

# Ernstige hypertrofische cardiomyopathie: en dan?

Dr Jos Draaisma, drs Erika Leenders



Mogelijkheden van interventie met een MEK-inhibitor

---

# Inleiding

- 1959: J. Noonan en D. Ehmke → 833 kinderen met CHD en extra-cardiale afwijkingen → 9 hadden dezelfde verschijning
- 1962: J. Noonan bericht over deze kinderen met valvulaire pulmonalis stenose, gezichtsafwijkingen en korte lengte



---

# Inleiding: etiologie

- 1 per 1000 tot 1 per 2500 levendgeborenen
- Dominant erfelijke aandoening (meestal)
- 2001: Missense mutatie in *PTPN11* gen op chromosoom 12
- 50% van NS patiënten heeft *PTPN11* mutatie → genetische heterogeniteit

---

# Criteria volgens van der Burgt

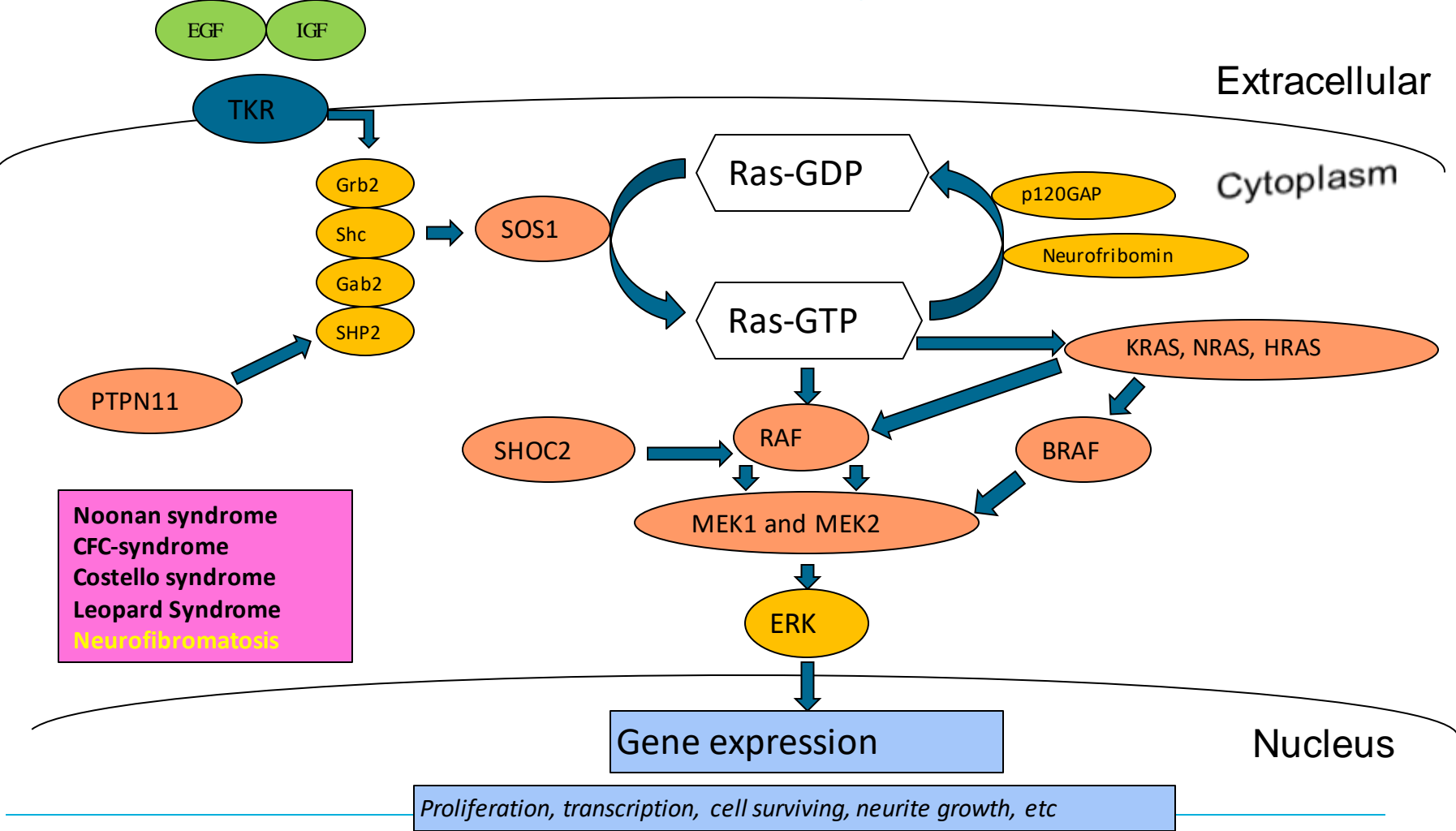
Kenmerk	A=Major	B=Minor
1) Gelaat	Typisch	Suggestief
2) Hartafwijking	VPS, HOCCM en/of typisch ECG	Andere afwijkingen
3) Lengte	<P3	<P10
4) Thorax	Pectus cari- of excavatum	Brede thorax
5) Familie	1e graads definitief	1e graads suggestief
6) Andere	<ul style="list-style-type: none"><li>-mentale retardatie</li><li>-Dysp. Lymfevat</li><li>-Cryptorchisme</li></ul>	1 van deze afwijkingen

*P3 en P10 = verwijzen naar percentiel voor lengte gecorrigeerd voor leeftijd, met de normale range van variatie gedefinieerd als P3-P97*

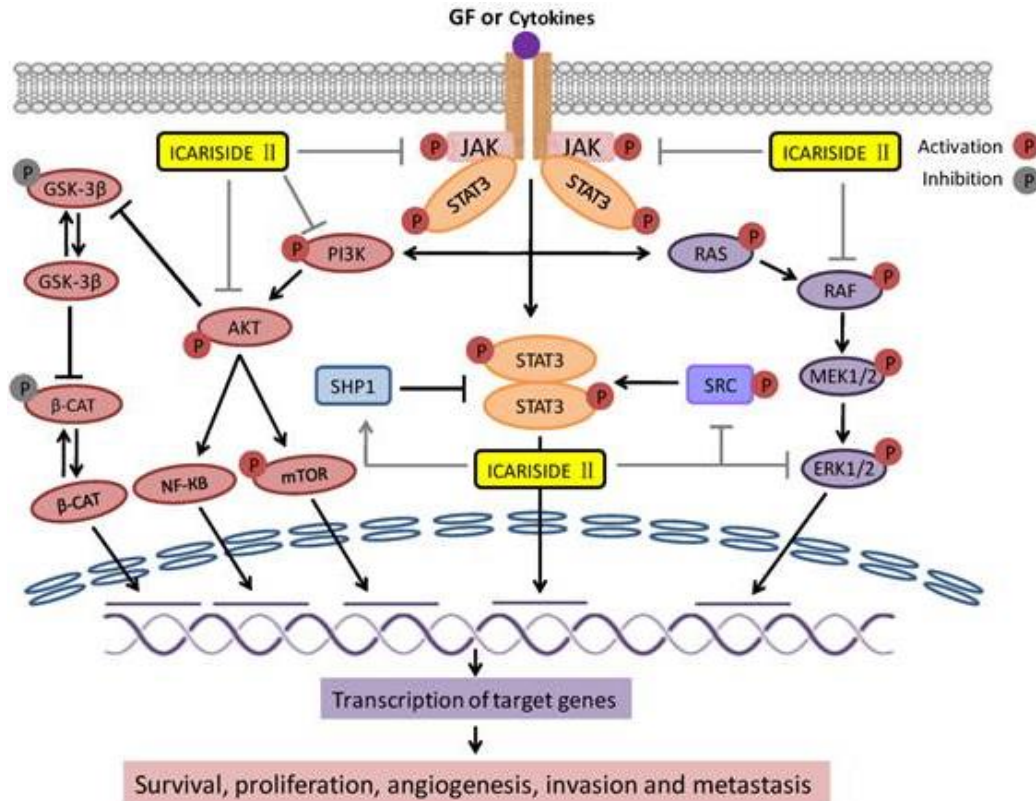
*Definitieve diagnose: Kenmerk 1A + 1 van 2A-6A of 2 van 2B-6B*

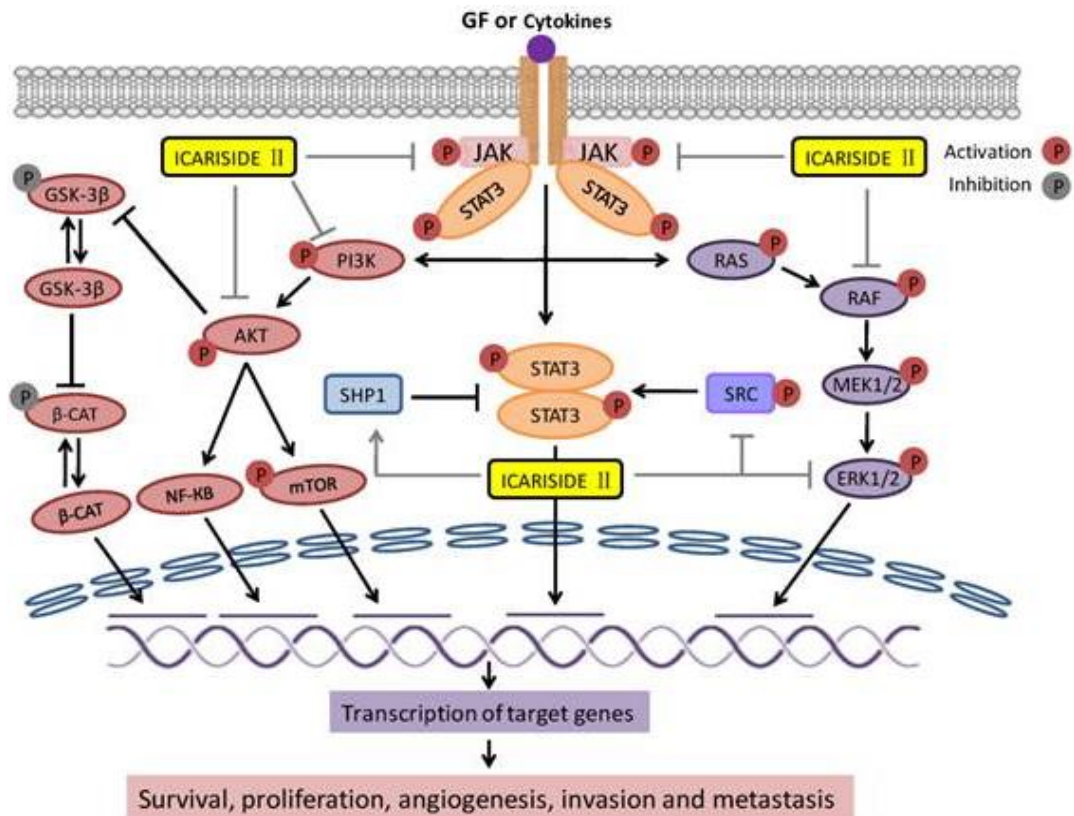
*Kenmerk 1B + 2 van 2A-6A of 3 van 2B-6B*

# RAS/MAPK pathway



# Noonan (syndroom) spectrum aandoeningen (NSSA)





---

# Functionele studies

- Meerderheid betreft een germline pathologische gain-of-function variant leidend tot een toegenomen phosphorylatie van MEK en ERK 1 en 2
- Een subset van pathologische varianten (bv verantwoordelijk voor NS Multipele lentigines) heeft een niet altijd even eenduidig effect op de RAS/MAPK pathway en een gain-of-function op AKT/mTOR.
- Ook betrokken bij een groot aantal (somatische) gain-of function varianten verantwoordelijk voor kanker



## ERK-siginaal betrokkenheid bij typen van kanker, naar Downward (2003)

<b>Pancreas</b>	<b>90%</b>
Long adenocarcinoom	35%
Schildklier	60%
Seminoom	45%
Melanoom	15%
Blaas	10%
Lever	30%
Nier	10%
Myelodysplastisch syndroom	40%
AML	30%
JMML	35%
Colorectaal	10%

---

# Hartafwijking

## Noonan syndroom en en Noonan syndroom ML

- Valvulaire pulmonalisstenose
- Hypertrofische Cardiomyopathie
- Atrium Septum Defect
- Ventrikel Septum Defect

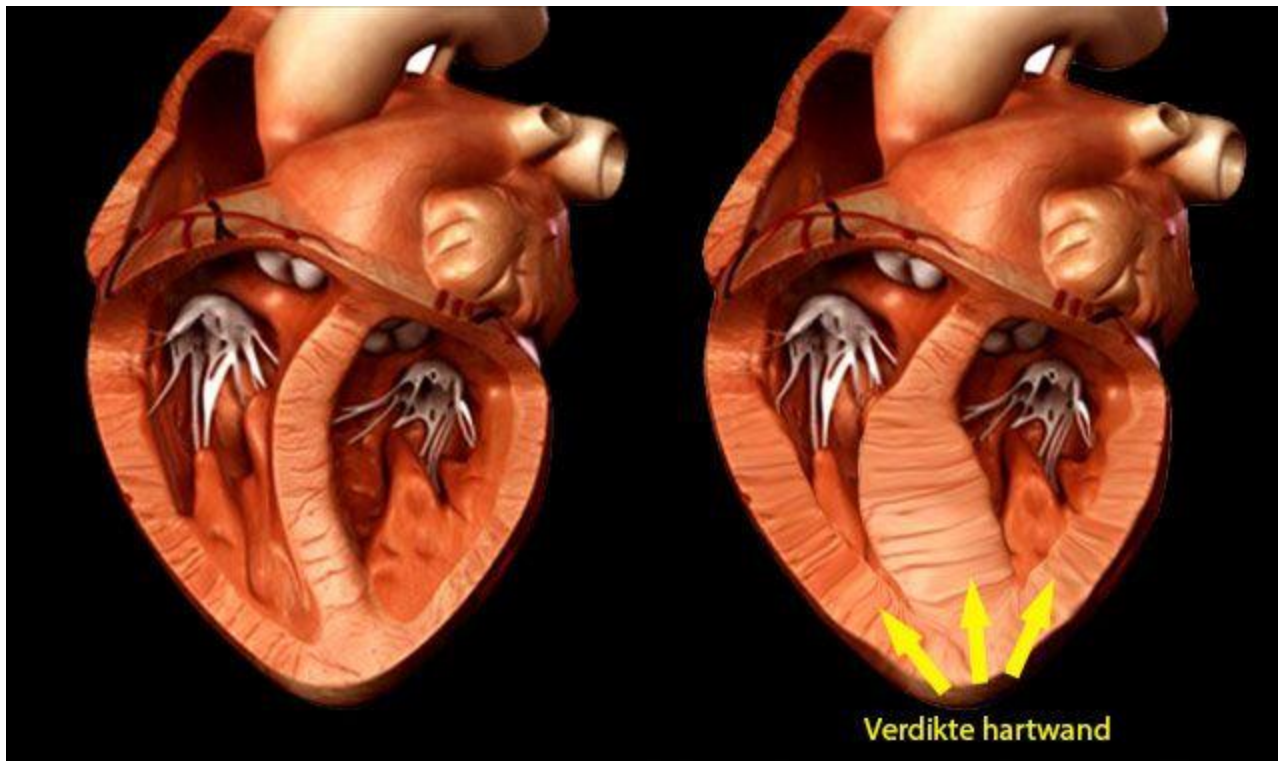
---

# Hypertrophische cardiomyopathie (HCM)

- Komt voor bij 16-27% van alle kinderen met NSSA
- Zuigelingen die zich met HCM en hartfalen presenteren hebben kans op overlijden van circa 60%
- Plotseling optredend overlijden kan optreden later in het leven op basis van ritmestoornissen
- Het optreden van linker of rechter ventrikel obstructie kan bijdragen aan overlijden/ ziekteverschijnselen, evenals het optreden van andere cardiale pathologie
- Het klinisch beloop kan gecompliceerd worden door andere afwijkingen, zoals lymfatische afwijkingen

---

# Hypertrophische cardiomyopathie



---

# Behandelingsmogelijkheden nu

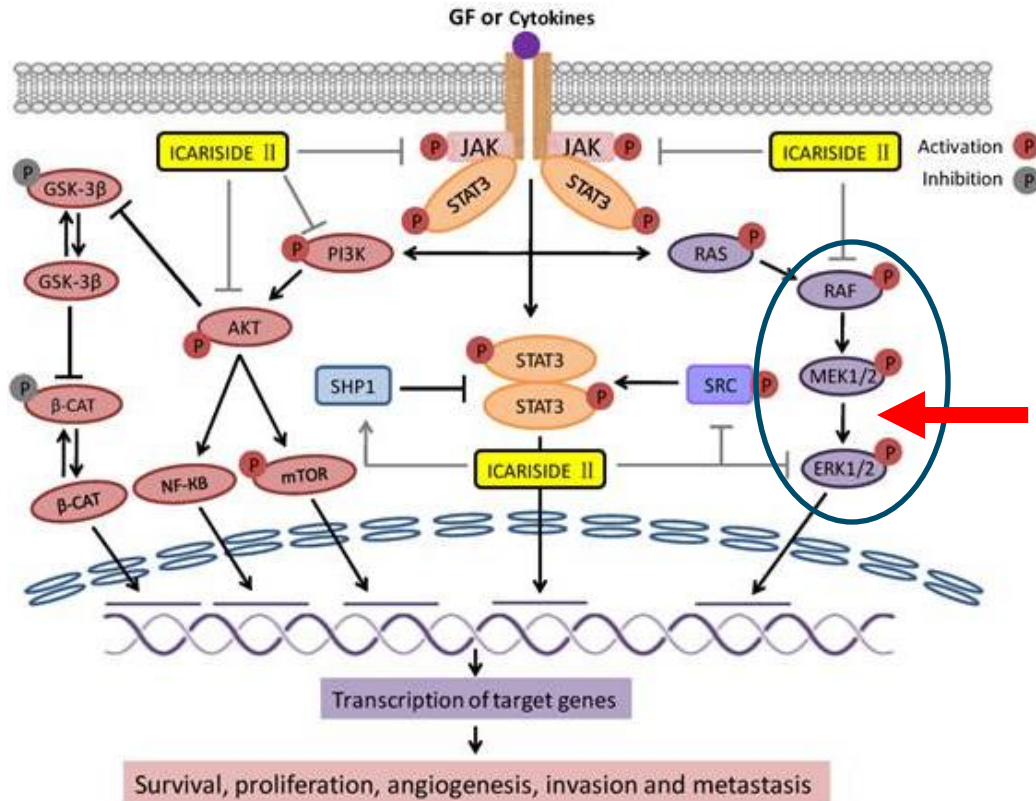
- Ondersteunend: sondevoeding zo nodig
- Medicamenteus: beta-blokker (propranolol)
- Operatie

---

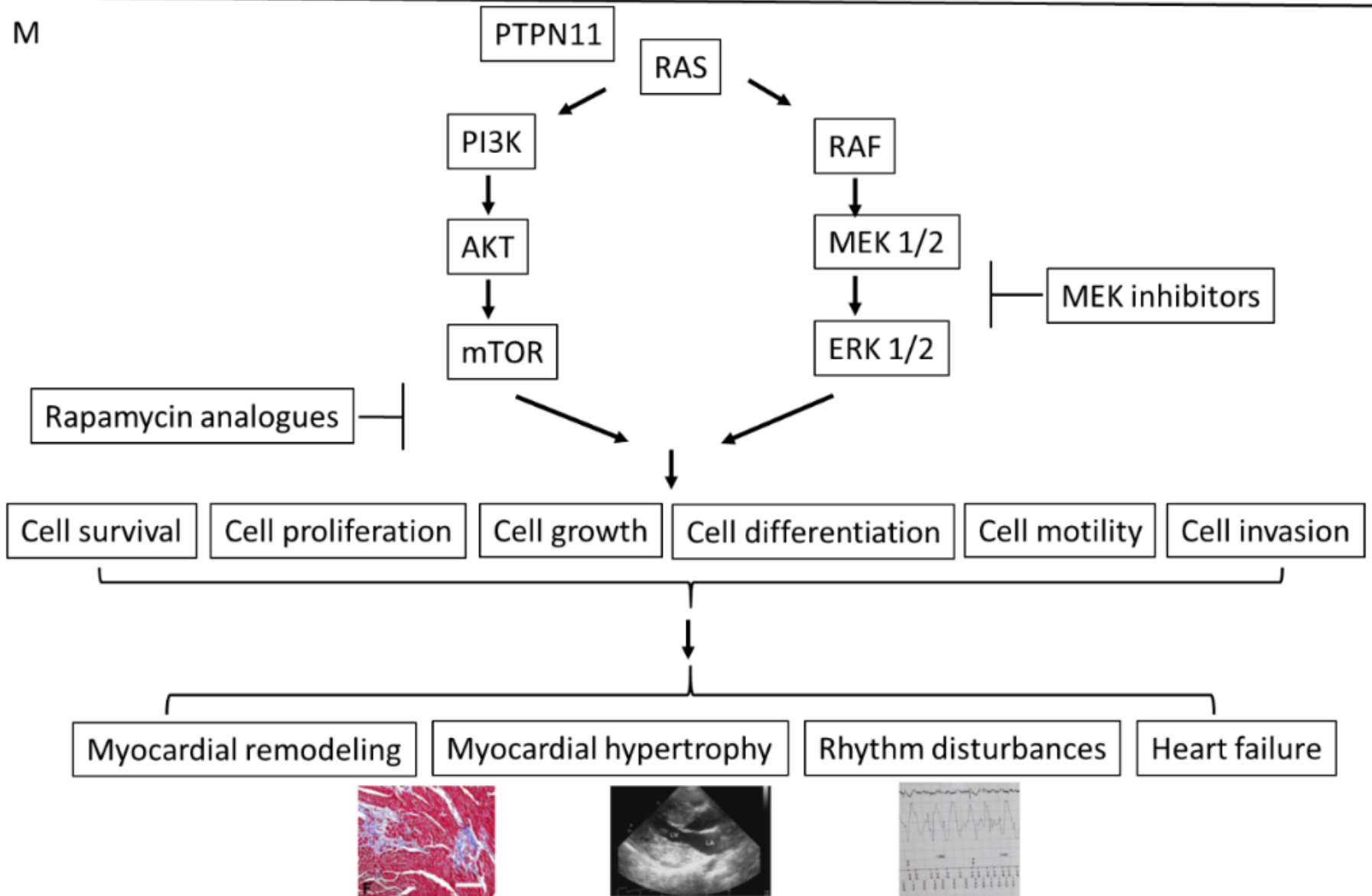
# Vraag

- Is het mogelijk de pathway te remmen en de klinische beelden te beïnvloeden door gebruik te maken van (bv) MEK-remmers?
- Ja, bij muizen heeft remming een evident effect bij muizen, zowel wat betreft cardiale als niet cardiale (lymfatische afwijkingen)
- Ook case reports (met compassionate use van trametinib) laten deze effecten zien..

# Remmen van pathway



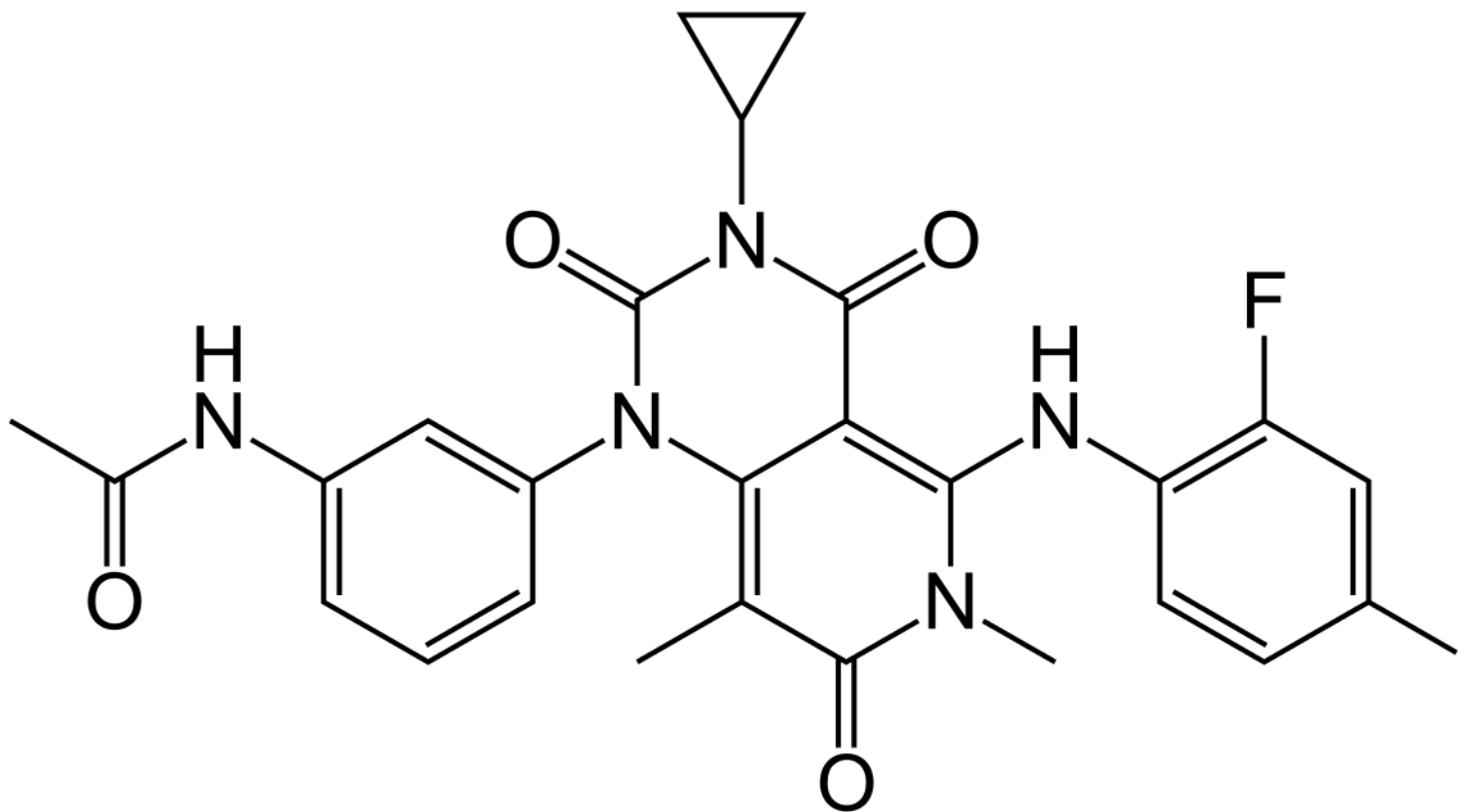
M





---

# Gebruik van trametinib als compassionate use



---

# Huidige indicatie trametinib

Mitogeen-geactiveerd extracellulair signaalgeruleerd kinase (MEK)-1, MEK-2

binimetinib, cobimetinib, trametinib

Remming van MEK-activatie door BRAF en MEK-kinaseactiviteit met als gevolg remming van de celproliferatie van BRAF-V600 gemuteerde melanomen

---

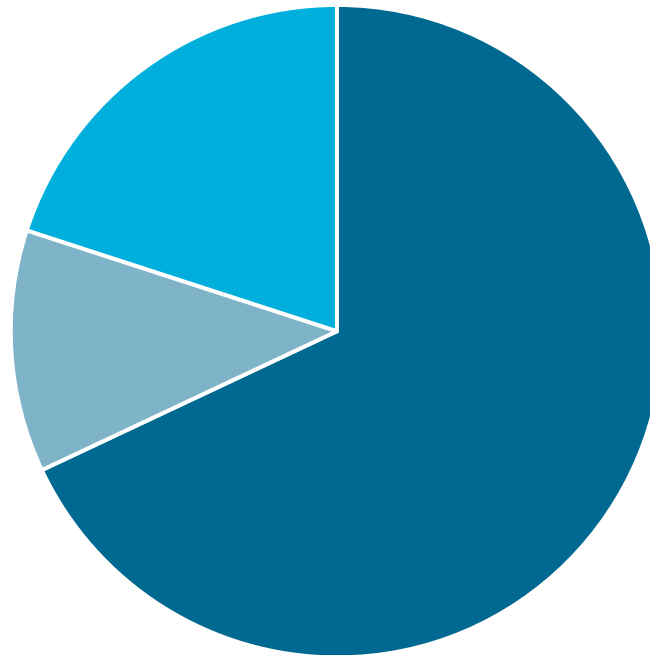
# Resultaten studie compassionate use gebruik bij ernstige hypertrofische cardiomyopathie

- 25 patienten
- 17 verschillende instituten
- Europa 13
- VS 8
- Canada 4

---

# Leeftijd start behandeling

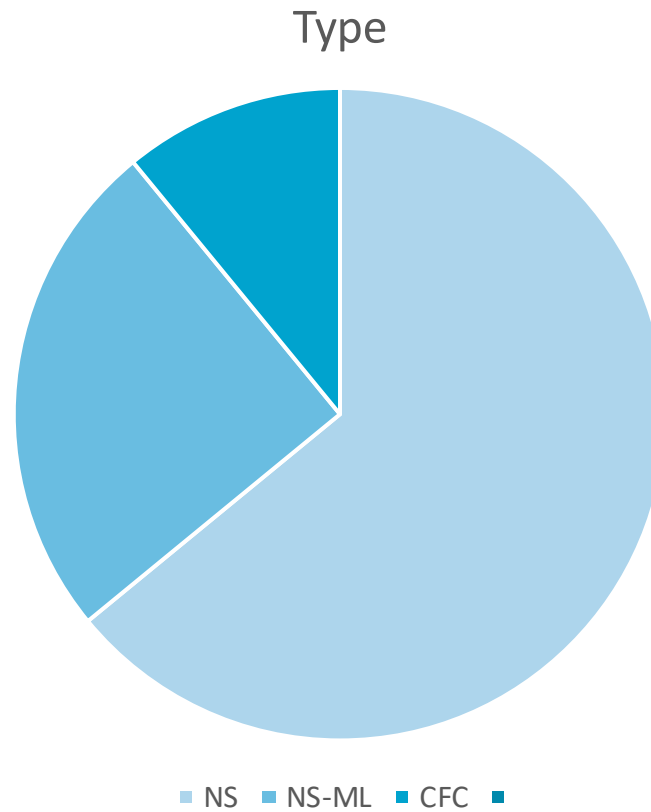
Start behandeling



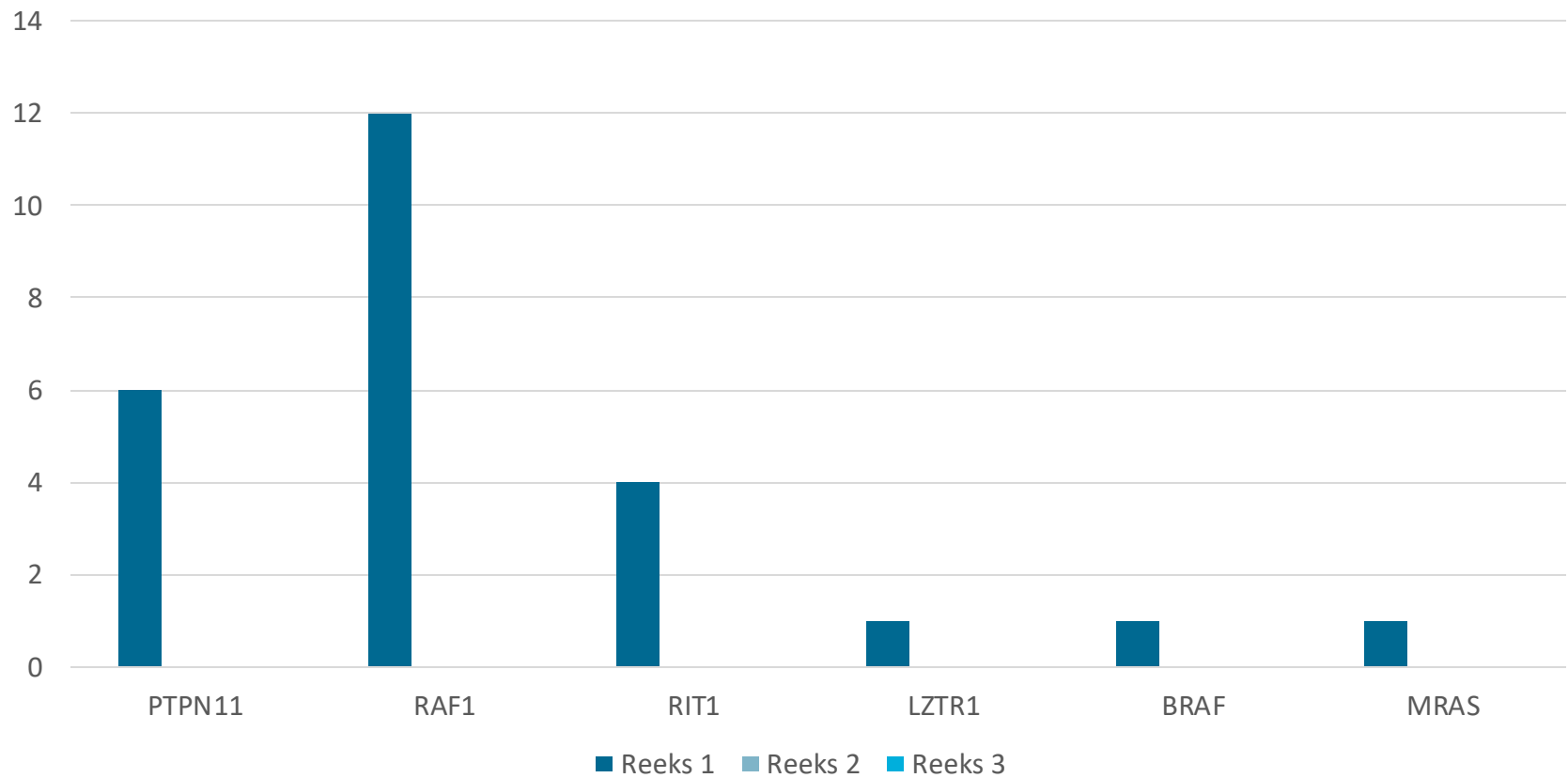
■ 0-6 maanden ■ 7-12 maanden ■ 13-102 maanden ■

---

# Type NSSA

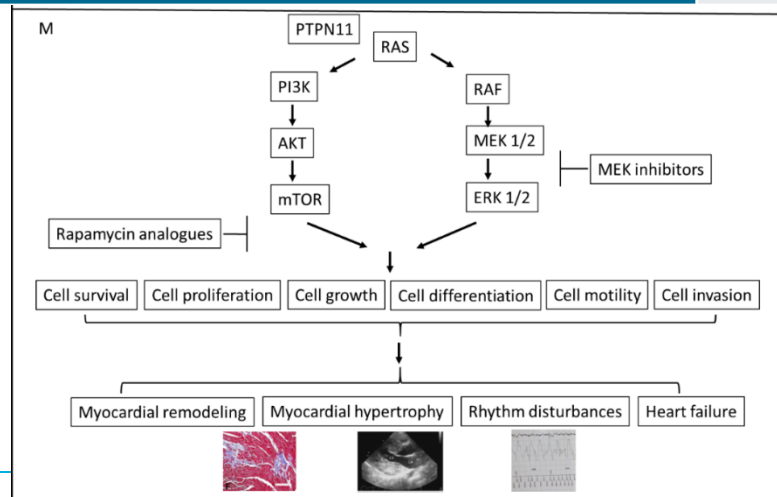


# Type pathologische variant



# Resultaten van 25 patiënten van HCM

Type of therapy - no. (%)	
MEKi	19 (76)
mTORi	5 (20)
MEKi + mTORi	1 (4)



# Karakteristieken

Characteristic	Patients (N=25)
<b>Comorbidities - no. (%)</b>	
Prematurity	5 (20)
Respiratory failure requiring ventilation	7 (28)
ECMO	1 (4)
Lymphatic dysplasia	7 (28)
Pulmonary hypertension	4 (16.7)
Severe arrhythmia	6 (24)
<b>Other structural heart defect - no. (%)</b>	
Dysplastic pulmonary valve	11 (44)
Secundum type atrial septal defect	11 (44)
Dysplastic mitral valve	6 (24)
Dysplastic aortic valve	3 (12)
Ventricular septal defect	2 (8)
Ross classification median [range]	3 [1 - 4]
NTproBNP values* (ng/L; median [range])	16434 [2207 - 38494]
NTproBNP (z-score) <sup>1</sup>	4.9 [2 - 6.5]
<b>Echocardiographic parameters</b>	
Myocardial wall thickness <sup>#</sup> (z-score, median [range])	4.7 [2.6 - 9.3]
LV mass index <sup>‡</sup> (g/m <sup>2</sup> ; median [range])	108 [60 - 267]
LVEDD (z-score); median [range]	-3.0 [-9.8 - 0.85]
Peak outflow tract gradient <sup>§</sup> (mmHg; median [range])	62 [5 - 178]
Mitral valve E/A ratio median [range]	0.7 [0.54 - 0.81]
<b>Outflow tract obstruction no. (%)</b>	
None	2/24 (8.3)
Predominant LVOTO	14/24 (58.3)
Predominant RVOTO	8/24 (33.3)
Indication for outflow tract reduction	17/25 (68)



---

# Karakteristieken

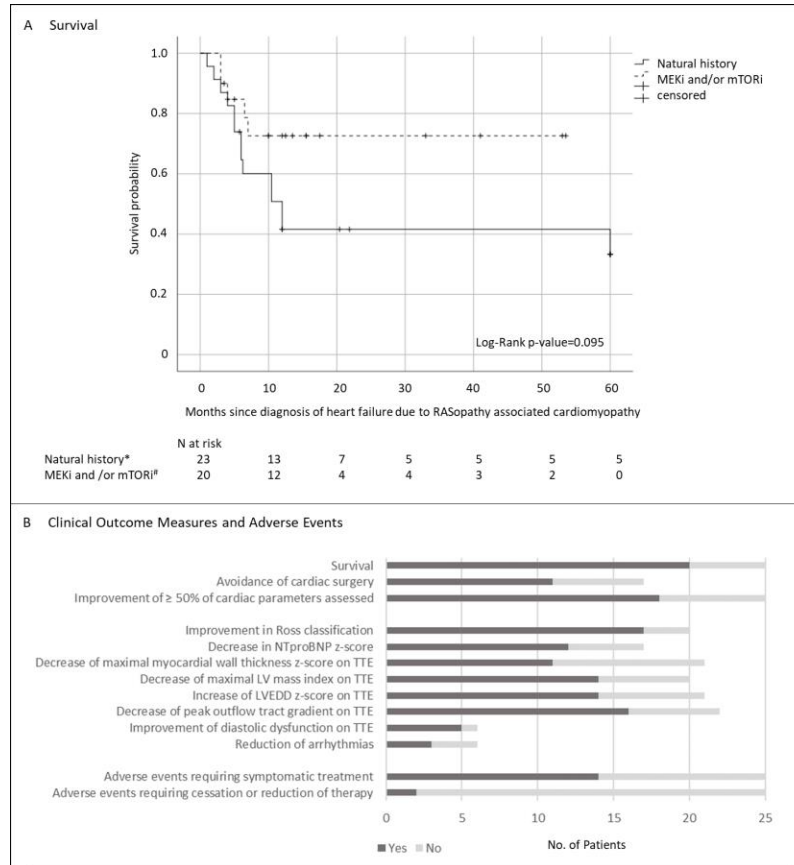
- Cardiale interventies of andere invasieve procedures was verricht bij 14 patiënten voor de start met trametinib / sirolimus
- Ballondilatatie van pulmonalisklep bij 3 patiënten
- Chirurgische resectie rechter en/of linker kamer uitstroomgebied bij 8 patiënten
-

---

# Doseringen en follow-up

- Trametinib 0.0125 and 0.04 mg/kg/day
- Sirolimus 0.03 and 0.22 mg/kg/day
- Duur van behandeling: mediaan 4,5 maanden (range 1,5–44).
- Klinische follow-up sinds behandeling: totaal 295,5 maanden (median: 5,5 maanden; range, 1,5-50).

# Resultaten

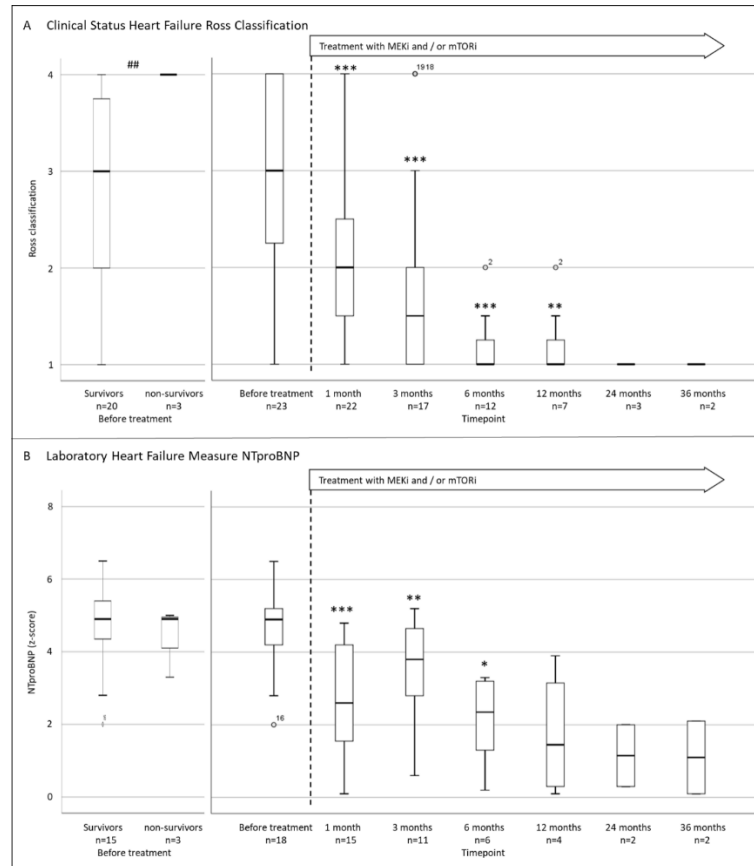


---

# Hartfalen

- 1: Geen verschijnselen
- 2: Snellere ademhaling bij voeding / inspanning
- 3: Snelle ademhaling en voedingsproblemen bij zuigelingen.  
Groeiproblemen. Snelle ademhaling bij inspanning met uitputting
- 4: snelle ademhaling en uitputting in rustsituatie

# Hartfalen



---

# Bijwerkingen

- Momenteel nog 17 van de levende 20 patiënten op trametinib
- 1 gestopt want er was geen zichtbaar effect
- 2 anderen (RIT1mutatie) gestopt na 36 en 42 maanden, zonder recidief na 8 maanden
  
- Bijwerkingen bij 14 van de 25 patients (56%). Hiervoor tijdelijk gestopt of reductie van dosis bij 2 patienten.



---

# Ervaringen met 3 kinderen

- Bij alle 3 kinderen namen de klinische en echocardiografische verschijnselen van hypertrofische cardiomyopathie binnen enkele weken af
- Bij een kind ontstond een ernstige complicatie, waarschijnlijk mede als gevolg van een oorontsteking met bloedvergiftiging.
- Bij stoppen trametinib binnen enkele weken weer ernstige hypertrofische cardiomyopathie



---

# Take-home message

- Patienten met NSSA hebben een groot risico op het ontwikkelen van HCM
- Genotype-phenotype relaties zijn aanwezig voor HCM voor *LZTR1*, *RIT1* en *RAF1*
- Het geven van een MEK-inhibitor kan de HCM sterk verbeteren