i brojnih drugih. EKG je nezaobilazan u dijagnosticiranju aritmogenih epizoda. Na osnovi ehokardiografija možemo klasificirati KM-e i odrediti stupanj disfunkcije već pri rutinskom pregledu, a ECHO sadržava i zlatne standarde za hipertrofiju srčanih stijenka (Z-zbroj), razvrstavanje u skupine (simetrična, asimetrična), prepoznavanje stenotičkih procesa u izlaznom traktu LV-a, ocjenu sistoličke i diastoličke funkcije ventrikula (ventrikularna učinkovitost – Teijev indeks), a može se otkriti i asimptomatski KM.<sup>54,55</sup> Biomarkeri služe za procjenu stupnja srčanog zatajenja, poglavito B-tip natriuretskog peptida (BNP), odnosno njegov perkursor (proBNP). Povišene su vrijednosti znak širokog spektra srčane patnje kod smanjene sistoličke funkcije LV-a, povišenih intrakardijalnih tlakova i miokardijalne ishemije, ali i diferencijalne dijagnoze prema pridruženim plućnim simptomima (plućna arterijska hipertenzija – PAH). Veoma su važni biomarkeri koji označavaju oštećenje srčanog mišića putem oslobađanja mišićnih enzima (troponin T i I).<sup>56</sup> Budući da KM može biti uzrokovan metaboličkim bolestima (mitohondriopatije, poremećaji oksidacije masnih kiselina, glikogenoze), nužno je provesti biokemijske i metaboličke testove.<sup>49,57</sup> Ponajprije time

možemo razdvojiti citoskeletoptije od sarkomiopatija. Premda se u većini centara ne mogu testirati svi dosad poznati genski determinirani KM-i, u nekim je situacijama primjena genskih testova ključna za odluku o načinu i intenzitetu liječenja (aritmije kod HKM-a zbog mutacije teškog lanca beta-miozina, troponina T i I i slično, mutacija dezmozoplakina kod Naksoškog i Carvajalova sindroma),<sup>42,46,47</sup> a u posljednje vrijeme osobita se pozornost posvećuje genskom aspektu restriktivskih kardiomiopatija s amiloidozom.<sup>58,59,60</sup> U svojoj studiji služili smo se svim spomenutim metodama, što je pridonijelo smanjenju broja nedokučivih etioloških čimbenika. Širok spektar dijagnostičkih metoda kojima smo se koristili u kliničkoj evaluaciji KM-a najbolje je prikazan na tablicama 3. i 4. Osim uobičajene i rutinske primjene RDG snimke, pri obradi KM-a dužni smo proširiti raspon mogućnosti koje pruža ECHO (doplerska analiza, funkcionalna mjerenja prema standardima). Velik doprinos točnosti dijagnoze i diferencijalne dijagnoze možemo zahvaliti metodama opisanima na tablici 3., s osobitim naglaskom na biopsiji miokarda (više od 30% dokazanih miokarditisa kod DKM-a), metaboličkoj obradi DKM-a (više od 12% bolesnika s HKM-om), neurološkom testiranju (više od 13% KM-a u okviru poznatih neuroloških sindroma) i testiranju drugih sindroma i bolesti (tablica 4.). Najveća smo ograničenja imali u području molekularne genetike jer se te metode sporo uvode u našoj zemlji, a pacijente koji su, prema tijeku bolesti i kliničkim osobitostima, imali malignu mutaciju kod nekih DKM-a (ADVKM, Carvajalov sindrom) ili asimetričnih HKM-a upućivali smo uz dosta teškoća u skupe inozemne laboratorije. Moguće je da će u budućnosti broj nejasnih dijagnoza KM-a, poglavito dilatacijskih, biti smanjen rutinskom primjenom molekularnogenskog testiranja. Zbog nepriступne molekularne genetike za određivanje prisutnosti virusnih epitopa metodom RT-PCR-a (engl. *Reverse transcription polymerase chain reaction*) u nekih se bolesnika ne može završiti dijagnostički postupak i odlučiti se za glukokortikoide ili protiv njih čak ni nakon analize bioptata miokarda.<sup>51</sup>

**Medikamentno liječenje i elektroterapija:** Medikamentno liječenje DKM-a sadržava tri osnovne skupine lijekova, a njihova primjena ovisi o težini kliničkih simptoma te o iskustvu i procjeni pedijatrijskog kardiologa. Antikongestivna terapija ACE-inhibitorima i spironolaktonom može se dati izolirano djeci s asimptomatskim oblicima ljevoventrikularnog DKM-a.<sup>61,62</sup> Diuretike valja davati djeci sa simptomima srčanog zastoja radi euolemije (furosemid, hidroklorotiazid). Digitalis se uključuje u liječenje kada se pojave simptomi srčane insuficijencije, ali ne treba ga davati djeci s klinički asimptomatskom ventrikularnom disfunkcijom.<sup>61</sup> Liječenje HKM-a mnogo je složenije zbog njihove etiopatogenetske osnove. Te su kardiomiopatije i

glavni uzroci iznenadne srčane smrti koja u prvom redu nastupa tijekom ili neposredno nakon tjelesnih napora, iako može nastupiti i bez takvih povoda.<sup>63</sup> Stoga je u liječenje potrebno uključiti modificirani stil života, zabraniti neke sportove, a od farmakoterapije uključiti antagonist kalcija i beta-blokatore. Dvokomorska elektrostimulacija, septalna mioktomija (Morrow) ili transkronarna alkoholna septalna ablacija ovise o možda pridruženoj subaortalnoj stenozu izlaznog trakta LV-a koja ne odgovara na lijekove. Za rizične skupine koje mogu dovesti do iznenadne smrti terapija izbora jest ugradnja ICD-a, što, prema relevantnim studijama, daje bolje rezultate od primjene antiaritmika.<sup>63</sup> Kod asimptomatskih oblika bolesti osobito se dobri rezultati mogu postići rutinskom primjenom beta-blokatora i antagonista kalcija.<sup>32,64,65</sup> Prikladna molekularnogenska analiza pozitivno utječe na odluku o načinu liječenja HKM-a, poglavito asimetričnih sa sumnjom na moguću prisutnost zloćudne mutacije.<sup>31,32,33</sup> Diuretici i digitalis ne daju se asimptomatskim bolesnicima s opstrukcijskim oblicima HKM-a, ali se često propisuju beta-blokatori i antagonisti kalcija, ponajprije onima sa srednje teškom ili vrlo teškom subaortalnom opstrukcijom. Lijekovi kao što su verapamil i propranolol mogu se dati rutinski radi smanjenja opstrukcije u izlaznom traktu LV-a, a od antiaritmika možemo primijeniti amiodaron i dizopiramid jer tako snižavamo rizik od sindroma iznenadne srčane smrti (ISS). Malen broj bolesnika s pretežno HKM-om primao je prema uputama enzimske terapiju u djetu, što se primarno odnosi na pacijente s poremećajem beta-oksidacije, ali i na neke s glikogenozama. Iako se terapija CRS-om pretežno primjenjuje u odrasloj dobi, zahvaljujući novim klasifikacijama,<sup>1,12,44</sup> sve se više daje i djeci. Njome se postiže mehanička sinkronija koja omogućava produljenje vremena punjenja LV-a, smanjuju se mitralna insuficijencija i septalne diskinezije.<sup>49</sup> Ugradnja ICD-a preporučuje se u prvom redu pacijentima s asimetričnim hipertrofičnim KM-om kod kojih postoji sumnja na malignu mutaciju na osnovi obiteljske anamneze ili kliničkog tijeka (sinkopalne krize) ili, pak, imaju molekularnogenski dokazanu malignu mutaciju gena za teški lanac beta-miozina ili troponina T.<sup>66</sup> Usto se ICD ugrađuje bolesnicima s ADVKM-om i RKM-om s očitim aritmijama.<sup>49</sup> Primjena elektroterapije u radu našeg Centra prikazana je na **tablici 6.** iz čega je vidljivo da smo rabili sve metode koje se danas preporučuju u liječenju KM-a, i to kako slijedi: elektrokardioverzija i elektrostimulacija kod 6 (3,1%) bolesnika, CRS kod 3 (1,5%), ugradnja ICD-a u 10 (5,2%) bolesnika i elektrofiziologija s ablacijom u dvoje djece (1%). Premda je riječ o relativno malom broju bolesnika (10,8%; 21/194), slutimo da je elektroterapija uvelike pridonijela malom postotku smrtnosti u cijeloj skupini, osobito zato što većina ovih bolesnika ima rizik od ISS-a.

*Kardiokirurška terapija i transplantacija srca:* Septalna mioktomija preporučuje se u nekih simptomatskih bolesnika s opstrukcijskim oblikom HKM-a<sup>66</sup> radi smanjenja simptoma srčane insuficijencije zbog opstrukcije izlaznog trakta LV-a ili teže mitralne regurgitacije.

Većina bolesnika s terminalnim oblikom DKM-a nalaže TS. Prije same transplantacije, a radi premošćivanja vremena dok se čeka srce, često je potrebno služiti se metodama kao što su potpora inotropima, mehanička ventilacija i potpora mehaničkim umetcima.<sup>49</sup> Danas se već i kod djece rabi VAD (engl. *Ventricular assist device*).<sup>67</sup> Dobar odabir bolesnika i temeljit pristup transplantaciji srca (indikacije, kriteriji, preoperativna priprema i posttransplantacijsko liječenje) omogućuju uklanjanje simptoma srčane insuficijencije i znatno poboljšanje kvalitete života djece s DKM-om. Na osnovi podataka iz **tablice 6.** mioktomijom smo liječili 5 bolesnika s opstrukcijskim oblikom asimetričnog HKM-a. Primijenili smo i novu metodu uspješnog liječenja terminalnog oblika DKM-a što se zasniva na reverzibilnom zaomčavanju plućne arterije (PAB), a koja ima očuvanu funkciju desne klijetke (engl. *Preserved Right Ventricular Function – PRV*) u dobnoj skupini prije druge godine života.<sup>68,72</sup> Transplantaciju srca započeli smo 2011. god. s krivuljom preživljenja od 75%.<sup>40</sup> Nova istraživanja otvaraju nadu za liječenje neishemijskih DKM-a genskom terapijom i matičnim stanicama,<sup>69,70</sup> a i kod ishemijskih DKM-a istražuje se mogućnost liječenja matičnim stanicama.<sup>70,71</sup>

## Zaključak

Prihvatanjem epidemioloških osobitosti, teoretskih spoznaja te suvremenih dijagnostičkih i terapijskih metoda kardiomiopatije u dječjoj dobi više se ne smatraju rijetkim, nevažnim i neizlječivim bolestima, već su česte, važne i liječive. To se može postići zahvaljujući timskom radu i međusobnom prožimanju pedijatrijske kardiologije s drugim supspecijalnostima.

## POKRATE/ABBREVIATION:

ADVKM/ARVCM – aritmogena kardiomiopatija desne klijetke/*Arrhythmic right ventricular cardiomyopathy*

ALCAPA/ALCAPA – anomalni utok koronarne arterije u pulmonalnu arteriju/*Anomalous left coronary artery at pulmonary artery*

BWG – Bland-White-Garlandov sindrom/*Bland-White-Garland syndrome*

CRS – srčana resinkronizacija/*cardiac resynchronisation*

CT – kompjutorizirana tomografija/*computed tomography*

DKM/DCM – dilatacijska kardiomiopatija/*dilated cardiomyopathy*

ES – elektrostimulator – *electrical stimulation*

HKM/HCM – hipertrofična kardiomiopatija/*hypertrophic cardiomyopathy*

ICC – intraklasni korelacijski koeficijent/*intra-class correlation coefficient*

ICD – implantabilni kardioverterski defibrilator/*implantable cardioverter defibrillator*

ISS/SDS – iznenadna srčana smrt/*sudden death syndrome*

KM/CM – kardiomiopatija/*cardiomyopathy*

KBC – Klinički bolnički centar/*Clinical hospital centre*

LQTS – sindrom produženog QT-intervalu/*long QT syndrome*

NKKM/NCCM – nekompaktna kardiomiopatija/*non-compaction cardiomyopathy*

PAB – zaomčavanje (*banding*) plućne arterije/*pulmonary artery banding*

PJRT – trajna spojna kružna tahikardija/*permanent junctional reciprocating cardiomyopathy*

PSG/CHD – prirodene srčane grješke/*congenital heart disease*

PRKAG2 – engl. *5'-AMP-activated protein kinase subunit gamma-2*

RKM/RCM – restriksijska kardiomiopatija/*restrictive cardiomyopathy*

RT PCR – engl. *Reverse transcription polymerase chain reaction*

SQTS – sindrom skraćenog QT-intervalu/*short QT syndrome*

TS/HT – transplantacija srca/*heart transplantation*

VT – ventrikularna tahikardija/*ventricular tachycardia*

## LITERATURA

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E i sur. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–6.
- Cecchi F, Tomberli B, Olivotto I. Clinical and molecular classification of cardiomyopathies. *Glob Cardiol Sci* 2012;4:1–11.
- Virchow R. Cellular Pathology as Based upon Physiological and Pathological Histology. Preveo: Chance F. London: John Churchill; 1860., str. 342–3. [originalni rad objavljen u Berlinu, 1858.].
- Brigden W. Uncommon myocardial diseases: the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet* 1957;273(7007):1179–84.
- Emanuel R. Familial cardiomyopathies. *Postgrad Med J* 1972; 48:742–5.
- Goodwin JF, Gordon H, Hollman A, Bishop MB. Clinical aspects of cardiomyopathy. *Br Med J* 1961;1(5219):69–79.
- Goodwin JF. The frontiers of cardiomyopathy. *Br Heart J* 1982;48:1–18.
- Abelmann WH. Classification and natural history of primary myocardial disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1984;27:73–94.
- Report of the WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;44:672–3.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M i sur. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841–2.
- Malčić I, Jelušić M, Kniewald H i sur. Epidemiology of cardiomyopathies in children and adolescents: a retrospective study over the last ten years. *Cardiol Young* 2002;12:253–9.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G i sur. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807–16.
- Rapezzi C, Quarta CC, Riva L i sur. Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(7):398–408.
- Gamer M, Lemon J, Fellows I, Singh P. Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement. 2012; R package version 0.84. Dostupno na: <http://CRAN.R-project.org/package=irr>.
- R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria; 2017. Dostupno na: <https://www.R-project.org/>.
- Bagger JP, Baandrup U, Rasmussen K, Moller M, Vesterlund T. Cardiomyopathy in western Denmark. *Br Heart J* 1984;52: 327–31.
- Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy: a populationbased study in Olmsted County, Minnesota, 1975–1984. *Circulation* 1989;80:564–72.
- Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O i sur. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. *Am J Epidemiol* 1997;146:385–93.
- Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA i sur. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol* 2013;9(6):817–48.
- Hong YM. Cardiomyopathies in children. *Korean J Pediatr* 2013;56(2):52–9.
- Oh JH, Hong YM, Choi JY i sur. Idiopathic cardiomyopathies in Korean children: 9-year Korean multicenter study. *Circ J* 2011;75:2228–34.
- Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA i sur. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med* 2003;348:1647–55.
- Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P i sur. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003;348:1639–46.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD i sur. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006; 296:1867–76.
- Jacoby D, McKenna WJ. Genetics of inherited cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;33(3):296–304.
- Merlo M, Pyxaras SA, Pinamonti B i sur. Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse remodeling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(13):1468–76.
- Malčić I, Jelašić D, Šarić D i sur. Dijagnostička vrijednost biopsije miokarda i suvremena analiza biopata u dijagramu dijagnostičkog toka primarnih i drugih kardiomiopatija u djece. *Liječ Vjesn* 2004;26:227–34.

28. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987; 18:619–24.
29. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO i sur. ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:2761–96.
30. Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG i sur. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114(21):2232–9.
31. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121:445–56.
32. Planinc D. Hipertrofične kardiomiopatije. U: Malčić I i sur. (ur.). Prirodene srčane greške od dječje do odrasle dobi – smjernice za liječenje odraslih s prirodnim srčanim greškama (OPSG). Zagreb: Medicinska Naklada; 2017., str. 303–17.
33. Girolami F, Ho CY, Semsarian C i sur. Clinical features and outcome of hypertrophic cardiomyopathy associated with triple sarcomere protein gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(14):1444–53.
34. Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Noonan Syndrome and other RAS/MAPK Pathway Syndrome. U: Muenke M, Kruszka PS, Sable C, Belmont JW (ur.). *Congenital Heart Disease: Molecular Genetics, Principles of Diagnosis and Treatment*. Basel: Karger; 2015., str. 122–30. Dostupno na: <https://doi.org/10.1159/000375210>.
35. Klockgether T. Update on degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol* 2011;24(4):339–45.
36. Schapira AH. Mitochondrial diseases. *Lancet* 2012;379(9828):1825–34.
37. Keren A, Syrris P, McKenna W. Hypertrophic cardiomyopathy: the genetic determinants of clinical disease expression. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5(3):158–68.
38. Brodeh A, Ferrier RA, Hamilton SJ i sur. Mutations in FLNC are Associated with Familial Restrictive Cardiomyopathy. *Human Mutation* 2016;37(3):269–79.
39. Webber SA, Lipshultz SE, Sleeper LA i sur.; *Pediatric Cardiomyopathy Registry Investigators*. Outcomes of restrictive cardiomyopathy in childhood and the influence of phenotype: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2012;126(10):1237–44.
40. Malčić I, Anić D, Bartoniček D i sur. Transplantacija srca u djece u Hrvatskoj – naša prva iskustva. *Liječ Vjesn* 2018;140(1–2):7–18.
41. Basso C, Bauce B, Corrado D, Thiene G. Pathophysiology of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2011;29(4):223–33.
42. Malčić I, Buljević B. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Naxos island disease and Carvajal syndrome. *Central Eur J Paed* 2017;13(2):93–106.
43. Malčić I, Kniewald H, Jelić A, Fressart V, Jelašić D. Carvajal syndrome – rare entity of cardiocutaneous syndrome in a child from the Mediterranean part of Croatia – report on a new mutation of a desmoplakin gene. *Cardiol Young* 2015; 25(Suppl 1):86.
44. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D i sur. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010;31:806–14.
45. Malčić I, Kniewald H, Tokić Pivac V, Jelašić D, Buljević B. Aritmogena kardiomiopatija desne klijetke – jesmo li suvremeni dijagnostičkim i terapijskim pristupom izbjegli tragediju u obitelji? *Liječ Vjesn* 2016;138:339–44.
46. Planinc D. Kardiomiopatije. U: Malčić I i sur. (ur.). Prirodene srčane greške od dječje do odrasle dobi – smjernice za liječenje odraslih s prirodnim srčanim greškama (OPSG). Zagreb: Medicinska Naklada; 2017, str. 271–327.
47. Buljević B. Entitetski oblici kardiomiopatija od dječje do odrasle dobi. U: Malčić I i sur. (ur.). Prirodene srčane greške od dječje do odrasle dobi – smjernice za liječenje odraslih s prirodnim srčanim greškama (OPSG). Zagreb: Medicinska Naklada; 2017, str. 328–338.
48. Price JF, Thomas AK, Grenier M i sur. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006;114:1063–9.
49. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2010; 375:752–62.
50. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM i sur. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1914–31.
51. Bowles NE, Ni J, Kearney DL i sur. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:466–72.
52. Montgomery JV, Harris KM, Casey SA, Zenovich AG, Maron BJ. Relation of electrocardiographic patterns to phenotypic expression and clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;96:270–5.
53. Maron BJ, McKenna WJ, Elliott P i sur. Hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 1999;282:2302–3.
54. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1699–708.
55. Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a wide angle, two dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol* 1981;48:418–28.
56. Rossano JW, Denfield SW, Kim JJ i sur. B-type natriuretic peptide is a sensitive screening test for acute rejection in pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(6):649–54.
57. Semsarian C; CSANZ Cardiac Genetics Diseases Council Writing Group. Guidelines for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2011;20:688–90.
58. Mocumbi AO, Yacoub S, Yacoub MH. Neglected tropical cardiomyopathies: II. Endomyocardial fibrosis: myocardial disease. *Heart* 2008;94(3):384–90.
59. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A i sur. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(25):2419–26.
60. Zangwill SD, Naftel D, L'Ecuyer T i sur.; *Pediatric Heart Transplant Study Investigators*. Outcomes of children with restrictive cardiomyopathy listed for heart transplant: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(12):1335–40.

61. *Harmon WG, Sleeper LA, Cuniberti L i sur.* Treating children with idiopathic dilated cardiomyopathy (from the Pediatric Cardiomyopathy Registry). *Am J Cardiol* 2009;104:281–6.
62. *Grenier MA, Fioravanti J, Truesdell SC, Mendelsohn AM, Vermilion RP, Lipshultz SE.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for ventricular dysfunction in infants, children and adolescents: a review. *Prog Pediatr Cardiol* 2000;12:91–111.
63. *Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ.* New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1249–54.
64. *Ostman-Smith I.* Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence – strategies to prevent sudden death. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24:637–52.
65. *Maskatia SA.* Hypertrophic cardiomyopathy: infants, children, and adolescents. *Congenit Heart Dis* 2012;7:84–92.
66. *Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ.* The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336:775–85.
67. *Frazier OH, Rose EA, Oz MC i sur.* Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1186–95.
68. *Schranz D, Akintuerk H, Voelkel NF.* „End-stage“ heart failure therapy: potential lessons for congenital heart disease: from pulmonary artery banding and interatrial communication to paralel circulation. *Heart* 2017;103(4):262–7.
69. *Vinge LE, Raake PW, Koch WJ.* Gene therapy in heart failure. *Circ Res* 2008;102:1458–70.
70. *Liu J, Shuijter JB, Goumans MJ i sur.* Cell therapy for myocardial regeneration. *Curr Mol Med* 2009;9:287–98.
71. *Schachinger V, Erbs S, Elsasser A i sur.* Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur Heart J* 2006; 27:2775–83.
72. *Schranz D, Recla S, Malčić I, Kerst G, Akintürk H.* Pulmonary artery banding in dilative cardiomyopathy of young children: review and protocol based on the current knowledge. *Transl Pediatr* 2019;8(2):151–60. doi: 10.21037/tp.2019.04.09.