

Intrinsic mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers

John D. Groarke¹, Patrycja Z. Galazka¹, Allison L. Cirino¹, Neal K. Lakdawala¹, Jens J. Thune², Henning Bundgaard³, E. John Orav⁴, Robert A. Levine⁵, and Carolyn Y. Ho^{1*}

¹Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA; ²Department of Cardiology, Bispebjerg Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Bispebjerg Bakke 23, 2400, Denmark; ³The Unit for Inherited Cardiac Diseases, The Heart Center, Rigshospitalet, Copenhagen Health Science Partners, Copenhagen University, Blegdamsvej 9, 2100, Denmark; ⁴Division of General Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, 75 Francis Street, MA 02115, USA; and ⁵Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, 32 Fruit Street, Boston, MA 02114, USA

Received 13 February 2018; editorial decision 17 June 2018; accepted 21 June 2018; online publish-ahead-of-print 26 July 2018

DOI: 10.1093/EHJCI/JEY095

EUROPEAN HEART JOURNAL - CARDIOVASCULAR IMAGING 2018; 19: 1109–16

GERARDO ALBARRACIN
RESIDENCIA DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL ARGERICH

INTRODUCCIÓN

- ❑ La válvula mitral (MV) ha sido un foco de interés e investigación en la miocardiopatía hipertrófica (MCH) desde la descripción inicial.
- ❑ Anomalías estructurales del aparato mitral son características bien reconocidas de la MCH, incluyendo el aumento de la longitud y el área, engrosamiento de las valvas, alteración en la coaptación, anomalías del músculo papilar incluyendo el movimiento anterior sistólico (SAM) que produce obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (VI).

INTRODUCCIÓN

- ❑ De hecho, la alta prevalencia de anomalías de la VM en pacientes con MCH ha permitido la especulación de que esto es una manifestación intrínseca de la mutación sarcomérica subyacente.
- ❑ Sin embargo, la morfología de la VM no está bien caracterizada en individuos que han presentando mutaciones del sarcómero pero que aún no han manifestado MCH.

INTRODUCCIÓN

- ❑ No se ha evaluado sistemáticamente la coaptación, el SAM y la morfología de los músculos papilares. Por lo tanto, se necesita una caracterización más completa de la VM en paciente con MCH subclínica para entender como impacta la mutacion sarcomerica en la VM.
- ❑ En este estudio, se utiliza ecocardiografía en sujetos con genotipo para testear la hipotesis de que la mutacion sarcomerica puede manifestar anomalias en la VM cuando el grosor de la pared ventricular es normal.
- ❑ Estas alteraciones estructurales predisponen al desarrollo de anomalías funcionales y a la obstrucción dinámica del tracto de salida del VI.

MÉTODOS

- ❑ Población de estudio:
 - ❑ Pacientes con genotipo de MCH fueron seleccionados en 2 centros de Boston, EE. UU. (n = 120), y en Copenhague, Dinamarca (n = 72).
 - ❑ El estado genético se determinó mediante la secuenciación de los genes sarcómeros.
 - ❑ Los sujetos fueron asignados a tres cohortes.

MÉTODOS

- ❑ El grupo abierto con MCH consistió en portadores de mutaciones de sarcómero con HVI (grosor de pared > 12 mm, Z puntaje > 2 en niños).
- ❑ El grupo subclínico consistió en portadores de una mutación sin HVI.
- ❑ Los individuos fueron excluidos si tenían miectomía septal previa, ablación septal con alcohol, estimulación ventricular o FA.

MÉTODOS

- ❑ Se utilizaron sistemas de ultrasonido Vivid-7 para obtener imágenes ecocardiográficas 2D estándar. Las grabaciones fueron almacenadas digitalmente y analizadas fuera de línea por dos observadores independientes, cegados al estado del genotipo.
- ❑ Las mediciones estándar se realizaron sobre la base de la American Society of Echocardiography. Las mediciones de VM reflejan el promedio de 2 ciclos cardíacos.
- ❑ El SAM se definió como movimiento anterior sistólico del cuerpo de la valva anterior de la VM y/o de la cuerda tendinosa dentro del TSVI.

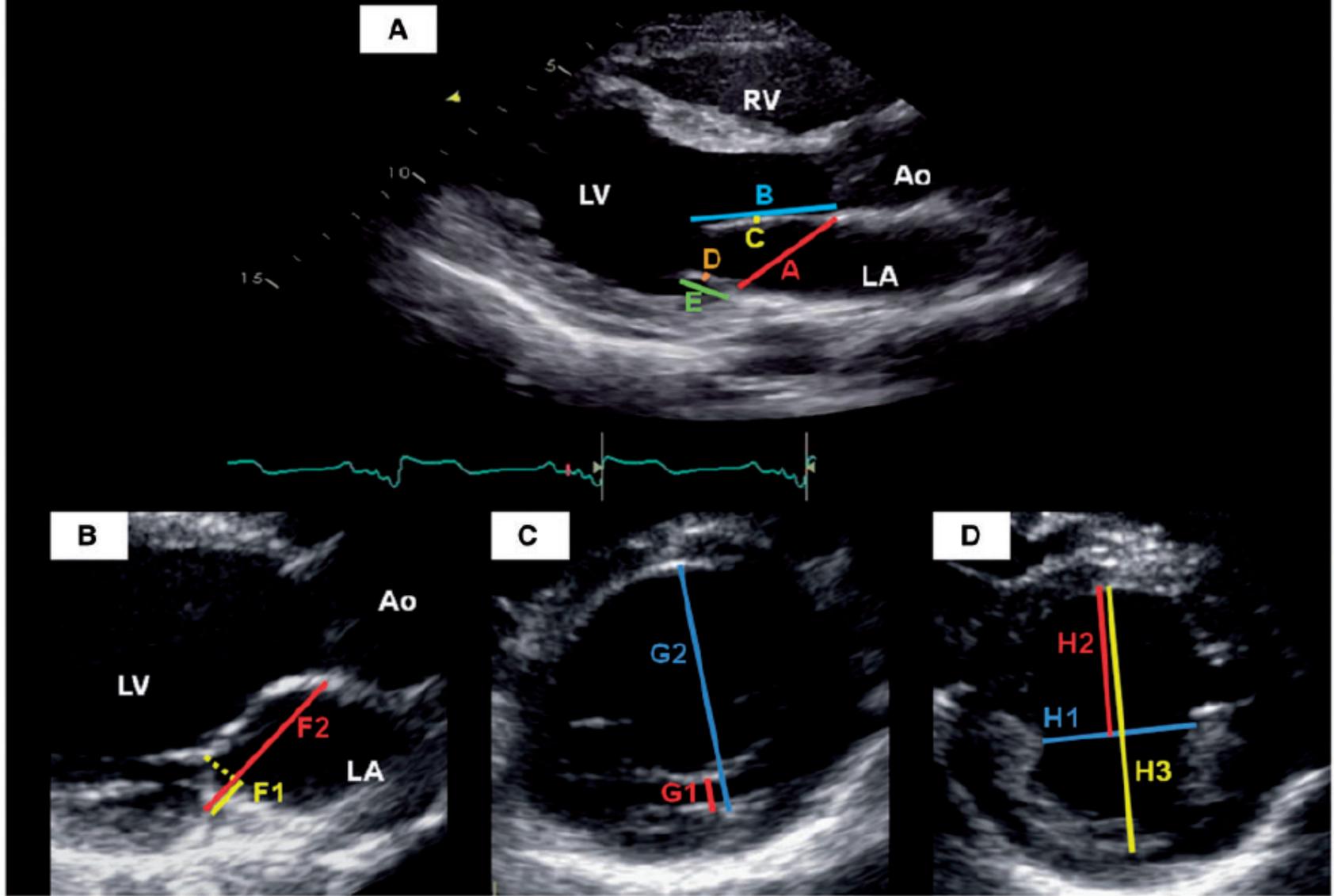


Figure 1 Echocardiographic measurements in the parasternal long-axis view (A and B), and parasternal short-axis views of the left ventricle at the level of the mitral valve (C) and papillary muscles (D). A, mitral annular diameter; Ao, aortic root; B, anterior leaflet length; C, anterior leaflet thickness; D, posterior leaflet thickness; E, posterior leaflet length; F1, distance from posterior mitral hinge point to leaflet coaptation; F2, mitral annular diameter at end-systole; G1, distance from posterior wall of LV to posterior MV leaflet; G2, LV internal diameter at this level; H1, medio-lateral papillary muscle separation; H2, papillary-septal separation; H3, LV internal diameter at this level; LA, left atrium; LV, left ventricle; RV, right ventricle.

RESULTADOS

- ❑ Se analizaron un total de 192 pacientes, incluidos 50 sujetos con MCH manifiesta, 79 con MCH subclínica, y 63 con mutación negativa, que fueron los pacientes controles.
- ❑ Se presentaron mutaciones en cuatro genes sarcómericos: b-miosina cardíaca de cadena pesada (MYH7), proteína de unión a miosina C (MYBPC3), troponina T (TNNT2) y troponina I (TNNI3).
- ❑ Los sujetos con MCH subclínica eran más jóvenes respecto al resto y tenían un BSA más pequeño.

RESULTADOS

- ❑ Las dimensiones cardíacas estándar estaban dentro de los límites normales para los controles y los sujetos subclínicos, mientras que los pacientes con MCH manifiesta tenían una cavidad del VI significativamente de menor tamaño y un diámetro de la aurícula izquierda más grande.
- ❑ La FEVI fue significativamente mayor en el grupo con MCH abierta en comparación con los controles ($P=0.003$), pero no hubo diferencias entre los primeros y aquellos con MCH subclínica ($P=0.311$).

RESULTADOS

- ❑ En comparación con los controles, los sujetos subclínicos tenían menor índice de volumen de fin de sístole ($P=0.007$) y mayor FEVI ($P=0.011$).
- ❑ Cuando se analiza la valva anterior, tanto el ALL/LVEDVi como el ALL/LVOT fueron mayores en MCH subclínica vs controles.
- ❑ Los pacientes con MCH abierta tenían significativamente mayor grosor en la valva anterior y demostraron mayor longitud y grosor significativamente en la valva posterior respecto a los otros 2 grupos.
- ❑ Además se encontró que los músculos papilares están desplazados anteriormente tanto en MCH subclínica como en la MCH abierta respecto a los controles.

Table 1 Baseline characteristics of control, subclinical HCM, and overt HCM cohorts

	Controls (n = 63)	Subclinical HCM (n = 79)	Overt HCM (n = 50)	P-value for global test	P-value ^a , control vs. subclinical	P-value ^a , control vs. overt	P-value ^a , subclinical vs. overt
Age (years) ^b	32.9 ± 13.1	24.9 ± 13.1	44.1 ± 13.4		0.0004	<0.0001	<0.0001
Female, n (%) ^c	31 (49.2%)	47 (59.5%)	18 (36.0%)		0.239	0.184	0.012
BSA (m ²) ^b	1.89 ± 0.29	1.70 ± 0.33	1.96 ± 0.24		0.0004	0.163	<0.0001
Septal thickness (mm)	9.3 ± 0.2	9.4 ± 0.3	16.2 ± 0.7	<0.0001	0.707	<0.0001	<0.0001
Posterior wall thickness (mm)	8.9 ± 0.2	8.7 ± 0.2	10.6 ± 0.3	<0.0001	0.437	<0.0001	<0.0001
LV end-diastolic diameter (mm)	45.8 ± 0.7	45.5 ± 0.5	40.2 ± 0.8	<0.0001	0.709	<0.0001	<0.0001
LVEDVi ^d (mL/m ²)	59.2 ± 1.6	54.7 ± 1.6	43.8 ± 2.1	<0.0001	0.023	<0.0001	<0.0001
LVESVi ^d (mL/m ²)	38.6 ± 1.6	33.4 ± 1.5	25.0 ± 2.3	<0.0001	0.007	<0.0001	0.005
LVEF (%)	65.1 ± 0.7	67.7 ± 0.8	69.3 ± 1.3	0.003	0.011	0.003	0.311
LA diameter (cm)	3.4 ± 0.1	3.4 ± 0.1	3.8 ± 0.1	0.013	0.969	0.002	0.001
LVOT diameter (mm)	21.8 ± 0.3	21.3 ± 0.3	21.8 ± 0.3	0.20			
Causal gene, n (%) ^e							
MYH7	Not applicable	35 (44.3%)	18 (36.0%)				
MYBPC3		35 (44.3%)	29 (58.0%)				
TNNT2		5 (6.3%)	3 (6.0%)				
TNNI3		4 (5.1%)	3 (6.0%)				

BSA, body surface area; LA, left atrium; LV, left ventricle; LVEDVi, LV end-diastolic volume indexed for BSA; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESVi, LV end-systolic volume indexed for BSA; LVOT, left ventricular outflow tract.

^aP-values reflect adjustment for age, sex, BSA, and family relations unless otherwise stated. A P-value <0.017 was considered statistically significant for pairwise comparisons between status groups.

^bValues expressed as unadjusted mean ± simple standard deviation, and groups compared using two-tailed Student's t-test.

^cGroup comparisons using Fishers Exact test.

^dBSA was not included in multivariable models given that BSA was already incorporated in the dependent variable.

^eCumulative percentage exceeds 100% in overt HCM cohort because 1 patient had a mutation in MYH7 and MYBPC3 genes, 1 patient had a mutation in MYBPC3 and TNNT2 genes, and 1 patient had a mutation in MYBPC3 and TNNI3 genes.

Table 2 Mitral valve characteristics of control, subclinical HCM, and overt HCM cohorts

	Controls (n = 63)	Subclinical HCM (n = 79)	Overt HCM (n = 50)	P-value for global test	P-value ^a , control vs. subclinical	P-value ^a , control vs. overt	P-value ^a , subclinical vs. overt
MV annular diameter at end diastole (mm)	34.6 ± 0.4	33.9 ± 0.4	37.5 ± 0.7	0.002	0.29	0.0008	<0.0001
Anterior MV leaflet characteristics							
ALL (mm)	29.1 ± 0.5	29.9 ± 0.5	31.7 ± 0.5	0.0008	0.21	0.0002	0.014
Anterior leaflet thickness (mm)	1.34 ± 0.06	1.41 ± 0.08	1.76 ± 0.09	0.030	0.45	0.0003	0.009
ALL/BSA ^b (mm/m ²)	16.0 ± 0.4	17.1 ± 0.4	17.9 ± 0.4	0.006	0.018	0.002	0.11
ALL/LVEDVi ^b (mm/ mL/m ²)	0.51 ± 0.02	0.57 ± 0.02	0.78 ± 0.04	<0.0001	0.013	<0.0001	<0.0001
ALL/LVOT diameter	1.35 ± 0.02	1.42 ± 0.03	1.47 ± 0.03	0.006	0.015	0.001	0.21
Posterior MV leaflet characteristics							
PLL (mm)	15.3 ± 0.4	15.6 ± 0.4	18.2 ± 0.6	0.001	0.45	<0.0001	0.0002
Posterior leaflet thickness (mm)	1.62 ± 0.07	1.79 ± 0.08	2.12 ± 0.09	0.013	0.059	<0.0001	0.012
PLL/BSA ^b (mm/m ²)	8.3 ± 0.3	8.8 ± 0.3	10.2 ± 0.4	<0.0001	0.11	<0.0001	0.001
PLL/LVEDVi ^b (mm/ mL/m ²)	0.28 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.45 ± 0.02	0.0003	0.079	<0.0001	<0.0001
PLL/LVOT diameter	0.71 ± 0.02	0.74 ± 0.02	0.84 ± 0.03	0.001	0.18	<0.0001	0.001
Papillary muscle (PM) characteristics							
H2: Papillary-septal separation (mm)	34.2 ± 0.9	31.1 ± 0.7	29.4 ± 0.8	0.007	0.004	<0.0001	0.033
H1: Medio-lateral PM separation (mm)	17.6 ± 0.5	18.4 ± 0.6	20.0 ± 0.7	0.016	0.27	0.001	0.08
Papillary-septal separation /LV internal diameter	0.71 ± 0.01	0.67 ± 0.01	0.64 ± 0.01	0.010	0.011	<0.0001	0.065
Mitral regurgitation (MR) ^c							
None	36 (57.1%)	40 (50.6%)	11 (22.0%)	0.048	0.17	0.08	0.09
Trace	25 (39.7%)	37 (46.8%)	30 (60.0%)				
Mild	2 (3.2%)	1 (1.3%)	7 (14.0%)				
Moderate			2 (4.0%)				
Severe							

Values expressed as mean adjusted for age, sex, family relations, and BSA ± standard error, unless otherwise stated.

ALL, anterior leaflet length; BSA, body surface area; LVEDVi, LV end-diastolic volume indexed for BSA; LVOT, left ventricular outflow tract; MV, mitral valve; PLL, posterior leaflet length.

^aP-values reflect adjustment for age, sex, BSA, and family relations unless otherwise stated. A P-value <0.017 was considered statistically significant.

^bBSA was not included in multivariable models given that BSA was already incorporated in the dependent variable.

^cMR could not be evaluated in 1 (1.3%) patient in the subclinical HCM cohort.

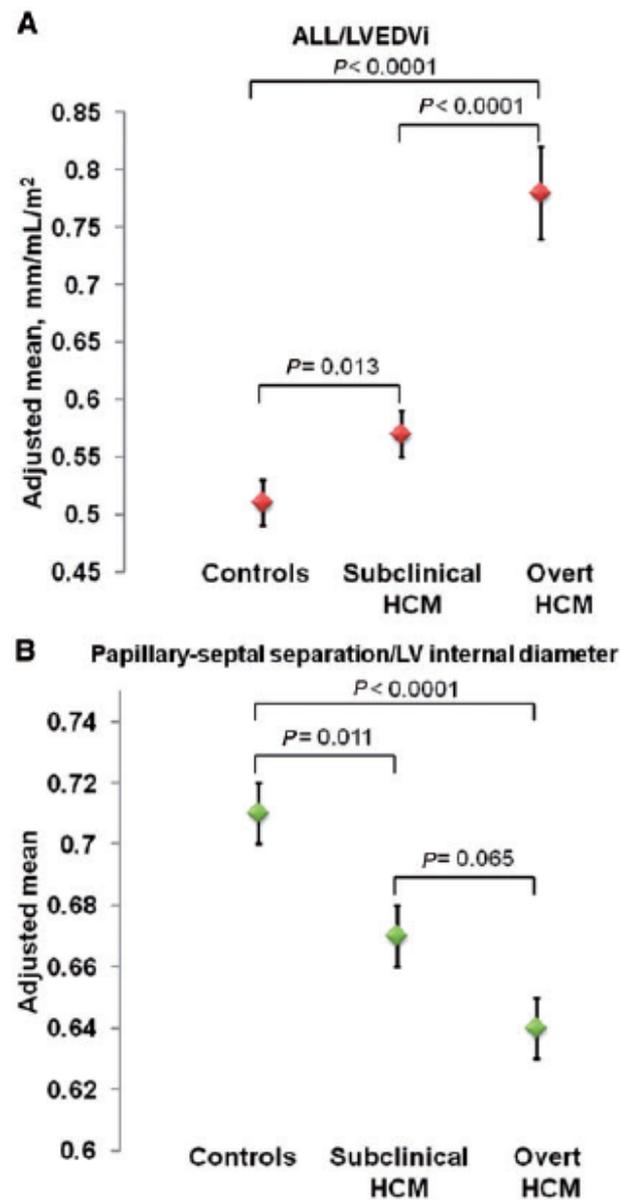
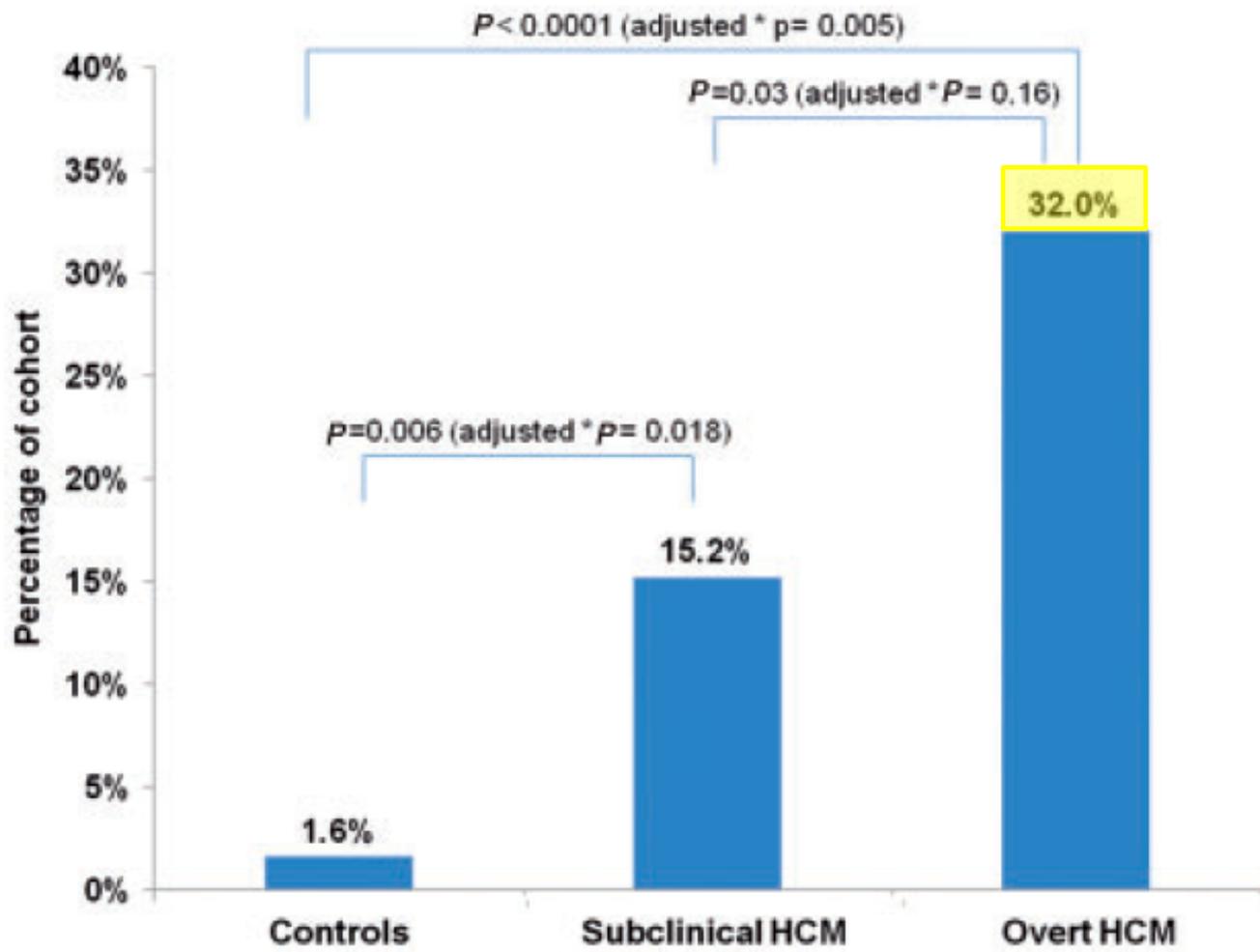


Figure 2 Adjusted means (\pm standard errors) of ALL/LVEDVi (A) and papillary-septal separation/LV internal diameter (B) across control, subclinical HCM, and overt HCM cohorts. Higher ALL/LVEDVi indicates greater elongation of ALL relative to LV volume, whereas lower papillary-septal separation/LV internal diameter indicates greater anterior displacement of papillary muscles in the LV cavity.

RESULTADOS

- ❑ Se observó SAM en 1.6% controles, 15.2% de sujetos con MCH subclínica y en 32.% de pacientes con MCH abierta.
- ❑ Es de destacar que 5 de estos 16 pacientes con MCH abierta tenían solo SAM cordal. Esta frecuencia de SAM fue significativamente mayor entre los subclínicos en comparación con los controles.
- ❑ La frecuencia de SAM no fue significativamente diferente entre MCH subclínica y MCH abierta.



Frecuencia de SAM

RESULTADOS

- ❑ Los predictores significativos de SAM fueron el espesor septal, LVEDD, LVEDVi, LVESVi, LVEF, ALL/BSA y ALL/LVED después de ajustarse por edad, sexo y BSA.
- ❑ El mayor espesor de pared del VI y el tamaño más pequeño de la cavidad demostraron la relación más fuerte.

Table 3 Predictors of systolic anterior motion of the mitral valve

	Unadjusted OR (95% CI)	P-value	Adjusted OR ^a (95% CI)	P-value
ALL, per 1 SD increase	1.27 (0.86, 1.89)	0.24	1.41 (0.94, 2.11)	0.10
Septal thickness, per 1 SD increase	2.22 (1.55, 3.18)	<0.0001	3.10 (1.90, 5.04)	<0.0001
LV end-diastolic diameter, per 1 SD decrease	2.17 (1.34, 3.51)	0.002	2.44 (1.37, 4.37)	0.003
LVEDVi, per 1 SD decrease ^b	2.28 (1.42, 3.67)	0.0007	2.30 (1.34, 3.96)	0.003
LVESVi, per 1 SD decrease ^b	2.93 (1.63, 5.25)	0.0003	2.85 (1.62, 5.01)	0.0003
LVEF, per 1 SD increase	1.79 (1.17, 2.75)	0.008	1.65 (1.05, 2.59)	0.03
ALL/LVEDVi, per 1 SD increase ^b	2.05 (1.42, 2.96)	0.0001	1.95 (1.34, 2.85)	0.0005
ALL/BSA, per 1 SD increase ^b	1.39 (0.96, 2.01)	0.08	1.90 (1.16, 3.11)	0.01
Papillary-septal separation, per 1 SD decrease	1.12 (0.74, 1.68)	0.59	1.05 (0.70, 1.57)	0.82
Papillary-septal separation/LV internal diameter, per 1 SD decrease	1.20 (0.80, 1.82)	0.38	1.08 (0.73, 1.59)	0.72

DISCUSIÓN

- ❑ Para comprender mejor las anomalías estructurales de la VM que son una manifestación fenotípica temprana de las mutaciones del sarcomero en la MCH, parámetros ecocardiográficos fueron examinados en portadores de mutaciones subclínicas, pacientes con MCH manifiesta y controles.
- ❑ Se identifican 3 hallazgos claves en portadores de la mutación sarcomerica; tienen valvas anteriores desproporcionadamente alargadas relacionado con el tamaño del VI, los músculos papilares están desplazados anteriormente y el SAM se produce con mayor frecuencia en comparación con los controles.

DISCUSIÓN

- ❑ Notablemente, estas anomalías están presentes no solo en pacientes con MCH clínicamente manifiesta, sino también en aquellos con mutaciones sarcoméricas y espesor de pared normal.
- ❑ Este estudio proporciona un apoyo a que las alteraciones estructurales pueden preceder a la hipertrofia y pueden ser la base de una mayor susceptibilidad al desarrollo de obstrucción dinámica del flujo de salida en la MCH clínicamente manifiesta.

DISCUSIÓN

- ❑ En MCH subclínica, este estudio proporciona información adicional ya los anteriores incluyen una mediana de 15 sujetos en estadio subclínico y la mayoría simplemente se centraron en la longitud absoluta de las valvas anterior y posterior.
- ❑ Previamente no se demostró ninguna diferencia en la ALL absoluta en las comparaciones ecocardiográficas de 20 MCH subclínicas y 61 sujetos control en contraste con otros estudios similares.
- ❑ Se encontró que la valva anterior mitral es alargada en relación con tamaño de la cavidad ventricular. Colectivamente, estos hallazgos resaltan la necesidad de mirar más allá de la longitud absoluta de la valva.

DISCUSIÓN

- ❑ Los resultados demuestran que las anomalías en sujetos MCH subclínica se extienden más allá de las valvas.
- ❑ En la MCH manifiesta, el que el desplazamiento anterior de los músculos papilares parece ser una consecuencia fenotípica temprana de las mutaciones de sarcómero.
- ❑ Estos hallazgos indican una relación más compleja donde mutaciones del sarcómero predisponen a la formación de valvas desproporcionadas para el tamaño del ventrículo y al desplazamiento anterior del músculo papilar.

DISCUSIÓN

- ❑ Estos cambios ocurren tempranamente independientemente de otros cambios en el VI.
- ❑ En los portadores de la mutación sarcomérica, se observó una frecuencia más alta de SAM en comparación con los sujetos control.
- ❑ La ALL relacionada con LVEDVi y relacionada con BSA fueron fuertes predictores de SAM, confiriendo casi el doble de la probabilidad.
- ❑ Además, el tamaño de la cavidad del VI más pequeño y la FEVI más alta, ambas presentes en esta cohorte subclínica, predisponen aún más a SAM.

DISCUSIÓN

- ❑ Estos hallazgos sugieren que las alteraciones patológicas no son sólo una consecuencia de los cambios en la geometría ventricular, que producen la aceleración del flujo con un aumento de la tensión parietal en la enfermedad clínicamente manifiesta, sino más bien un rasgo primario impulsado por la mutación del sarcómero subyacente.
- ❑ Se especula entonces que las mutaciones de sarcomero influyen en el desarrollo del aparato mitral.

DISCUSIÓN

- ❑ Esto se respalda en un modelo en ratones donde anomalías de la VM preceden a al desarrollo del fenotipo de MCH cuando se halla la alteración de MYBPC3. Se ha propuesto que el área valvular aumenta con el estiramiento mecánico creado por el desplazamiento del músculo papilar.
- ❑ Además, el alargamiento de las valvas y las anormalidades del músculo papilar pueden ser el resultado de efectos parácrinos anormales que surgen del miocardio mutado adyacente. Por ejemplo, los niveles elevados de periostina adyacente a la VM podrían promover el alargamiento de la valva a través del aumento de la producción de colágeno.

DISCUSIÓN

- ❑ En última instancia, la patogenia de las anomalías de VM en la MCH subclínica es multifactorial donde además la hipertrofia probablemente se desarrolle de manera continua.
- ❑ Los cambios son sutiles al principio pero pueden ser el escenario de anomalías funcionales a medida que la enfermedad progresa.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- ❑ No se tomaron imágenes seriadas para un seguimiento longitudinal de la morfología VM en MCH subclínica que permitan valorar nuevas alteraciones e implicancias clínicas.
- ❑ Los resultados del estudio son limitados por el pequeño número de pacientes, donde el SAM se evaluó utilizando solamente ecocardiografía 2D en lugar de modo M que ha ofrecido una resolución temporal más alta.
- ❑ Si bien algunas mediciones no fueron predictivas de SAM, el estudio puede no tener la suficiente potencia para excluir una asociación.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- ❑ Debido a que los sujetos con miectomía septal previa, ablación septal con alcohol, estimulación ventricular y FA se excluyeron de este estudio, los hallazgos no pueden ser generalizables a MCH abierta con esas características y con una enfermedad potencialmente más severa.
- ❑ No obstante, los hallazgos generan el fundamento para futuros estudios más amplios y longitudinales.

CONCLUSIÓN

- ❑ Los cambios patológicos causados por las mutaciones del sarcómero en MCH no se limitan al miocardio.
- ❑ Anomalías primarias como el exceso de tejido en la valva anterior relacionado con el tamaño de la cavidad ventricular y el desplazamiento anterior de los músculos papilares predisponen al desarrollo de SAM.
- ❑ Estas alteraciones parecen ser consecuencias fenotípicas intrínsecas tempranas de las mutaciones de sarcómero, ya que se observan en portadores de la mutación cuando el grosor de la pared del VI es normal.

ANALISIS PICOTS

- ❑ **Population:** 192 pacientes; 50 sujetos con MCH manifiesta, 79 con MCH subclínica, y 63 con mutación negativa (controles) seleccionados en 2 centros de Boston, EE. UU. y en Copenhague, Dinamarca.
- ❑ **Intervention/Comparator:** se utiliza ecocardiografía en sujetos con genotipo positivo para testear la hipótesis de que la mutación sarcomérica puede manifestar anomalías en la VM cuando el grosor de la pared ventricular es normal.
- ❑ **Outcomes:**
 - ❑ Los portadores de mutación sarcomérica tienen valvas anteriores desproporcionadamente alargadas en relación al tamaño del VI, los músculos papilares están desplazados anteriormente y el SAM se produce con mayor frecuencia en comparación con los controles.
 - ❑ Los predictores significativos de SAM fueron el espesor septal, LVEDD, LVEDVi, LVESVi, LVEF, ALL/BSA y ALL/LVED.
- ❑ **Time:** febrero de 2018.
- ❑ **Setting:** descriptivo, de corte transversal, multicéntrico, ciego.