



„Klasická“ arytmogenní kardiomyopatie pravé komory

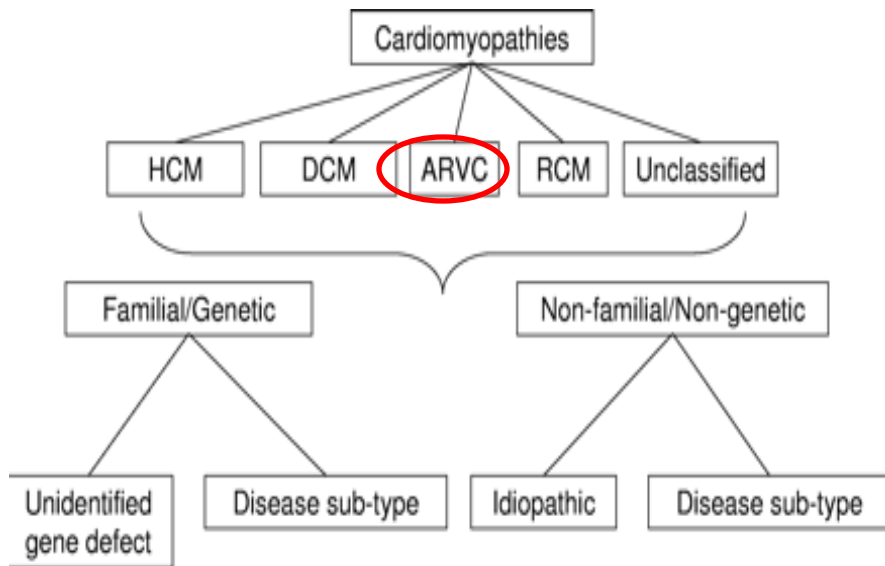
Jan Krejčí

FN u sv. Anny a Masarykova Universita v Brně



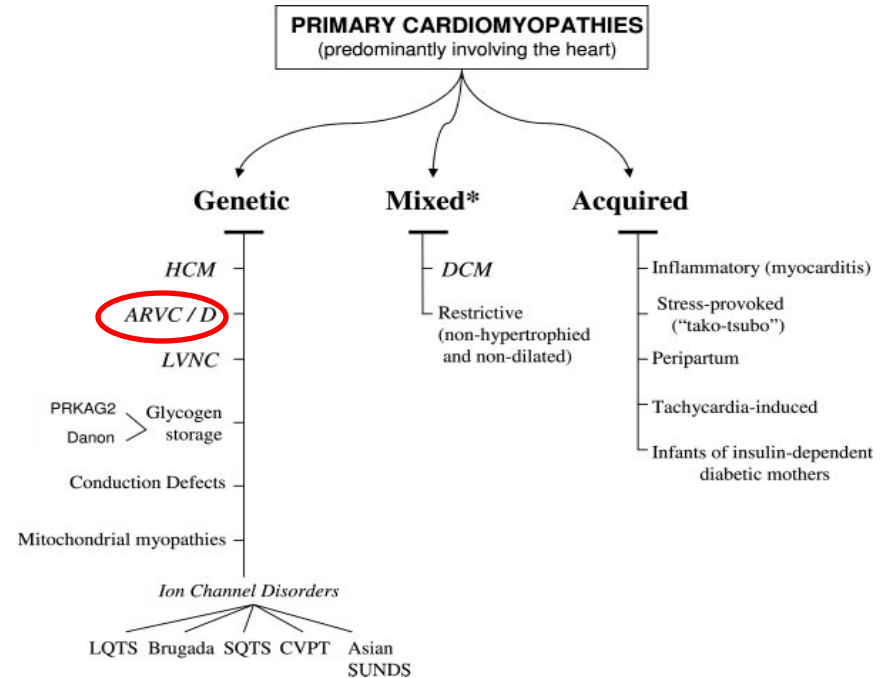
Klasifikace kardiomyopatií

ESC



Eur Heart J. 2008; 29: 270–276

AHA



Circulation 2006;113:1807-1816

Historie

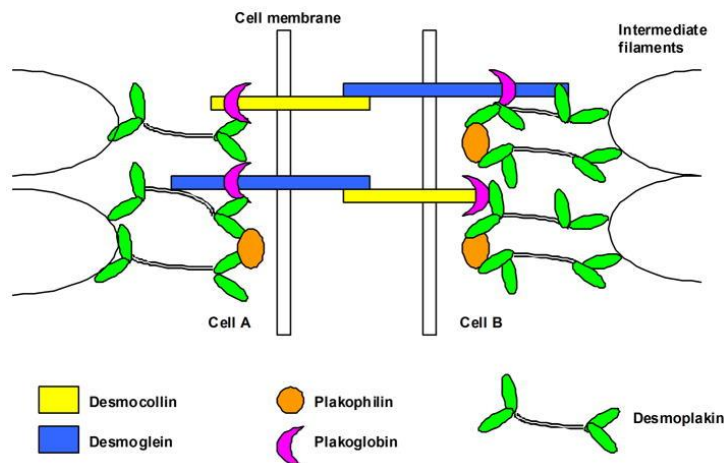
- **G.M. Lancisi**
- **palpitace, srdeční selhávání, dilatace a aneurysmata pravé komory a výskyt náhlé smrti**
- **výskyt ve 4 generacích jedné rodiny**
- **70./80. léta 20. století**



Terminologie

- **Arytmogenní dysplazie pravé komory (ARVD)**
- **Arytmogenní kardiomyopatie pravé komory (ARVC)**
- **„desmosomální kardiomyopatie“**

desmosom je molekulární struktura zajišťující spojení mezi buňkami



Je opravdu správné hovořit o arytmogenní kardiomyopatii PRAVÉ KOMORY?

Arrhythmogenic Cardiomyopathy

Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy

An Under-Recognized Clinical Entity

Srijita Sen-Chowdhry, MBBS, MD (Cantab), MRCP,*‡ Petros Syrris, PHD,*
Sanjay K. Prasad, MD, MRCP,‡ Siân E. Hughes, MBBS, PHD, MRCPATH,†
Robert Merrifield, PHD,§ Deirdre Ward, MBBS, MRCPI,* Dudley J. Pennell, MD, FACC,‡
William J. McKenna, MD, DSc, FACC*

London, United Kingdom

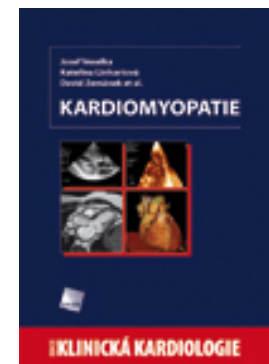
EDITORIAL COMMENT

Expanding the Spectrum of Arrhythmogenic Cardiomyopathy*

Jeffrey E. Saffitz, MD, PhD, FACC

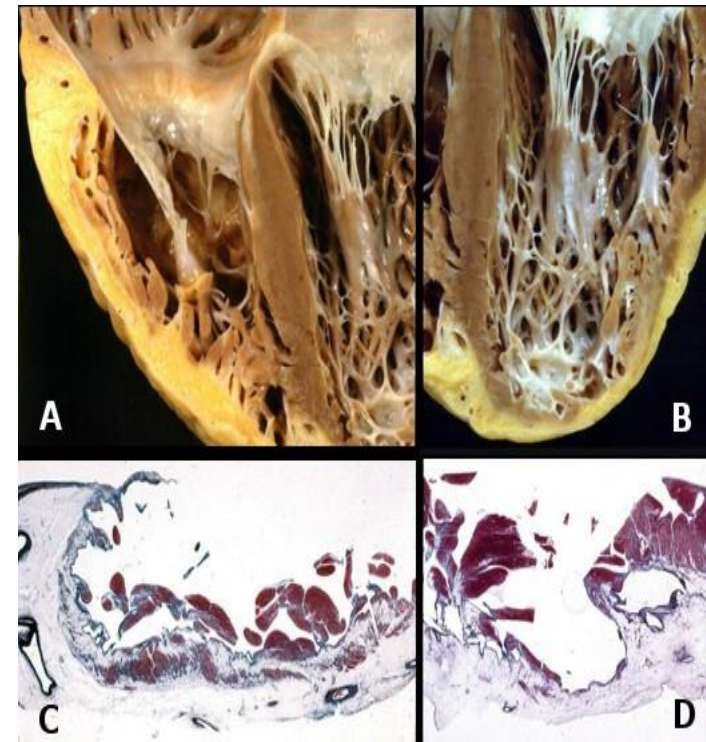
6. Arytmogenní kardiomyopatie

- 6.1. Úvod
- 6.2. Prevalence
- 6.3. Patofyziologie
- 6.4. Klinický obraz
- 6.5. Diagnostika
- 6.6. Prognóza
- 6.7. Terapie
- 6.8. Shrnutí



ACMP (ARVC)

- onemocnění charakterizované progresivní náhradou svaloviny (nejčastěji pravé komory) vazivovou a tukovou tkání
- je spojeno s komorovými arytmiemi typicky s morfologií BLRTw
- posléze se selháváním PK



Prevalence ACMP

- **0,02 – 0,1 % (1:5000)**
- **endemický výskyt (ostrov Naxos, regiony Benátek a Padovy) s prevalencí 0,4 - 0,8 %.**
- **postihuje častěji muže v poměru 2,7:1**
- **muži více ohroženi náhlou smrtí (relativní riziko 6,8)**



Anderson EL. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. Am Fam Physician 2006;73:1391-8.

McNally E, MacLeoid H, Dellefave L. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. GeneReviews 2008.

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: From genetics to diagnostic and therapeutic challenges

Bruno Pinamonti, Francesca Brun, Luisa Mestroni, Gianfranco Sinagra

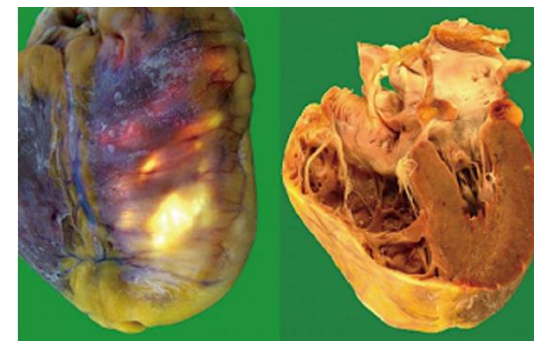
„Klasická“ forma	39%
„Left-dominant“ forma	5%
Biventrikulární forma	56%

- 1. fáze „skryté onemocnění“**
- 2. fáze „elektrická nestabilita“**
- 3. fáze „selhání pravé komory“**
- 4. fáze „biventrikulární selhání“**

***Děláš-li si nové přátele,
nezapomínej na staré.***

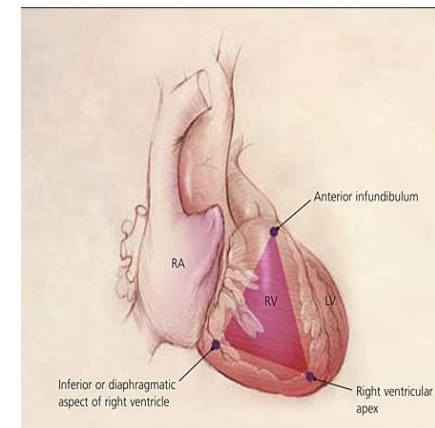
Erasmus Rotterdamský

***Pokud se koncentrujeme na biventrikulární
(či dominantně levokomorové formy) ACM,
nezapomínejme na „klasickou“ ARVC!***



Patofyziologie

- náhrada myocytů tukovou a fibrózní tkání (arytmogenní substrát)
 - dilatace PK, systolická dysfunkce PK – typicky ložisková (aneurysmata), méně často difúzní
 - nejčastější postižení je v oblasti tzv. trojúhelníku dysplazie
 - postupně postižení dalších oblastí pravé (popř. i levé) komory
-
- mezikomorové septum bývá postiženo až v pokročilých stádiích nemoci
 - nejprve subepikardiální postižení



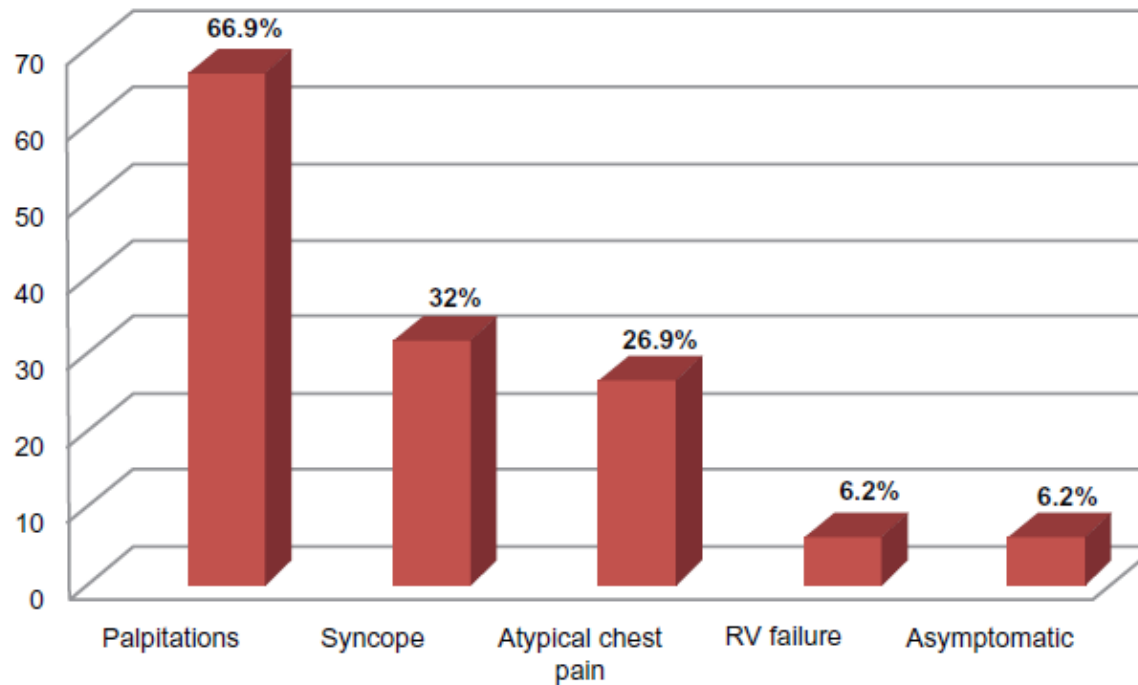
Klinický obraz

- příznaky se objevují na počátku dospělosti
- diagnóza je nejčastěji stanovena kolem 30. roku věku
- typické příznaky: palpitace, slabost, synkopy či závratě
- náhlá smrt
- méně často známky pravostranného selhávání (otoky, hepatomegalie, ascites)
- při biventrikulárním postižení dušnost, únavnost, nevykonnost

Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC/D): A Systematic Literature Review

Jorge Romero¹, Eliany Mejia-Lopez¹, Carlos Manrique² and Richard Lucariello¹

Symptomatology in ARVC/D



Klinický obraz

- **první stádium** - subklinické postižení (náhlá smrt bez předchozích prodromů)
- **druhé stádium** - projevy elektrické nestability (palpitace či synkopy často vázané na fyzickou zátěž, arytmie zprvu izolované, postupně až setrvalé komorové tachykardie s morfologií BLRTw)
- **třetí stádium** - selhávání pravé komory
- **čtvrté stádium** - biventrikulární postižení s projevy bilaterálního srdečního selhávání, s morfologickým obrazem podobným dilatační kardiomyopatii, výskyt polymorfních komorových arytmií

Genetika ACMP

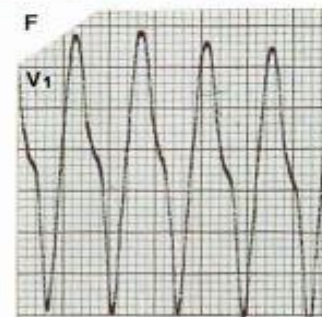
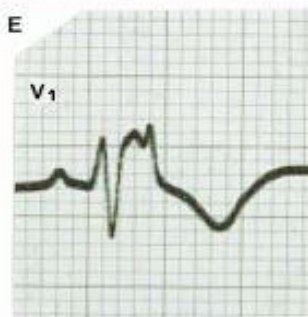
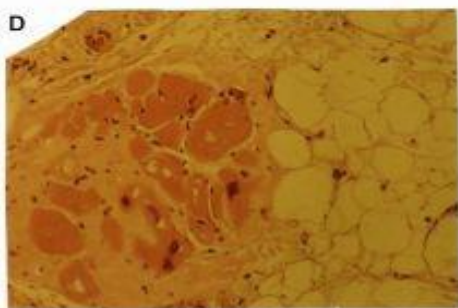
- „desmosomální kardiomyopatie“ – převažují mutace v genech pro desmosomální proteiny
- autozomálně dominantní dědičnost
- autozomálně recesivní podtypy (Naxos disease, Carvajal syndrom)
- rodinný výskyt ve 30-50%
- variabilní penetrace
- polymorfní fenotyp

Vatta M, Marcus F, Towbin JA. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: a 'final common pathway' that defines clinical phenotype. Eur Heart J 2007;28:529-30

McNally E, MacLeold H, Dellefave L. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. GeneReviews 2008.

Naxos disease

(mutace plakoglobinu, autozomálně recesivní
přenos, kardiokutánní syndrom)



Clinical and molecular classification of cardiomyopathies

Franco Cecchi*, Benedetta Tomberli, Iacopo Olivotto

Table 4. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.

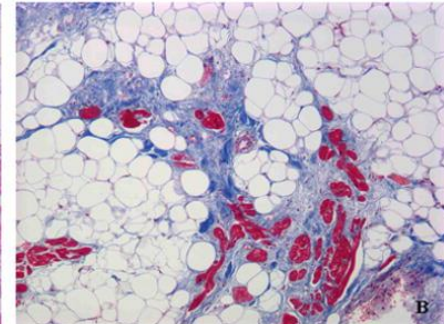
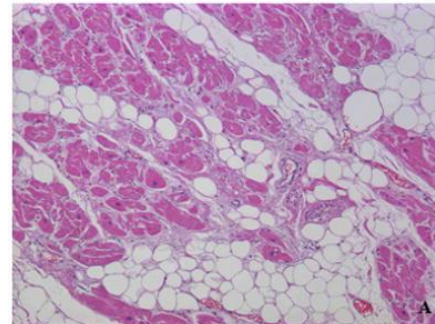
FAMILIAL, unknown gene

Intercalated disc protein mutations: Plakoglobin,
Desmoplakin
Plakophilin 2
Desmoglein 2
Desmocollin 2

Cardiac ryanodine receptor (RyR2)

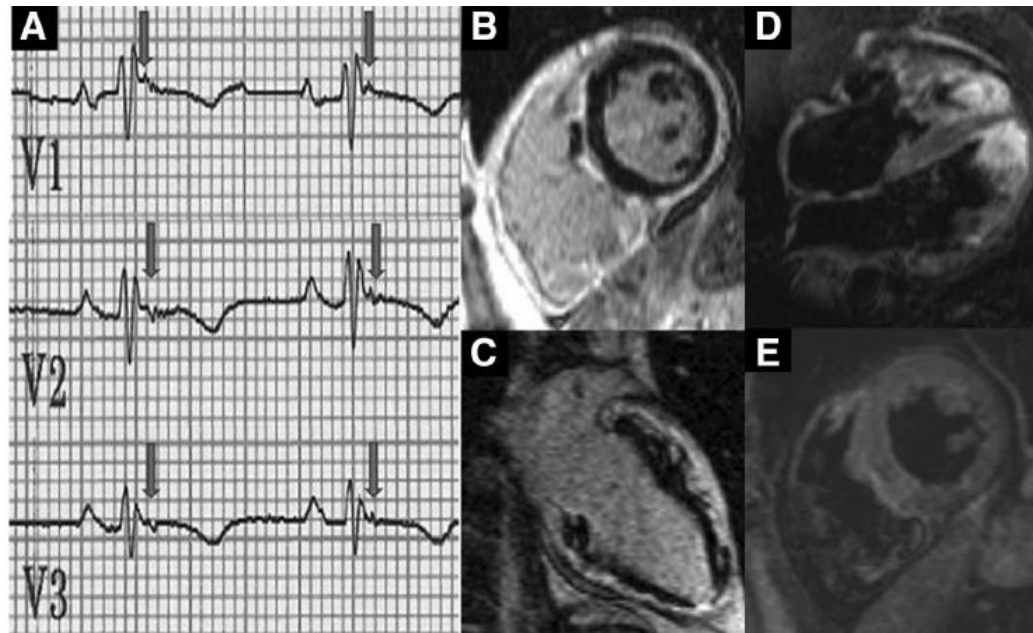
Transforming growth factor- β_3 (TGF β_3)

NON FAMILIAL
Inflammation?



Myocarditic Appearance of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy

Andrew N. Jordan, MRCP; Jonathan Lyne, MRCP; Ranil De Silva, PhD; Tom Wong, MD

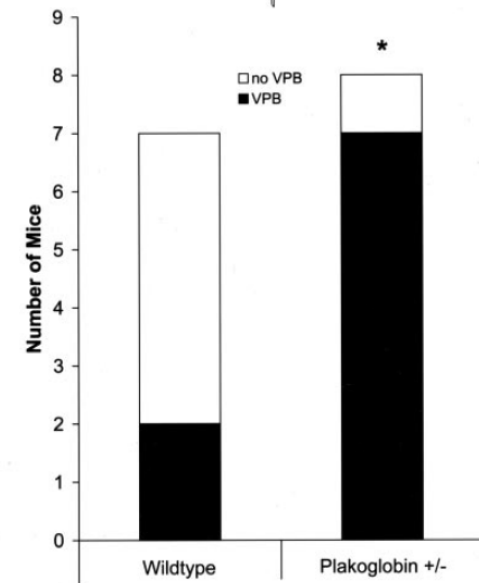
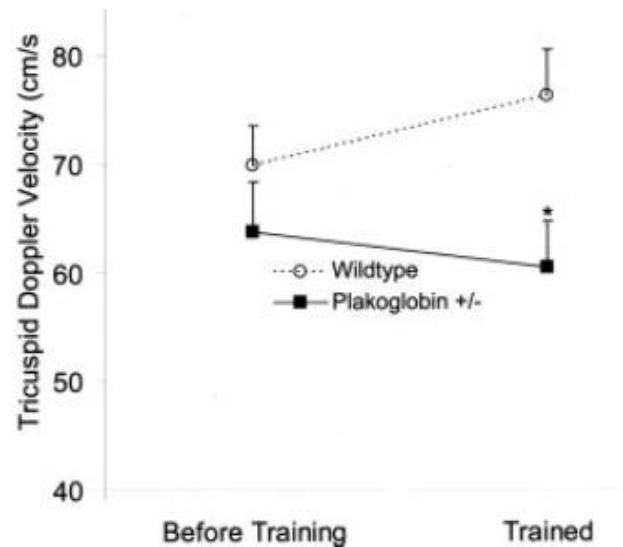
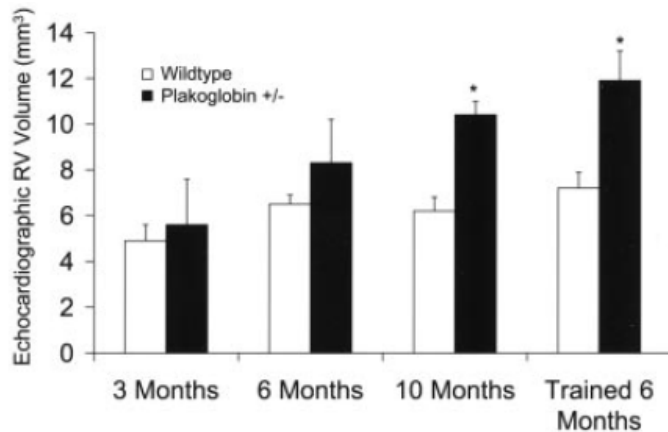


- myokarditida může přispívat k progresi ARVC
- přítomnost zánětu může být spojena s elektrickou nestabilitou ARVC

Age- and Training-Dependent Development of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Heterozygous Plakoglobin-Deficient Mice

Paulus Kirchhof, MD; Larissa Fabritz, MD; Melanie Zwiener, VetD; Henning Witt, PhD;
Michael Schäfers, MD; Stephan Zellerhoff, MD; Matthias Paul, MD; Timur Athai, BS;
Karl-Heinz Hiller, PhD; Hideo A. Baba, MD; Günter Breithardt, MD; Patricia Ruiz, PhD;
Thomas Wichter, MD; Bodo Levkau, MD

Fyzická zátěž zvyrazňuje fenotypovou manifestaci



Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia An International Task Force Consensus Statement

Domenico Corrado, MD, PhD; Thomas Wichter, MD; Mark S. Link, MD; Richard N.W. Hauer, MD, PhD;

Recommendations

- It is recommended that patients with a definite diagnosis of ARVD/C not participate in competitive and/or endurance sports (Class I).
- Patients with a definite diagnosis of ARVD/C should be restricted from participation in athletic activities, with the possible exception of recreational low-intensity sports (Class IIa).

Recommendations

- Implantation of an ICD is recommended in ARVC/D patients who have experienced ≥ 1 episodes of haemodynamically unstable, sustained VT or VF (class I).
- Implantation of an ICD is recommended in ARVC/D patients with severe systolic dysfunction of the RV, LV, or both, irrespective of arrhythmias (class I).

Diagnostika (ARVC)



Arytmogenní kardiomyopatie

Jan Krejčí

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia

Proposed Modification of the Task Force Criteria

Frank I. Marcus^{1*} Chair, William J. McKenna² Co-Chair, Duane Sherrill¹, Cristina Basso³, Barbara Bauce³, David A. Bluemke⁴, Hugh Calkins⁵, Domenico Corrado³, Moniek G.P.J. Cox⁶, James P. Daubert⁷, Guy Fontaine¹⁰, Kathleen Gear¹, Richard Hauer⁶, Andrea Nava³, Michael H. Picard¹¹, Nikos Protonotarios¹³, Jeffrey E. Saffitz¹², Danita M. Yoerger Sanborn¹¹, Jonathan S. Steinberg⁹, Harikrishna Tandri⁵, Gaetano Thiene³, Jeffrey A. Towbin¹⁴, Adalena Tsatsopoulou¹³, Thomas Wichter¹⁵, and Wojciech Zareba⁸

- **2 velká kritéria**
- **1 velké a 2 malá**
- **4 malá**

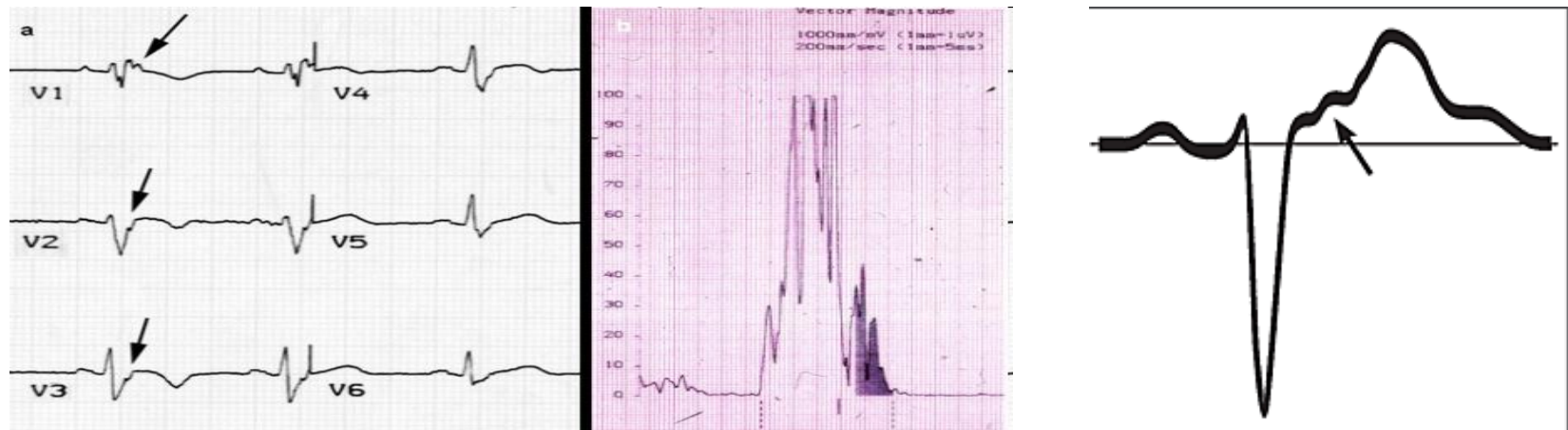
Table 1 Revised arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy diagnostic criteria (modified from Marcus et al⁽³³⁾)

	Major criteria	Minor criteria
RV systolic function and structure	By 2D echo: Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm and one of the following (end diastole): PLAX RVOT \geq 32 mm, PSAX RVOT \geq 36 mm, Or fractional area change \leq 33% By MRI: Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm or dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: Ratio of RV end-diastolic volume to BSA \geq 110 mL/m ² or \geq 100 mL/m ² (or RV EF \leq 40%) By RV angiography: Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm	By 2D echo: Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm and 1 of the following (end diastole): PLAX RVOT \geq 29 to < 32 mm, PSAX RVOT \geq 32 to < 36 mm, Or fractional area change > 33% to \leq 40% By MRI: Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm or dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: Ratio of RV end-diastolic volume to BSA \geq 100 to < 110 mL/m ² (male) or \geq 90 to < 100 mL/m ² (female) or RV > 40% to \leq 45% By RV angiography: Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm
Tissue characterization	Residual myocytes < 60% by morphometric analysis with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in \geq 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on EMB	Residual myocytes 60% to 75% (or 50% to 65% if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in \geq 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on EMB
Repolarization abnormality	Inverted T waves in right precordial leads (V1-3) or beyond in individuals > 14 yr of age (in the absence of complete right bundle - branch block QRS \geq 120 ms)	Inverted T waves in leads V1 and V2 in individuals > 14 years of age (in the absence of complete right bundle branch block) or in V4-6 or inverted T waves in leads V1-V4 individuals > 14 yr of age in the presence of complete right bundle branch block
Depolarization abnormality	Epsilon waves in the right precordial leads (V1-3)	Late potential by SAECG in \geq 1 of 3 parameters in the absence of a QRS duration of \geq 110 ms on the standard ECG; Filtered QRS duration \geq 114 ms; Duration of terminal QRS < 40 mV or \geq 38 μ s; Root-mean-square voltage of terminal 40 ms \leq 20 μ V; Terminal activation duration of QRS \geq 55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of QRS
Arrhythmias	Nonsustained or sustained ventricular tachycardia of left bundle branch morphology with superior axis Frequent ventricular extrasystoles (> 1000 per 24 h) (Holter)	Nonsustained or sustained ventricular tachycardia of RV outflow configuration, left bundle branch morphology with inferior axis or > 500 ventricular extrasystoles per 24 h (Holter)
Familial history	ARVC confirmed pathologically in the first degree or identification of a pathogenic mutation categorized as associated or probably associated with ARVC	History of ARVC in a first degree relative or premature sudden death (< 35 yr of age) due to suspected ARVC or ARVC confirmed pathologically or by current Task Force Criteria in second-degree relative

Diagnostika (ARVC)

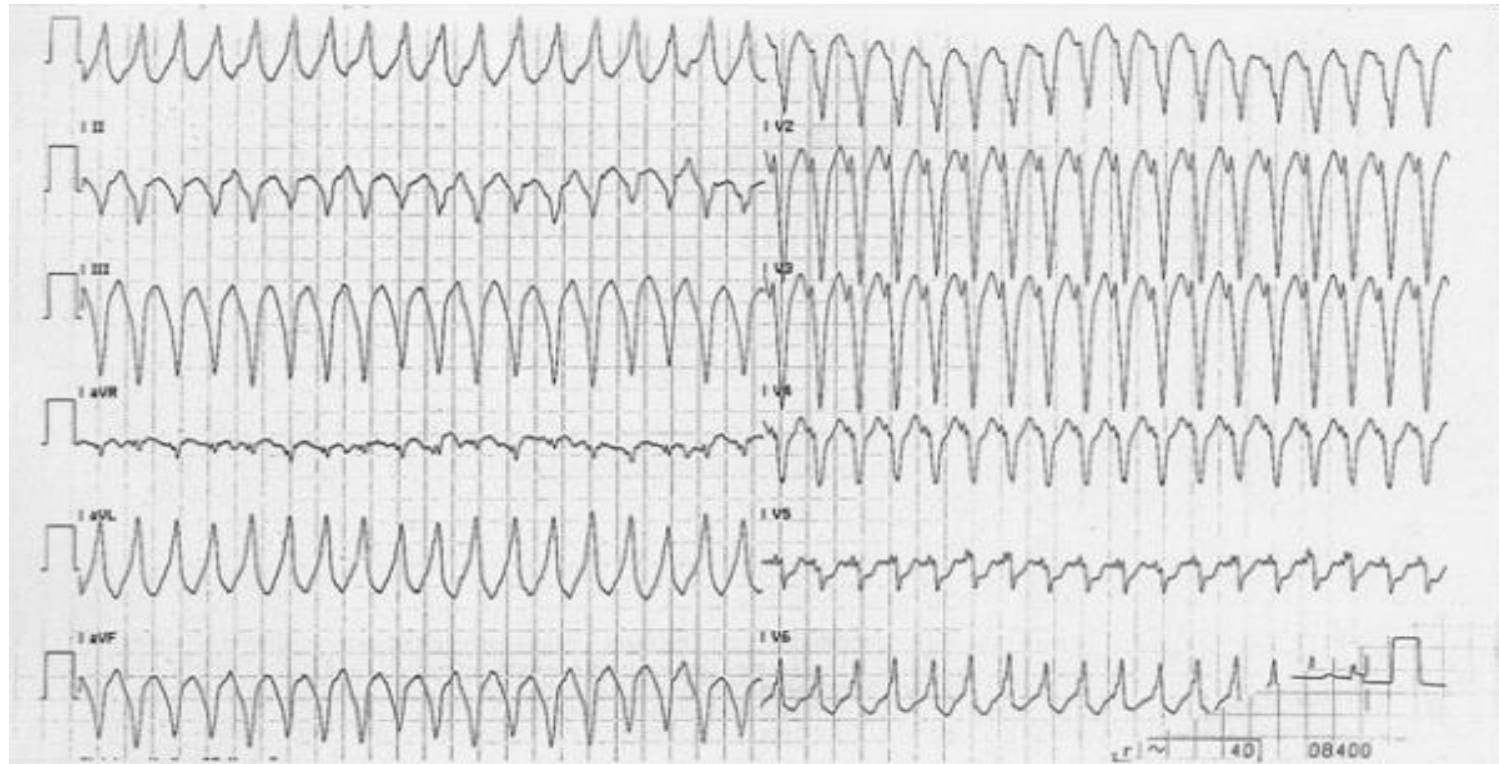
EKG + SA-EKG

- inverze T vln v pravých prekordiálních svodech (V2 a V3) v nepřítomnosti BPRTw
- iBPRTw
- vlna epsilon (elektrický potenciál na konci QRS)
- prodloužení QRS ve svodech V1-V3 nad 110ms



Diagnostika (ARVC)

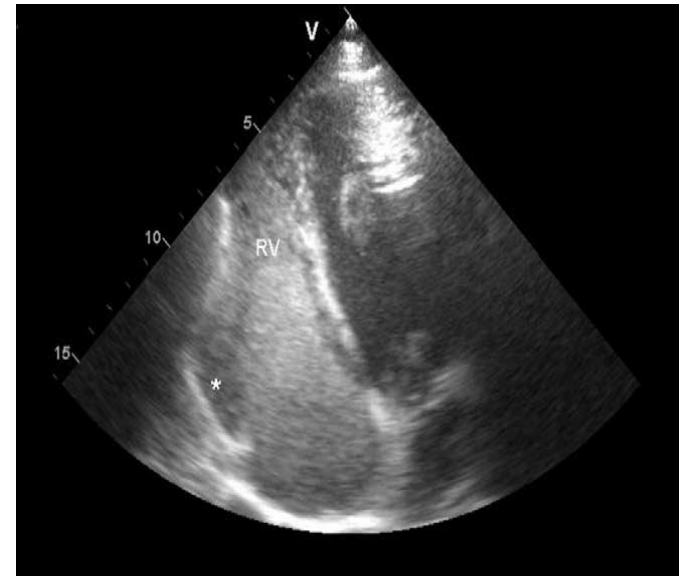
Holterovo monitorování, zátěž. testy



Diagnostika (ARVC)

Echokardiografie

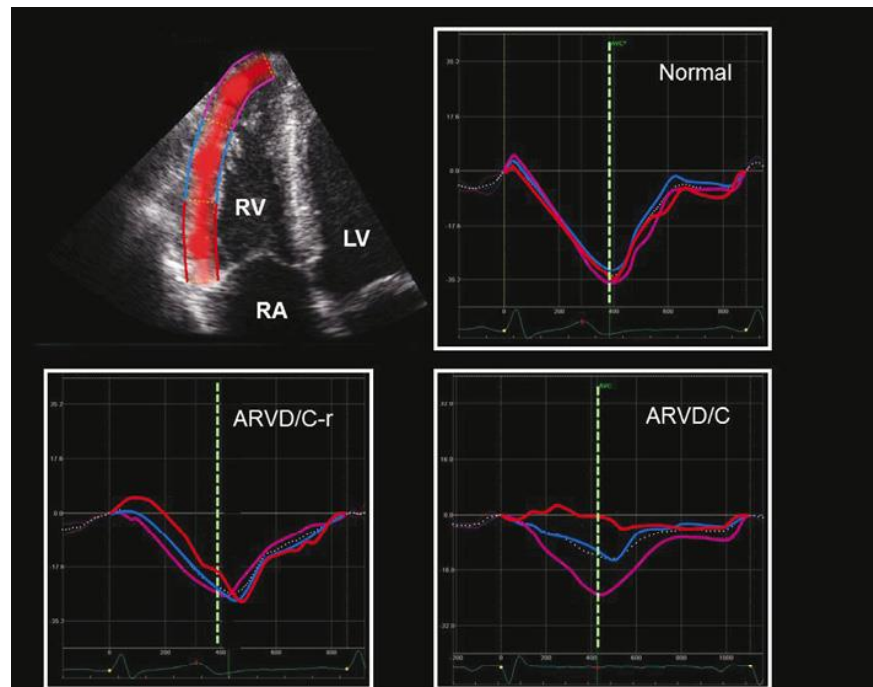
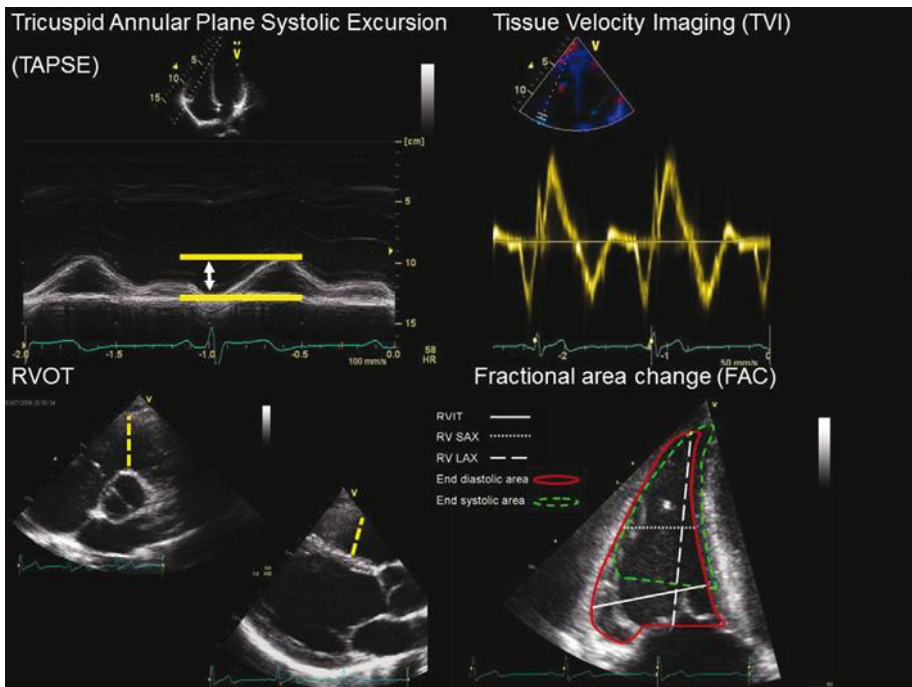
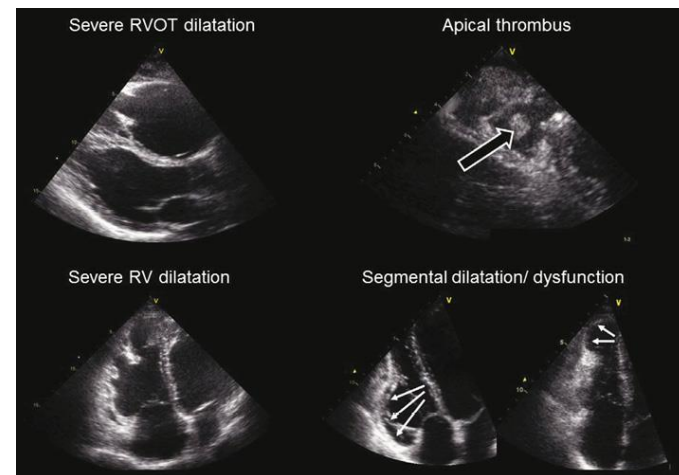
- konvenční
- kontrastní
- TDI, strain, 3D



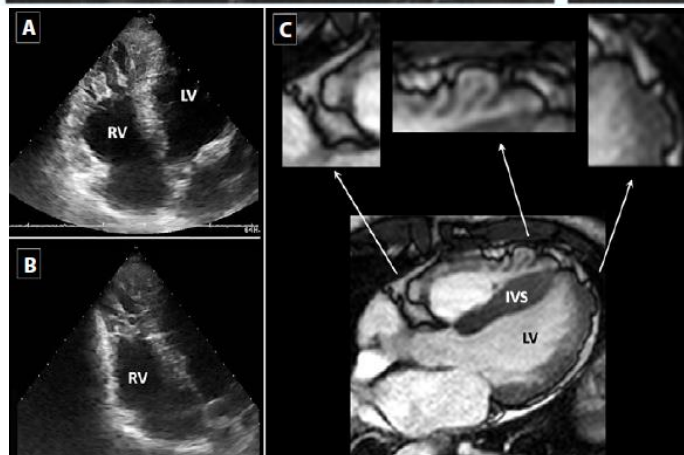
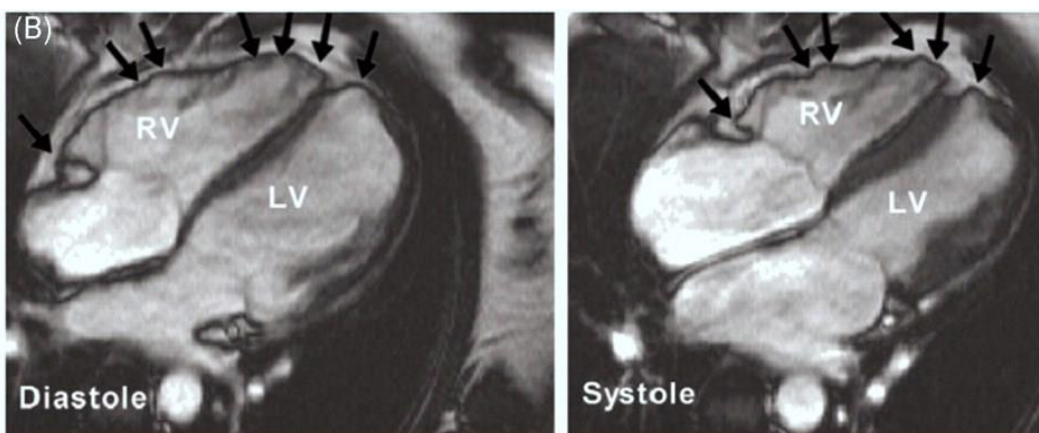
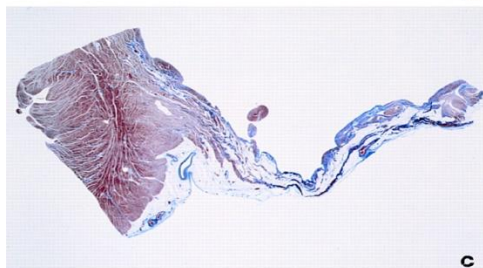
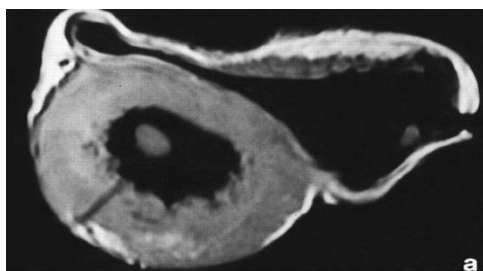
Echokardiografie

Current and future role of echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy

Mast TP et al. Cardiol J 2015; 22, 4: 362–374)

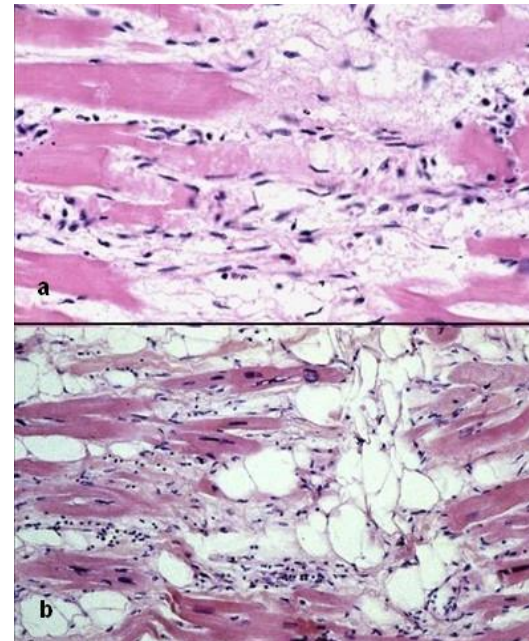
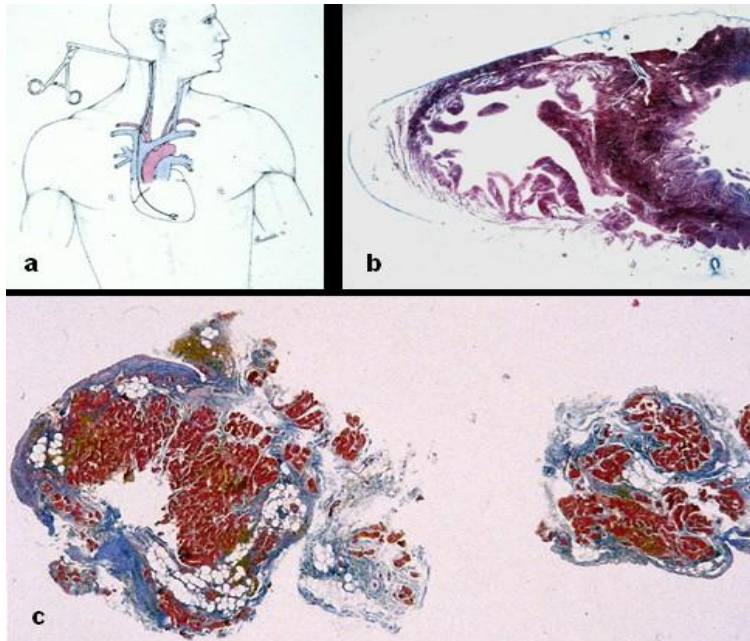


Nukleární magnetická rezonance



Endomyokardiální biopsie

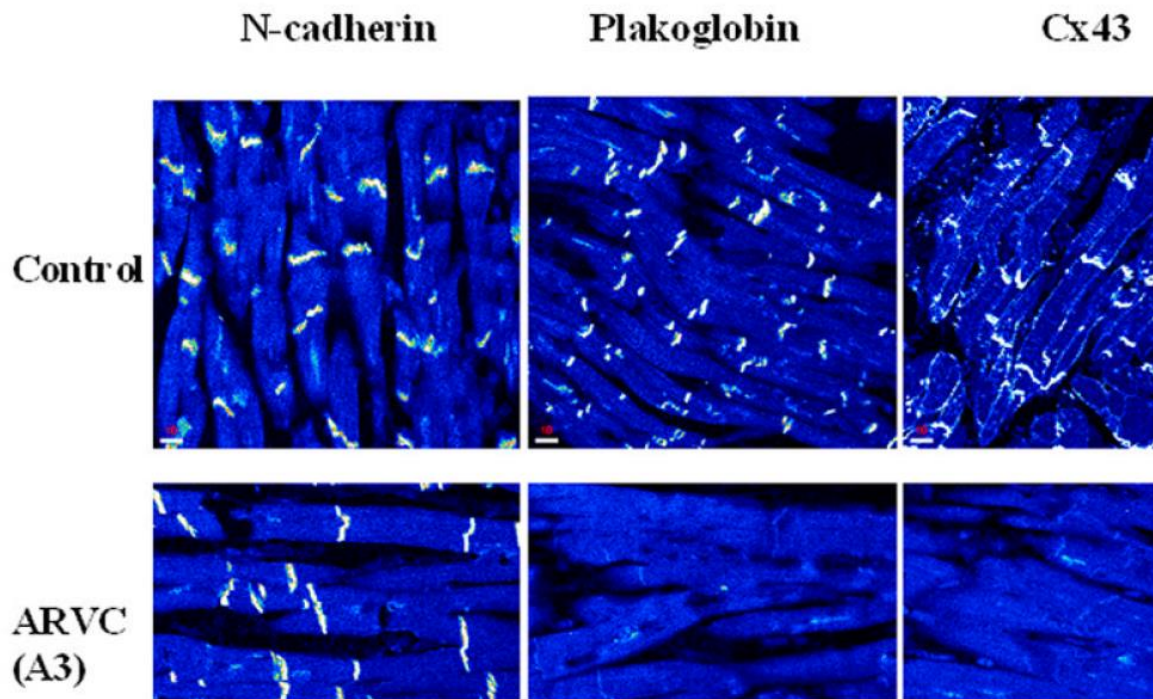
- fibrózně-tuková přestavba stěny PK spojená s relativním poklesem počtu myocytů pod 60 %
- atrofie myocytů a zvýšené relat. množství vaziva (tento nálezn je diagnosticky cennější, než samotný průkaz tuku)



The Role of Endomyocardial Biopsy in ARVC: Looking Beyond Histology in Search of New Diagnostic Markers

Angeliki Asimaki, PhD and Jeffrey E. Saffitz, MD, PhD

Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston

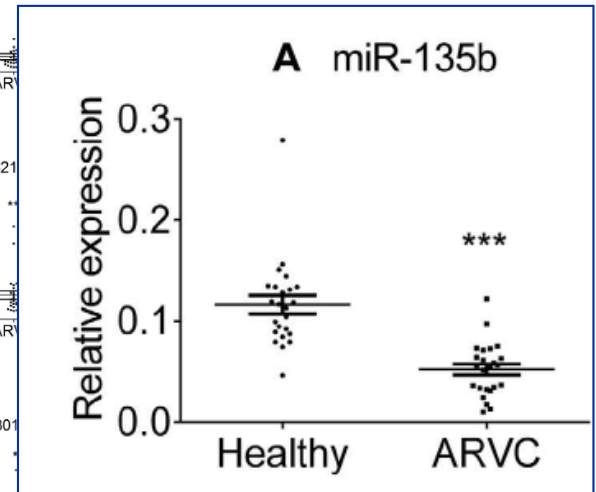
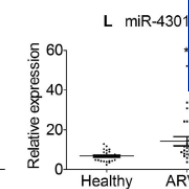
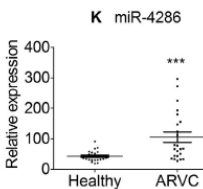
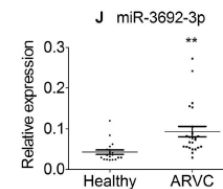
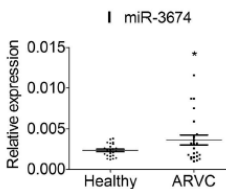
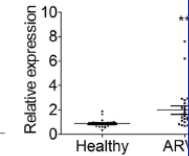
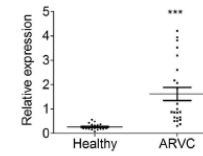
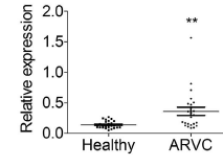
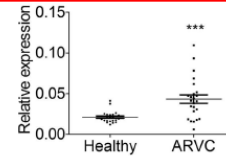
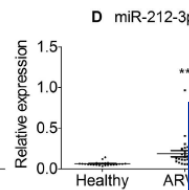
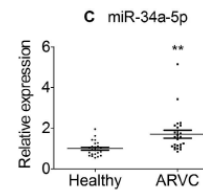
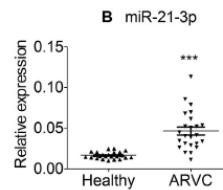
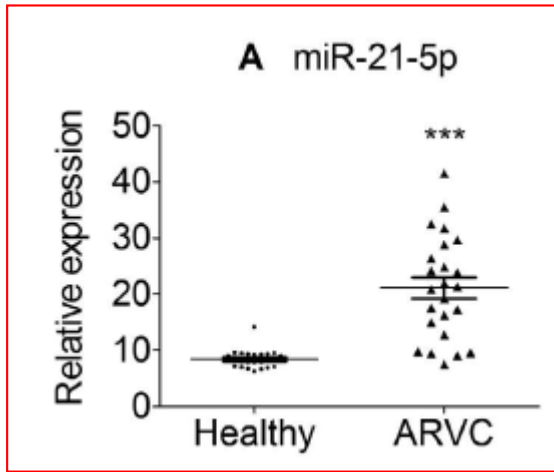


Snížená exprese plakoglobinu i v morfologicky nepoškozeném myokardu

Co nového je v diagnostice ACM/ARVC?

Profiling of differentially expressed microRNAs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Hongliang Zhang^{1,2,3}, Shenghua Liu¹, Tianwei Dong², Jun Yang², Yuanyuan Xie¹, Yike Wu³, Kang Kang⁴, Shengshou Hu¹, Deming Gou³ & Yingjie Wei¹



Prognóza

- **ACMP je progresivní onemocnění, které si žádá pravidelné přehodnocování stavu**
- **Jedna z nejčastějších příčin SCD u mladých jedinců**
- **Udává se, že způsobí 11-22% náhlých úmrtí u mladých atletů, v některých endemických oblastech i více**
- **nejčastější příčinou smrti obvykle bývá arytmiická smrt, méně často srd. selhání**

- **prediktory špatné prognózy: mladý věk v době stanovení diagnózy, rodinná anamnéza náhlé smrti, anamnéza synkopy či oběhové zástavy, záchyt KT a postižení LK.**

Závěry

- **ARVC/ACMP je vzácné onemocnění s potenciálně nepříznivou prognózou**
- **kurativní léčebný postup není k dispozici (vyjma HTx)**
- **léčba arytmií dramaticky zlepšuje prognózu (ICD)**
- **genetická diagnostika a léčba**



Děkuji za pozornost !