Kardiyomiyopatiler

Cardiomyopathies

Ebru AZAPAĞASI[a],
Mutlu UYSAL YAZICI[a]

[a]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Yoğun Bakım BD,
Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Mutlu UYSAL YAZICI
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Yoğun Bakım BD,
Ankara, Türkiye
mutluuysal@yahoo.com

ÖZET Pediatrik kardiyomiyopatiler, kalp kasının mekanik ve elektriksel bozukluklarıyla karakterize, nadir görülen heterojen bir hastalık grubudur. Dilate kardiyomiyopatiler, vakaların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Hipertrofik kardiyomiyopatiler, ikinci en yaygın grubu oluştururken; daha nadir görülen sol ventrikül non-kompakşın ve restriktif kardiyomiyopatiler onları takip eder. Enfeksiyöz, metabolik, genetik ve sendromik durumlar vakaların büyük kısmından sorumludur. Dilate kardiyomiyopatili çocuklarda tipik klinik tablo konjestif kalp yetmezliğidir; diğer fenotiplerde ise semptomlar daha değişkendir. Kardiyomiyopatinin doğal seyri, hastalığın tipi ve altta yatan etiyoloji tarafından belirlenir. Ulusal düzeyde yürütülen bir çalışmada 10 yıllık nakilsiz sağkalım oranlarının hipertrofik kardiyomiyopatide %80, dilate kardiyomiyopatide %62 ve sol ventrikül non-kompakşın kardiyomiyopatide %48 olduğunu ortaya koymuştur. Restriktif fenotipe sahip çocuklarda uzun dönem sağkalım oranları, genellikle erken dönemde kalp nakli listesine alınmaları nedeniyle net olarak değerlendirilememektedir. Genel olarak, ölüm ve kalp nakli gibi olayların büyük çoğunluğu, ilk başvuru sonrası geçen iki yıl içinde meydana gelmektedir. Bu derlemede, dilate, hipertrofik, restriktif çocukluk çağı kardiyomiyopatilerine dair epidemiyoloji, klinik seyir ve sonuçları anlatılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyomyopati; dilate; hipertrofik; restriktif

ABSTRACT Pediatric cardiomyopathies are rare and heterogeneous group of diseases characterized by mechanical and electrical abnormalities of the heart muscle. Dilated cardiomyopathies account for approximately half of the cases. Hypertrophic cardiomyopathies are the second most common group, followed by the less common left ventricular non-compaction and restrictive cardiomyopathies. Infectious, metabolic, genetic, and syndromic conditions account for the majority of cases. The typical clinical presentation in children with dilated cardiomyopathy is congestive heart failure; symptoms in other phenotypes are more variable. The natural history of cardiomyopathy is determined by the type of disease and the underlying etiology. A national study found that 10-year transplant-free survival rates were 80% for hypertrophic cardiomyopathy, 62% for dilated cardiomyopathy, and 48% for left ventricular non-compacting cardiomyopathy. Long-term survival rates in children with restrictive phenotypes cannot be accurately assessed due to their early placement on the heart transplant list. In general, the majority of deaths and heart transplants occur within two years of initial presentation. This review describes the epidemiology, clinical course, and outcomes of dilated, hypertrophic, and restrictive childhood cardiomyopathies.

Keywords: Cardiomyopathy; dilated; hypertrophic; restrictive

Pediatrik kardiyomiyopatiler, kalp kasının mekanik ve elektriksel bozukluklarıyla karakterize, nadir görülen heterojen bir hastalık grubudur. Çocukluk çağı kardiyomiyopatilerinin yıllık toplam insidansı yaklaşık 100.000 çocukta 1 olarak tahmin edilmekte olup, bu oran yaşamın ilk iki yılında belirgin şekilde daha yüksektir. Dilate kardiyomiyopatiler (DKMP), vakaların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Hipertrofik kardiyomiyopatiler, ikinci en yaygın grubu oluştururken; daha nadir görülen sol ventrikül

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Azapağası E, Uysal Yazıcı M. Kardiyomiyopatiler. Akca Çağlar A, editör. Kardiyolojik Aciller. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.88-97.

non-kompakşın ve restriktif kardiyomiyopati (RKMP)'ler onları takip eder. Çocuklarda kardiyomyopati sıklığı şu şekildedir; dilate KMP (%50-60), hipertrofik KMP (%25-40), sol ventrikül (LV) non-compaction (%9), restriktif ve diğer KMP nedenleri (%3).

Enfeksiyöz, metabolik, genetik ve sendromik durumlar vakaların büyük kısmından sorumludur. DKMP'li çocuklarda tipik klinik tablo konjestif kalp yetmezliğidir; diğer fenotiplerde ise semptomlar daha değişkendir. Kardiyomiyopatinin doğal seyri, büyük ölçüde hastalığın tipi ve altta yatan etiyoloji tarafından belirlenir. Ulusal düzeyde yürütülen bir popülasyon temelli çalışmanın sonuçları, 10 yıllık nakilsiz sağkalım oranlarının hipertrofik kardiyomiyopatide %80, DKMP'de %62 ve sol ventrikül non-kompakşın kardiyomiyopatide %48 olduğunu ortaya koymuştur. Restriktif fenotipe sahip çocuklarda uzun dönem sağkalım oranları, genellikle erken dönemde kalp nakli listesine alınmaları nedeniyle net olarak değerlendirilememektedir. Genel olarak, ölüm ve kalp nakli gibi olayların büyük çoğunluğu, ilk başvuru sonrası geçen iki yıl içinde meydana gelmektedir. Dilate, hipertrofik, restriktif ve non-kompakşın terimleri, kardiyomiyopatilerin fenotipik sınıflandırılmasında kullanılmakta olup, spesifik hastalıkları değil, kalp kasının farklı morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini tanımlamaktadır. Bu derlemede, dilate, hipertrofik, restriktif çocukluk çağı kardiyomiyopatilerine dair epidemiyolojiye, klinik seyire ve sonuçlara odaklanılmıştır.[1,2]

DİLATE KARDİYOMİYOPATİ

GİRİŞ

Pediatrik Dilate Kardiyomiyopati (DKMP), biventriküler ve atriyal dilatasyonun eşlik ettiği ve sistolik disfonksiyon ile karakterize bir kalp hastalığıdır. Bu tablo, azalmış miyokardiyal kontraktilite ile birlikte seyreder. Pediatrik DKM hastalarının büyük çoğunluğu, başlangıçta konjestif kalp yetmezliği semptomlarıyla başvurur; bu duruma sıklıkla elektriksel ileti bozuklukları veya ekstra-kardiyak anomaliler eşlik eder.[3]

Bu bölümde pediatrik DKMP'nin epidemiyolojisi, etiyolojisi, klinik bulguları, tanısal yaklaşımları, prognozu ve tedavi stratejisi özetlenmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan verilere göre; pediatrik DKMP'nin prevalansı, 100.000 kişide yaklaşık 0.57-1.13 olgu olarak bildirilmiştir ve tüm pediatrik kardiyomiyopati vakalarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır.[1,3] Ancak bu rakamların, açıklanamayan ani ölümler nedeniyle gerçek hastalık prevalansını olduğundan düşük tahmin etmiş olabileceği belirtilmektedir.[3]

Pediatrik DKMP, ağırlıklı olarak yaşamın ilk iki yılında görülmekte olup, tanı konma yaşının ortanca değeri 1.5 yıldır; hastaların %41'i ise ilk yaş içinde tanı almaktadır. Pediatrik DKMP teşhisi konan çocukların prognozu kötüdür; yaklaşık %40'ı teşhisten sonraki iki yıl içinde kalp nakli olmakta veya ölmektedir.[4,5] Pediatrik DKMP, primer konjenital bir durum olarak veya kalbi zorlayan başka bir hastalığa sekonder olarak gelişebilir. Yaygın etiyolojiler arasında doğumsal metabolizma bozuklukları, sendromik nedenler, miyokardit ve ailesel kardiyomiyopati yer alır.[3] Ayrıca inflamasyon, toksik etkiler veya kalıtsal patojenik varyantlar da DKMP gelişiminde rol oynayabilir.[3] Ancak pediatrik DKMP vakalarının çoğunluğu (%66-69) idiopatiktir.[6,7] Bu idiopatik vakaların büyük ölçüde altta yatan genetik anormalliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.[8]

ETİYOLOJİ

Pediatrik DKMP patogenezi, çok çeşitli neden ve etiyolojik faktörleri içermektedir. Bu faktörler, birincil hastalığa yol açan genetik yatkınlıklardan, ikincil DKMP'ye neden olan inflamatuar ve metabolik bozukluklara kadar uzanır.[3] Hastalığın patogenez yapısı göz önüne alındığında, çocuklarda sol ventrikül hacim yükünü anlamlı düzeyde artıran herhangi bir durum, etiyolojik bir faktör olarak değerlendirilebilir.[5] Tablo 1'de Singh ve ark. ve Towbin ve ark.yaptığı çalışmalarda DKMP'nin en sık görülen nedenleri gösterilmiştir.[4,9]

Vakaların %1'inde DKM'nin tanımlanmış malformasyon sendromlarıyla birlikte görüldüğü saptanmıştır; bu durum genetik faktörlerin olası etkileşimini ortaya koymaktadır. Pediatrik DKMP'nin genetik zemini, hastalığın

TABLO 1: Pediatrik DKMP'nin başlıca nedenleri[4,9]

Etiyoloji	Singh ve ark. (n = 261)	Towbin ve ark. (n = 1,426)
İdiopatik	76%	66%
Miyokardit	12%	16%
Ailesel kardiyomiyopati	7%	5%
Nöromuskuler hastalıklar	3%	9%
Doğumsal metabolik hastalıklar	1%	4%
Sendromik çocuklar	1%	1%

DKMP: Dilate kardiyomiyopati

TABLO 2: Pediatrik dilate kardiyomiyopatinin patogenezinde rol oynayan bazı proteinler

Protein Ailesi	İlgili Genler
Sarkomerik proteinler	Aktin: *ACTC1, ACTC2*
	Aktin bağlayan protein: *ACTN2, FLNC, NEXN*
	Miyozin: *MYH6, MYH7*
	Miyozin -bağlayan protein: *MYBPC3*
	Titin: *TTN*
	Tropomiyozin: *TPM1*
	Troponin: *TNNT2, TNNC1, TNNI3*
Nükleer proteinler	Lamin: *LMNA*
	Timopoetin : *TMPO/LAP2*
İyon kanalları & transport proteinler	Junctofilin : *JPH2*
	Fosfolamban: *PLN*
	Sodyum Kanal: *SCN5A*
Sitoiskelet & ECM proteinler	Dezmin: *DES*
	Dezmoplakin: *DSP*
	Distrofin: *DMD*
	Fukutin: *FKT*
	Laminin: *LAMA4*
	LIM alanı bağlayıcı protein: *LDB3*
	Metavinculin: *VCL*
	Rotatin: *RTTN*
Diğer Proteinler	BCL2-ilişkili protein: *BAG3*
	RNA-bağlayıcı motif protein: *RBM20*

başlangıcı ve ilerleyişinde belirleyici rol oynayan geniş bir mutasyon yelpazesini kapsar. Bu genetik altyapı, pediatrik DKMP'nin fenotipik olarak ortaya çıkmasına kadar uzanan patofizyolojik sürecin ilk halkasını oluşturur. En sık görülen mutasyonlar sarkomer, sitokeleton, sarkolemma, iyon kanalları ve hücreler arası bağlantılar gibi kardiyak yapısal ve fonksiyonel bileşenleri etkiler.[3,8]

Tablo 2'de, pediatrik DKMP'ye katkıda bulunduğu keşfedilen seçilmiş bazı genetik mutasyonlar ele alınmaktadır.[3]

KLİNİK

Pediatrik DKMP'nin çok yönlü klinik özelliklerini anlamak, tanının hızlı konulması, zamanında tedavinin başlatılması ve uygun desteğin sağlaması açısından son derece önemlidir. DCMP tanılı çocuklar, farklı klinik bulgular sergiler. Pediatrik Kardiyomiyopati ve Kalp Yetmezliği Kayıt Sistemi'nin (PCMR) ilk 15 yılına ait temel bulguların gözden geçirildiği bir çalışmada, pediatrik DKMP hastalarının %71'inin konjestif kalp yetmezliği (KKY) belirti ve semptomlarıyla başvurduğu, %27'sinin ise New York Kalp Derneği (NYHA) sınıflamasına göre evre IV kalp yetmezliği olarak değerlendirildiği bildirilmiştir.[10]

Semptomlar arasında dispne, beslenme güçlüğü ve en ağır vakalarda ani kardiyak ölüm yer alabilir.[3] 1987-1996 yılları arasında 184 çocukluk çağı DKMP vakasını izleyen Ulusal Avustralya Çocuk Kardiyomiyopati Çalışma Grubu verilerine göre, vakaların %5'i ani kardiyak ölüm sonrası tanı almıştır. Ayrıca %2'si egzersiz intoleransı veya aritmiler nedeniyle, %3'ü ise aile öyküsü olan bireylerde rutin tarama ile saptanmıştır. Hastaneye başvuru sırasında Avustralya Çalışma Grubu hastalarının %45'i yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış gerektirmiştir. Bozulmuş kalp fonksiyonu göz önüne alındığında, klinisyenler yeterli dolaşım ve perfüzyonu sağlamak için vakaların yaklaşık %40'ında inotropik desteğinin gerekli olduğunu düşünmüştür.[11] Ayrıca, bazı hastaların klinik seyri böbrek yetmezliği, tromboembolik olaylar ve karaciğer yetmezliği gibi hastalıklarla ilişkili komorbiditelerle komplike olmuştur. Bu veriler, çocuklarda başlangıçta önemsiz gibi görünen semptomların değerlendirilmesinde dikkatli olunması gerektiğini vurgulamaktadır. Erken tanı konulması, akut konjestif kalp yetmezliği alevlenmelerinin veya ani kardiyak ölümün önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle pediatrik DKMP gibi sinsi seyreden hastalıklarda, hafif semptomların bile titizlikle izlenmesi, yaşam kurtarıcı olabilir.[3,11]

TANI

1995 Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Kardiyoloji Dernekleri Federasyonu (WHO/ISFC), DKMP'yi sol ventrikülün veya her iki ventrikülün dilatasyonu ve kontraksiyon bozukluğu olarak tanımlamıştır. Bu tanımda, miyokardiyal disfonksiyonun derecesinin anormal yüklenme koşullarından veya iskemik hasarın boyutundan bağımsız olması gerektiği vurgulanmıştır.[12] Amerikan Kalp Derneği (AHA) ise 2019 yılında çocukluk çağı DKMP'ye özgü bir tanım yayımlamış; bu tanım özünde aynı yaklaşımı koruyarak pediatrik DKMP'yi sistolik disfonksiyonla birlikte dilate sol ventrikül varlığı olarak tanımlamıştır. Ekokardiyografi, DKMP şüphesiyle başvuran pediatrik hastaların ilk değerlendirmesinde temel tanı aracıdır. AHA tarafından yayımlanan bildiride tanı kriterleri arasında, ekokardiyografi ile saptanan sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) z-skorunun >2 ve sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD) z-skorunun >2 olması yer almaktadır. Çalışmalar DKMP'de sol ventrikül dilatasyonuna ve sistolik disfonksiyona miyokardiyal hipertrofinin de eşlik edebileceğini göstermektedir.[1,3]

Klinik açıdan önemli ekokardiyografik bulgu ise sol ventrikül fonksiyonunun bozulmuş olmasıdır. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), tanısal açıdan değerli bir araç olmakla birlikte, pediatrik DKMP tanısı için genellikle zorunlu değildir. KMR, kardiyak yapı ve fonksiyonun kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlar; özellikle fibrozisin varlığı ve dağılım paterninin belirlenmesinde oldukça faydalıdır.[13] Ayrıca, KMR pediatrik DKMP'nin ilk tanısında sıklıkla gerekli olmasa da, etiyolojiye dair önemli ipuçları sunabilir. Özellikle miyokardit, inflamasyon, miyokardiyal ödem ve demir yüklenmesi gibi durumların değerlendirilmesinde yardımcıdır.[14] Diğer tanı yöntemleri ise genellikle gerekli değildir ve hasta bazında, klinik duruma göre seçilmelidir.[3]

PROGNOZ

Etiyolojiye dayalı olarak pediatrik DKMP hastalarında nakilsiz sağkalım oranları, farklı çalışmalarda değişkenlik göstermekle birlikte, büyük ölçekli popülasyon temelli veriler bazı genel eğilimleri ortaya koymaktadır:[3] Tablo 3'te etiyoloji ile ilişkili kalp nakli yapılmayan hastalarda yıllara bağlı sağ kalım oranları gösterilmiştir.[2]

TEDAVİ STRATEJİLERİ

Pediatrik DKMP tedavisinde üç temel hedef gözetilir:[3]

1. Konjestif kalp yetmezliği belirtilerini hafifletmek,
2. Hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak,
3. Hayati risk taşıyan aritmilerin gelişimini önlemek.

AHA, ejeksiyon fraksiyonu düşük olan pediatrik kalp yetmezliği hastaları için kapsamlı tedavi kılavuzları sunmaktadır.[15] Bu kılavuzlar, çocuklara özgü kanıt düzeylerine göre tedavi seçeneklerini sınıflandırır. Ancak pediatrik DKMP alanında yapılan randomize kontrollü çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, klinik uygulamalarda tedavi kararları çoğunlukla hekimin deneyimine, hastanın semptomlarına ve hastalığın özgün patolojisine göre şekillenir.[3,15]

Tanı konulduğu anda başlanan tedavi oranları şu şekilde bildirilmiştir:[4]

- Anti-konjestif tedavi: %82
- Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEi): %64
- Anti-aritmik ilaçlar: %38
- Beta blokerler: %4
- Kalsiyum kanal blokerleri: %3
- Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO): %3
- Ventriküler destek cihazı (VAD): %2
- Pacemaker veya balon pompa: %1

2011'de yayımlanan bir derlemeye göre, tanıdan bir ay sonra hastaların %84'ü digoksin, diüretik veya her ikisini içeren tedaviler almakta; %66'sı ACEi, %4'ü ise beta bloker kullanmaktadır.[10] Yine tanıdan bir ay sonra, hastaların %16'sının intravenöz inotrop tedavisi aldığı bildirilmiştir.[16]

Erişkin hastalarda yapılan randomize kontrollü çalışmalar, hedefe yönelik ilaçların hastaneye yatış ve ölüm oranlarını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Bu ilaçlar arasında ACEi/Angiotensin reseptör blokörleri (ARB), anjiyotensin reseptör/neprilisin inhibitörleri, beta blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri, ivabradin ve sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörleri (SGLT2) yer alır.[17] Ancak çocuklarda bu tür çalışmaların eksikliği nedeniyle, tedavi stratejileri çoğunlukla erişkin verilerine dayanmaktadır.[3]

Yine de pediatrik hastalarda bazı umut verici çalışmalar mevcuttur. Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada; ACEi/ARB (%98), mineralokortikoid re-

TABLO 3: Transplant yapılmayan DKMP hastalarında etyolojiye bağlı olarak 1-yıl, 5-yıl, 10-yıllık sağkalım oranları[2]

Pediatrik DKMP etiyoloji	n	1-yıllık sağkalım	5-yıllık sağkalım	10-yıllık sağkalım
Tüm vakalar	1,426	%69	%54	%46
İdiopatik	941	%61	%47	%42
Miyokardit	222	%79	%73	%60
Nöromuskuler hastalıklar	125	%83	%52	%26
Ailesel	66	%81	%59	%59
Metabolik hastalıklar	54	%84	%78	%78
Marfan sendromu	15	%91	%76	%76

septör antagonisti (%79) ve β-bloker (%76) tedavileriyle birlikte uygulanan ivabradinin, 116 çocuk hastada ejeksiyon fraksiyonunda (EF) iyileşmeye, natriüretik peptid düzeylerinde azalmaya ve kalp hızında (KH) anlamlı düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, ivabradinin pediatrik kalp yetersizliği tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.[18]

1970'lerin sonlarında digoksin ve diüretiklerle, 2000'lerin başlarında ise özellikle carvedilol gibi β-blokerlerle yapılan çalışmalarda sağkalım açısından anlamlı bir fayda gösterilememiştir.[19,20] Buna karşın erişkin hastalarda β-bloker tedavisinin klinik iyileşme sağladığı bilinmektedir.[21] Pediatrik DKMP'de β-blokerlerin farmakolojik etkinliğine dair güçlü verilerin eksikliği, çocuk kardiyomiyositlerinde gözlenen özgün moleküler adaptasyonlara bağlanmaktadır.[20,22] Yine de carvedilol'un diğer tedavilerle birlikte kullanıldığında fraksiyonel kısalmayı artırdığı, sol ventrikül boyutunu küçülttüğü ve natriüretik peptid düzeylerini azalttığı gösterilmiştir.[23] Bu bulgular, çocuklarda β-blokerlerin semptomatik ve yapısal iyileşme açısından potansiyel faydalarını ortaya koymakta; ancak sağkalım üzerindeki etkilerini netleştirmek için daha geniş kapsamlı, uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.[3] Fosfodiesteraz-3 (PDE-3) inhibitörleri de çocuklar ve erişkinler arasında farklı etkiler göstermektedir.[24] Erişkinlerde uzun süreli kullanımı riskli olan bu ilaçlar, çocuklarda güvenli ve etkili bulunmuş;[24,25] özellikle milrinon gibi ajanlar, transplantasyona geçiş sürecinde akut tedavi olarak tercih edilmiştir.[26] Bu durum, pediatrik kardiyomiyopatide tedavi stratejilerinin erişkinlerden farklı fizyopatolojik temellere dayandığını ve yaşa özgü klinik kararların önemini ortaya koymaktadır.[3] Tedavi planlanırken hastalığın etiyolojisi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bilinen etiyolojiler, farmakoterapinin hastalığın moleküler düzeydeki hedeflerine daha etkili ulaşmasını sağlar. Örneğin akut miyokarditli çocuklarda IVIG, kortikosteroid, antiviral ajanlar veya interferon-β gibi tedaviler uygulanabilir; ancak bu yaklaşımların etkinliğine dair veriler sınırlıdır.[3,27]

Duchenne Musküler Distrofi (DMD) gibi genetik nedenli DKMP'de, ACEi'nin hastalık başlangıcını geciktirdiği gösterilmiştir.[28] Ayrıca, antisens oligonükleotid tedavileri FDA onayı almış ve gen düzenleme alanında yeni umutlar doğurmuştur.[29]

Mitokondri kaynaklı DKMP'de bazı diyet takviyeleri (koenzim Q10, kreatin, L-karnitin, vitaminler) önerilse de, bu yaklaşımları destekleyen güçlü kanıtlar bulunmamaktadır.[30] Öte yandan, primer karnitin eksikliğine bağlı DKMP'de L-karnitin tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir.[31]

Dirençli vakalarda kalp transplantasyonu nihai tedavi seçeneği olarak değerlendirilir. AHA, evre D kalp yetmezliği olan ve sürekli intravenöz inotrop tedavisi, mekanik dolaşım desteğine ihtiyacı olan çocukların, transplantasyon veya palyatif bakım için uygun olduğunu belirtmektedir.[32] Pediatrik DKMP tedavisi, hâlen çok sayıda sınırlayıcı faktörle kuşatılmış, klinik açıdan karmaşık bir alan olarak varlığını sürdürmektedir. Bu sınırlamaların başında, pediatrik kardiyomiyositlerdeki biyomoleküler adaptasyonların ve patofizyolojik süreçlerin yeterince aydınlatılamamış olması gelmektedir. Mevcut klinik uygulamalarda, çocuk hastalar çoğunlukla erişkin kalp yetmezliği protokollerine dayalı tedavi yaklaşımlarıyla yönetilmektedir. [6] Çocuklara özgü etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış farmakolojik seçeneklerin sayısı oldukça sınırlıdır. Bu standart tedavi yaklaşımı; diüretikler, ACEi, β-adrenerjik reseptör blokerleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri gibi ilaçların kullanımını içermektedir.[3,33]

HİPERTROFİK KARDİYOMYOPATİ (HKMP)

GİRİŞ

Sol ventrikül hipertrofisi ile karakterize, çocuklarda morbidite ve ani kardiyak arrest riskinin arttığı, ikinci sıklıkta görülen kalıtsal kardiyomyopati nedenlerinden birisidir. Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP), çoğunlukla (%60-70) kalbin kasılmasını kodlayan birkaç sarkomer genindeki mutasyonlardan kaynaklanan genetik olarak belirlenmiş bir kalp kası hastalığıdır.

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya çapında çeşitli etnik popülasyonlarda yapılan ekokardiyografik çalışmalarla belirlendiği üzere, genel popülasyonda HKMP prevalansı %0,2'dir (Her 100.000 çocukta 0.3-0.5 olarak görülür). Sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) tıkanıklığı belirgin olan (yani gradyan ≥50 mmHg) HKMP hastaları obstrüktif HKMP olarak sınıflandırılırken, hafif veya hiç LVOT tıkanıklığı olmayan hastalar obstrüktif olmayan HKMP olarak sınıflandırılır.

Pediatrik hastalarda düzenli spor sonrası, atletik antrenman veya hipertansiyon gibi uyaranlara karşı kalpte adaptif değişiklikler meydana gelebilir; ancak bu adaptasyonlardan kaynaklanan sol ventrikül hipertrofisi (LVH), HKMP olarak kabul edilmez. Ayrıca, pulmoner parankimal veya vasküler hastalıklar, endokrin hastalık (örneğin annede diyabet), romatizmal hastalık, immünolojik hastalık ve kardiyotoksik maruziyet gibi sekonder LVH nedenleri HKMP olarak kabul edilmez.[34]

NON-SENDROMİK HİPERTROFİK KARDİYOMYOPATİ

Genetik test uygulanan sendromsuz HKMP'li pediatrik hastaların üzerinde yapılan çalışmalarda, yaklaşık %50 ila %70'inde, çoğunlukla sarkomerik proteinleri kodlayan genlerde patojenik veya muhtemel patojenik varyantlar bulunmuştur. Genetik testin tanısal değeri, test paneline dahil edilen spesifik genlere ve çocuğun ailesinde kardiyomiyopati öyküsü olup olmadığına bağlı olarak değişir (pozitiflik genellikle ailesel kardiyomiyopatisi olan çocuklarda daha yüksektir. Sarkomerik HKMP'li birinci derece aile üyelerinde hastalık ekspresyonu önemli ölçüde farklı olabilir. Fenotipik olarak belirlenmiş HKMP'li pediatrik hastaların yaklaşık %30 ila %50'sinde tanımlanmış bir patojenik varyant (fenotipik olarak pozitif/genotip olarak negatif olarak adlandırılır) bulunmayacaktır.Altta yatan neden olarak bir sendromun veya sistemik bir hastalığın klinik belirtilerinin bulunmaması durumunda, bu hastaların henüz keşfedilmemiş bir mutasyon veya genle genetik olarak belirlenmiş olduğu varsayılır. Ancak, basit Mendel kalıtımı tek başına kalıtım modellerini açıklamak için yeterli değildir ve bazı sarkomerik olmayan mutasyonların ve genetik polimorfizmlerin poligenik bir şekilde çalıştığı bilinmektedir.

SENDROMİK HİPERTROFİK KARDİYOMYOPATİ

HKMP'li çocukların yaklaşık %15 ila %25'inde altta yatan genetik sendromlar vardır. 855 HKMP'li çocuğu (yüzde 75'inde non-sendromik HKMP ve %25'inde sendromik HKMP) içeren Pediatrik Kardiyomiyopati Kayıt Çalışmasında alınan bir raporda, sendromik HKMP'li hastalarda tespit edilen nedenler şunlardır: Çoklu konjenital anomali (Multiple Congenital Anomali-MCA) sendromları tüm HKMP vakalarının %9'unu ve sendromik HKMP'nin %36'sını oluşturmaktadır. Noonan sendromu en yaygın sendrom olup, bu kategorideki vakaların %78'ini oluşturmaktadır.[35] Doğuştan metabolizma hastalıkları tüm HKMP vakalarının %9'unu ve sendromik HKMP'nin %34'ünü oluşturmaktadır. Pompe hastalığı en yaygın metabolik hastalık olup, bu kategorideki vakaların %34'ünü oluşturmaktadır.Nöromüsküler bozukluklar, tüm HKMP vakalarının %7'sini ve sendromik HKMP vakalarının %30'unu oluşturmaktadır. Friedreich ataksisi en yaygın nöromüsküler bozukluk olup, bu kategorideki vakaların %88'ini oluşturmaktadır.

HKMP KLİNİK

DKMP'lerde sistolik fonksiyonların da bozulması ile kalp yetmezliği bulguları daha belirgin gözlenmekteyken, HKMP ve RKMP'lerde diyastolik disfonksiyon ön plana çıkmaktadır.

HKMP ile ilişkili semptomlar kalp yetmezliği (KY), göğüs ağrısı veya aritmiler ile ilişkili semptomlar olarak sınıflandırılabilir. HKMP hastalarında hem supraventriküler hem de ventriküler aritmilerin görülme sıklığı artar ve ani kardiyak ölüm (AKÖ) riski artar.

HKMP'li hastaların çoğunda hiçbir semptom görülmez bu nedenle, etkilenen bireylere genellikle aile taraması, rutin muayene sırasında üfürüm saptanması veya anormal bir EKG'nin saptanması sonucunda tanı koyulur. Ancak, hastaneye başvuranlarda LVOT gradyanları ve dispne, yorgunluk, göğüs ağrısı ve senkop semptomları en sık görülen klinik bulgulardır. Hafif ila orta dereceli kısıtlılığı olan hastalar genellikle ilerleyen yaşla birlikte semptomların yavaş ilerlemesini ve sol ventrikül (LV) fonksiyonunda orta düzeyde bir bozulma yaşarlar.

HKMP'nin belirti ve semptomları değişkendir ve LVOT darlığının varlığı veya büyüklüğü ile LVH'nin derecesi ve semptomlar arasında güçlü bir korelasyon yoktur. Şiddetli LVOT tıkanıklığı olan bazı hastalar uzun yıllar asemptomatik kalırken, LVOT tıkanıklığı olmayan bazı hastalarda önemli klinik bulgular görülebilir.Semptomlar, LVOT tıkanıklığı, bozulmuş miyokard fonksiyonu, bradiaritmiler veya taşiaritmiler veya diastolik disfonksiyona bağlı bozulmuş dolum gibi çeşitli mekanizmalar tarafından tetiklenebilir. Bu mekanizmaların önemi, zamanla ve hastalığın evresine göre değişebilir. Örneğin, bazı hastalar başlangıçta tıkanıklık nedeniyle semptomatiktir. Miyokard hastalığı zamanla kötüleştikçe kalp büyüyebilir, tıkanıklık azalabilir ve semptomlar öncelikle sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyondan kaynaklanır.

HKMP'li büyük çocukların çoğu (≥1 yaş) asemptomatiktir ; ancak, doğumsal metabolik hastalığı olan çocuklarda semptomatik kalp yetmezliği görülme oranı daha yüksektir. Hastalarda görülebilen semptomlar göğüs ağrısı, presenkop/senkop, çarpıntı, kalp yetmezliği belirtileri (örneğin, yetersiz beslenme, büyüme geriliği, taşipne, kolay yorulma) ve ani kalp durması/ölümdür.

HKMP'nin patofizyolojik özelliklerinin birkaçı, miyokard oksijen talebindeki artış veya miyokard kan akışı ve oksijen teminindeki azalma ile indüklenebilen mikrovasküler anjina gelişimine yatkınlık oluşturur .Miyokardiyal oksijen ihtiyacını artıran faktörler arasında miyosit hipertrofisi ve artmış kas kütlesi, miyosit düzensizliği ve LVOT tıkanıklığı ve yüksek diyastolik basınçlara bağlı olarak artan duvar stresi yer alır.

HKMP TANI

HKMP tanısını koymak için, LVOT tıkanıklığının varlığını veya şiddetini belirlemek için, mitral yetmezliğin var-

lığını veya şiddetini belirlemek için, aritmi (hem supraventriküler hem de ventriküler) riskini değerlendirmek için, genel LV fonksiyonunu değerlendirmek için tüm hastalarda kapsamlı bir kardiyak öykü ve fizik muayene ile elektrokardiyogram (EKG) yapılmalı, LVH'sini tespit etmek için kardiyak görüntüleme ekokardiyografi yapılmalıdır.[36] Tipik olarak, LVH'nin varlığı veya yokluğu ekokardiyografi kullanılarak tanı koyulur.Ancak bazı hastalarda kardiyak MRG gibi başka bir görüntüleme yöntemi gerekebilir.HKM tanısını doğrulamak için kardiyak kateterizasyon yoluyla invaziv hemodinamik değerlendirme rutin olarak gerekli değildir, ancak RKMP veya konstriktif perikardit şüphesi varsa faydalı olabilir. Endomiyokardiyal biyopsi tanı için düzenli olarak kullanılmaz, ancak sarkomerik olmayan hastalıkları (örneğin Fabry hastalığı, amiloidoz, Danon hastalığı) dışlamak için faydalı olabilir.

Tedavinin amaçları semptomları ve darlık gradiyentini azaltmak, ventriküler fonksiyonu korumak ve sağkalımı uzatmaktır. Prognoz, tanı anındaki yaşa, semptomların derecesine ve ilişkili durumların varlığına bağlıdır.

HKMP TEDAVİ

Hastanın yaşına, kalp yetmezliği semptomlarının derecesine, LV çıkış yolu obstrüksiyonu olup olmadığına ve/veya aritmi, senkop, kayıtlı ventriküler taşiaritmiler, ve/veya önceki ani kalp durması varlığına bağlı olarak önemli ölçüde değişir. Tedavinin hedefleri; semptomları azaltmak, LV çıkış yolu gradyanını azaltmak, LV fonksiyonunu korumak ve hayatta kalma süresini uzatmaktır. Medikal tedavilerin hastalığın ilerlemesini değiştirdiği gösterilememiştir. Yönetim stratejileri, ani kardiyak ölüm riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörlerin (ICD) potansiyel olarak hayat kurtarıcı olarak kullanılmasına ve semptomların iyileştirilmesine odaklanır. Tedavide, yarışmalı sporlar ve ağır fiziksel aktivite kısıtlanmalıdır. Dijital ve benzeri kontraktiliteyi arttırıcı ilaçlardan, ağır diürezden, diüretik ve vazodilatör tedavilerden (atım hacmini azaltma ve LV çıkış yolu gradyanını kötüleştirme eğilimi nedeniyle) kaçınılmalıdır. Semptomatik ve/veya asemptomatik olup yüksek gradyan ölçülen (istirahatte >50 mmHg) hastalarda beta bloker tedavisi (propranolol, atenolol, metoprolol veya nadolol) çıkış yolu darlığını ve göğüs ağrısı insidansını azaltması ve antiaritmik etkisi için kullanılır. Kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, disopiramid) de aşırı kasılmayı baskılayarak diyastolik doluşu arttırırlar. Bu etkileriyle kardiyak semptomlarda ve egzersiz kapasitesinde iyileşme sağlarlar. Beta bloker ve verapamil tedavilerinin kombine kullanımının avantajıyla ilgili kanıt olmayıp ilk olarak tek bir tedavi rejimi olarak başlanması önerilmektedir. Ciddi ventriküler aritmilerde ICD takılmasıyla yaşam süresinin uzadığı ve ani ölümden korunmada tek etkili tedavi seçeneği olduğu bilinmektedir.Medikal tedaviye cevap vermeyen, istirahat gradyanı 50 mmHg'nın üzerinde olan olgular cerrahi endikasyon taşır. Septum kas dokusunun inceltilmesi (septal miyektomi), gereken olgularda mitral kapak değişimi ve kalp transplantasyonu uygulanan cerrahilerdir.

RESTRİKTİF KARDİYOMYOPATİ (RKMP)

GİRİŞ

Restriktif kardiyomiyopati (RKMP), şiddetli diyastolik disfonksiyon, normal veya hafif artmış ventriküler duvar kalınlığı, normal veya hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile karakterize geniş bir kalp hastalığı sınıflandırmasıdır.Bu bulguların olması RKMP varlığını doğrulamaz ve ciddi dekompanse HKMP'nin birçok formunda yaygın olarak bulunur.

ETYOLOJİ

RKMP idiyopatik, toksik kaynaklı olabilir veya genetik, infiltratif, inflamatuar veya diğer bozukluklardan kaynaklanabilir. RKMP tanısında çoğu zaman altta yatan başka bir hastalık bulunur ve ona bağlı kalp tutulumu, kalp fonksiyonlarının etkilenmesi sonucu RKMP saptanır. RKMP'ye en sık eşlik eden hastalıklar tüberküloz, kardiyak amiloidoz, radyasyon ilişkili RKMP, sarkoidoz, hipereozinofilik sendrom, herediter hemokromatozis ve endomyokardiyal fibrozistir.[37]

TANI

RKMP tanısı koyabilmek için detaylı bir ekokardiyografi yapılmalı ve ekartasyon tanısı koyulmalıdır. DKMP, kalp kapak hastalığı, perikardiyal hastalık ve pulmoner hipertansiyon dışlanmalıdır. RKMP'nin tipik EKO bulguları; normal veya normale yakın LV sistolik fonksiyonu ve kavite boyutu, bir veya her iki atriyumda belirgin genişleme ve anormal diyastolik fonksiyon, sadece şiddetli diyastolik disfonksiyondur (örneğin, kısıtlayıcı dolum, düşük mitral anüler E' velocity).

KLİNİK

RKMP'li hastaların çoğu, aylar veya yıllar içinde ilerleyen kalp yetmezliği belirti ve semptomlarıyla (kalp yetmezliği; örneğin eforla nefes darlığı, ödem) başvurur. Bazı hastalar hastalığın erken evrelerinde egzersiz toleransında hafif bir azalma ile başvurabilirken, diğerleri daha sonra daha şiddetli semptom ve uç organ disfonksiyonu belirtileriyle baş-

vurabilir. Amiloidoz veya sarkoidoz ile ilişkili RKMP hastalarında, kardiyak ve kardiyak olmayan özellikler içeren karmaşık ve kendine özgü tablolar görülür

İdiyopatik RKMP için spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamakla birlikte, sekonder RKMP'nin bazı nedenleri (örneğin amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis) için spesifik tedaviler mevcut olabilir. Etiyolojiden bağımsız olarak, RKMP hastalarının genel tedavisi, pulmoner ve santral venöz konjesyonu azaltmak için hacim durumunun yönetimini ve hedef organ (örneğin karaciğer, böbrek) disfonksiyonunun tedavisini içerir. RKMP'nin çoğu formunun ilerleyici yapısı göz önüne alındığında, hastalar kalp nakli için erken dönemde sevk edilmelidir.Kalp nakli, tedaviye dirençli kalp yetersizliği semptomları gösteren ve tedavi edilebilir uzun dönem sağ kalım oranlarına sahip olduğu düşünülen RKMP hastalarına fayda sağlayabilir. İleri evre kalp yetersizliği olan tüm hastalarda olduğu gibi, erken sevk (örneğin, uç organ disfonksiyonu ciddi veya geri dönüşümsüz hale gelmeden organ yetmezliği gelişmeden önce) başarılı nakil olasılığını artırabilir. RKMP hastalarının prognozuyla ilgili veriler sınırlıdır. İdiyopatik RKMP hastalarda prognoz genellikle kötüdür ve hastaların çoğu sonunda son evre kalp yetmezliğine ilerler. Örnek olarak, 1979 ve 1996 yılları arasında 94 semptomatik idiyopatik RKMP'li hastayla yapılan bir çalışmada, RKMP'li hastaların yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında daha kötü sağ kalım oranları (beş yılda %64'e %85 ve 10 yılda %37'ye %70) görülmüştür. İdiyopatik RKMP'li hastalar arasında ölümlerin yaklaşık üçte ikisi kardiyovasküler olup, öncelikle kalp yetmezliği, ani ölüm, aritmi veya serebrovasküler olaya bağlanmıştır.[38] Mortalite risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, 70 yaş üstü olma, ve sol atriyal çapın >60 mm olması yer almıştır.

SOL VENTRİKÜL NON-COMPACTION (LVNC)

Non-kompaksiyon kardiyomiyopatisi olarak da bilinir, belirgin sol ventrikül trabekülleri ve derin intertrabeküler girintilerle karakterize belirgin bir fenotipe sahip karmaşık bir miyokardiyal hastalıktır.LVNC daha önce süngerimsi miyokardiyum veya hipertrabekülasyon sendromu olarak da adlandırılıyordu.LVNC, çeşitli kardiyomiyopatiler, konjenital kalp hastalıkları ve/veya çevresel etkilerle ilişkili genetik bir özellikten kaynaklanan bir fenotiptir. LVNC, "sınıflandırılmamış" bir kardiyomiyopati olarak tanımlanır.

LVNC karakteristik özellikleri; belirgin trabeküller ve derin intertrabeküler girintiler içeren değişmiş bir miyokard duvarı, sıkıştırılmamış miyokard ve ince sıkıştırılmış bir miyokard tabakasından oluşan iki katmandan oluşan kalınlaşmış miyokard, sol ventrikül boşluğu ile epikardiyal koroner arter sistemine bağlantı belirtisi olmaksızın ventriküler boşluktan gelen kanla dolu derin intertrabeküler girintiler arasında süreklilik gözlenmesidir. Genel popülasyonda LVNC prevalansı bilinmemektedir ve tanı için kullanılan görüntüleme yöntemine bağlıdır. Ekokardiyografi uygulanan hastalarda prevalansın %0,014 ila %1,3 olduğu tahmin edilmektedir. İsviçre'de yapılan daha önceki çalışmada, 15 yıl içinde 34 vaka tespit edilmiş olup, bu da yapılan ekokardiyogramların %0,014'ünü temsil etmektedir.[39] Ancak, iyileştirilmiş ekokardiyografik görüntü kalitesi, ekokardiyografik olmayan görüntülemede varlığın daha fazla tespit edilmesi ve LVNC farkındalığının artması, bu fenotipin daha iyi tanınmasına yol açtığı için bu bir eksik tahmindir. KY hastalarında LVNC prevalansının %3 ila %4 olduğu bildirilmiştir.

12 yaş ve üzeri hastalarda yapılan 59 çalışmanın sistematik meta-analizinde, LVNC'nin tespit edilme oranı ekokardiyografi ile %1,28, kardiyak MRG ile %14,79 olarak bildirilmiştir. Her iki yöntemle de sporcularda daha sık LVNC tespit edildiği bulunmuştur (ekokardiyografi ile %3,16 ve kardiyak MRG ile %27,92). Bu gözlemler, uygulanan çeşitli morfolojik kriterler olması ve LVNC için tanı kriterlerinin farklı popülasyonlarda muhtemelen değişen özgüllüğe sahip olması nedeniyle LVNC'nin yaygınlığını belirlemenin zorluğunu göstermektedir. Örnek olarak, çoğu çalışma <8,1 mm duvar kalınlığını bir kriter olarak dahil etmemiştir ve papiller kasların morfolojisi nadiren ele alınmıştır.[40] Ek olarak, hastanın etnik kökeni veya gebelik durumu dikkate alınmalıdır. Nonkompaksiyon tanısı, özellikle ailede kardiyomiyopati, aritmi veya semptom öyküsü varsa, akılda tutulmalıdır. Çalışmalar, kardiyak MRG'de yüksek oranda yanlış pozitif sonuç olduğunu göstermiştir ve bu da yaygınlığın abartılmasını önlemek için kardiyak MRG'de LVNC kriterlerinin iyileştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Konjenital LVNC çocuklarda nadiren bildirilmektedir. Çocuklarda LVNC, çoğunlukla ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt, açık duktus arteriyozus, Ebstein anomalisi, aort darlığı ve aort koarktasyonu gibi konjenital kalp hastalıklarıyla birlikte görülür. LVNC'de görülen belirgin trabekülasyonlar yetişkinlikte gelişebilir. LV yüklenme koşullarına yanıt olarak remodelling, bazı sporcularda ve hipertansif, hamile olan veya kalp yetmezliği ya da hematolojik bozuklukları (örneğin, β-talasemi) olan bazı bireylerde görülen LVNC'nin fenotipik özelliklerini açıklayabilir. LVNC'nin klinik belirtileri değişkendir ve dispne, göğüs ağrısı, çarpıntı, senkop veya anormal elektrokardiyogram (EKG) veya ekokardiyogram içerebilir. Kardiyak semptomlar ve bulgular mevcut olmayabilir.

LVNC'nin başlıca komplikasyonları kalp yetmezliği, atriyal ve ventriküler aritmiler, ani kalp durması ve inme dahil tromboembolik olaylardır.[41] LVNC tanısı genellikle transtorasik ekokardiyografide morfolojik tanı kriterlerinin belirlenmesiyle konur. LVNC'nin ekokardiyografik tanısı için Jenni kriterleri kullanılır. Kardiyak MRG, ekokardiyografik bulgular kesin olmadığında genellikle LVNC tanısında yardımcı olmak için kullanılır.

TEDAVİ

Çocuklarda kardiyomiyopati tedavi yönetimi zorlayıcı olabilmekte ve etiyolojik nedenlere göre farklılıklar göstermektedir. Ritm problemleri kardiyomiyopati olan her hastada görülebilmekteyken, HKMP veya koroner arter hastalığına bağlı iskemik kardiyomiyopatisi olan hastalarda ventriküler taşikardiler ve implantable kardiyak defibrilatör (ICD) takılma endikasyonu ortaya çıkabilir. Özellikle erişkinlerde yapılan çalışmalarda da koruma amaçlı ICD takılması sıklıkla yapılırken, çocuklarda ise komplikasyonlar ve uzun dönem takip sonuçları da değerlendirildiğinde risk düzeyi yüksek hastalarda takılması daha uygun görülmektedir.Kalp transplantasyonu çocuk hastalarda uygun donör bulunmasının zorluğu nedeni ile daha nadirdir. Sistolik fonksiyonların belirgin bozulduğu ve hastanın yoğun bakımda inotroplarla takip edildiği, ECMO altında veya sol ventrikül destek cihazı (LVAD) takılı, gündelik yaşamını sürdüremeyen hastalarda uygun endikasyonlarda düşünülmelidir. Tekrarlama riskinin yüksek olduğu nörometabolik hastalıklarda nakil kararı için multidisipliner yaklaşılmalıdır.

Sonuç olarak, pediatrik KMP tedavisi hâlâ birçok bilinmezlik ve sınırlamayla karşı karşıyadır. Günümüzde çocuklar, erişkin protokollerine dayalı tedavilerle yönetilmektedir. Pediatrik hastalarda klinik çalışma yürütmenin zorlukları, bu alandaki bilgi eksikliğini daha da derinleştirmektedir. Kardiyomiyopatiler çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Etiyolojide nörometabolik ve genetik faktörlere, koroner arter hastalıklarına ve aritmilere dikkat edilmelidir. Erken tanı ve tedavi sağkalımda önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, et al. Cardiomyopathy in children: Classification and diagnosis: A scientific statement from the american heart association. Circulation. 2019;140:e9-e68.
2. Rath A, Weintraub R. Overview of cardiomyopathies in childhood. Frontiers in pediatrics. 2021;9:708732.
3. Malinow I, Fong DC, Miyamoto M, Badran S, Hong CC. Pediatric dilated cardiomyopathy: A review of current clinical approaches and pathogenesis. Frontiers in pediatrics. 2024;12:1404942.
4. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. Jama. 2006;296:1867-76.
5. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the united states. The New England journal of medicine. 2003;348:1647-55.
6. Cox GF, Sleeper LA, Lowe AM, Towbin JA, Colan SD, Orav EJ, et al. Factors associated with establishing a causal diagnosis for children with cardiomyopathy. Pediatrics. 2006;118:1519-31.
7. Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, Brown SR, Sambatakos PJ, Miller TL, et al. Pediatric cardiomyopathies: Causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. Future cardiology. 2013;9:817-48.
8. Mestroni L, Brun F, Spezzacatene A, Sinagra G, Taylor MR. Genetic causes of dilated cardiomyopathy. Progress in pediatric cardiology. 2014;37:13-8.
9. Singh TP, Sleeper LA, Lipshultz S, Cinar A, Canter C, Webber SA, et al. Association of left ventricular dilation at listing for heart transplant with postlisting and early posttransplant mortality in children with dilated cardiomyopathy. Circulation. Heart failure. 2009;2:591-8.
10. Wilkinson JD, Landy DC, Colan SD, Towbin JA, Sleeper LA, Orav EJ, et al. The pediatric cardiomyopathy registry and heart failure: Key results from the first 15 years. Heart failure clinics. 2010;6:401-13, vii
11. Daubeney PE, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, et al. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: Results from a national population-based study. Circulation. 2006;114:2671-8.
12. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 world health organization/international society and federation of cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation. 1996;93:841-2.
13. Yilmaz A, Gdynia HJ, Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Basso C, et al. Cardiac involvement in patients with becker muscular dystrophy: New diagnostic and pathophysiological insights by a cmr approach. Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2008;10:50.
14. Merlo M, Gagno G, Baritussio A, Bauce B, Biagini E, Canepa M, et al. Clinical application of cmr in cardiomyopathies: Evolving concepts and techniques : A position paper of myocardial and pericardial diseases and cardiac magnetic resonance working groups of italian society of cardiology. Heart failure reviews. 2023;28:77-95.
15. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. The international society for heart and lung transplantation guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. [corrected]. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2014;33:888-909.
16. Harmon WG, Sleeper LA, Cuniberti L, Messere J, Colan SD, Orav EJ, et al. Treating children with idiopathic dilated cardiomyopathy (from the pediatric cardiomyopathy registry). The American journal of cardiology. 2009;104:281-6.

17. Bogle C, Colan SD, Miyamoto SD, Choudhry S, Baez-Hernandez N, Brickler MM, et al. Treatment strategies for cardiomyopathy in children: A scientific statement from the american heart association. Circulation. 2023;148:174-95.
18. Bonnet D, Berger F, Jokinen E, Kantor PF, Daubeney PEF. Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70:1262-72.
19. Kantor PF, Abraham JR, Dipchand AI, Benson LN, Redington AN. The impact of changing medical therapy on transplantation-free survival in pediatric dilated cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2010;55:1377-84.
20. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: A randomized controlled trial. Jama. 2007;298:1171-9.
21. Konstam MA. Improving clinical outcomes with drug treatment in heart failure: What have trials taught? The American journal of cardiology. 2003;91:9d-14d.
22. Vaidyanathan B. Is there a role for carvedilol in the management of pediatric heart failure? A meta analysis and e-mail survey of expert opinion. Annals of pediatric cardiology. 2009;2:74-8.
23. Petko C, Minich LL, Everitt MD, Holubkov R, Shaddy RE, Tani LY. Echocardiographic evaluation of children with systemic ventricular dysfunction treated with carvedilol. Pediatric cardiology. 2010;31:780-4.
24. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, Jr., Benza R, Bourge R, Colucci WS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: A randomized controlled trial. Jama. 2002;287:1541-7.
25. Berg AM, Snell L, Mahle WT. Home inotropic therapy in children. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2007;26:453-7.
26. Price JF, Towbin JA, Dreyer WJ, Moffett BS, Kertesz NJ, Clunie SK, et al. Outpatient continuous parenteral inotropic therapy as bridge to transplantation in children with advanced heart failure. Journal of cardiac failure. 2006;12:139-43.
27. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. Circulation. 2003;107:2793-8
28. Bourke JP, Bueser T, Quinlivan R. Interventions for preventing and treating cardiac complications in duchenne and becker muscular dystrophy and x-linked dilated cardiomyopathy. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;10:Cd009068
29. Johnston JR, McNally EM. Genetic correction strategies for duchenne muscular dystrophy and their impact on the heart. Progress in pediatric cardiology. 2021;63.
30. Meyers DE, Basha HI, Koenig MK. Mitochondrial cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis, and management. Texas Heart Institute journal. 2013;40:385-94.
31. Fu L, Huang M, Chen S. Primary carnitine deficiency and cardiomyopathy. Korean circulation journal. 2013;43:785-92.
32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 accf/aha guideline for the management of heart failure: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. Circulation. 2013;128:e240-327.
33. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: Mechanisms: Part 1 of 2. Circulation. 2013;128:388-400.
34. Masri A, Altibi AM, Erqou S, et al. Wearable Cardioverter-Defibrillator Therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Clin Electrophysiol. 2019;5(2):152-61.
35. Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet 2017;389:1253.
36. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. J Am Coll Cardiol 2012; 60:705.
37. Rowin EJ, Maron BJ, Carrick RT, et al. Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Left Ventricular Systolic Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2020;75:3033.
38. Kubo T, Gimeno JR, Bahl A, et al. Prevalence, clinical significance, and genetic basis of hypertrophic cardiomyopathy with restrictive phenotype. J Am Coll Cardiol. 2007;49:2419.
39. Paller MS, Martin CM, Pierpont ME. Restrictive cardiomyopathy: an unusual phenotype of a lamin A variant. ESC Heart Fail. 2018;5:724.
40. Tucker NR, McLellan MA, Hu D, et al. Novel Mutation in FLNC (Filamin C) Causes Familial Restrictive Cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Genet. 2017; 10.
41. Soliman OI, McGhie J, ten Cate FJ, et al. Multimodality imaging, diagnostic challenges and proposed diagnostic algorithm for noncompaction cardiomyopathy. In: Caliskan K, Soliman OI, ten Cate FJ, eds. Noncompaction Cardiomyopathy. Springer; 2019. p.17.