I. INTERNÍ KARDIOANGIOLOGICKÁ KLINIKA LF MU A FNUSA

FAKULTNÍ NEMOCNICE U SV. ANNY V BRNĚ

MUNI MED

CarDia

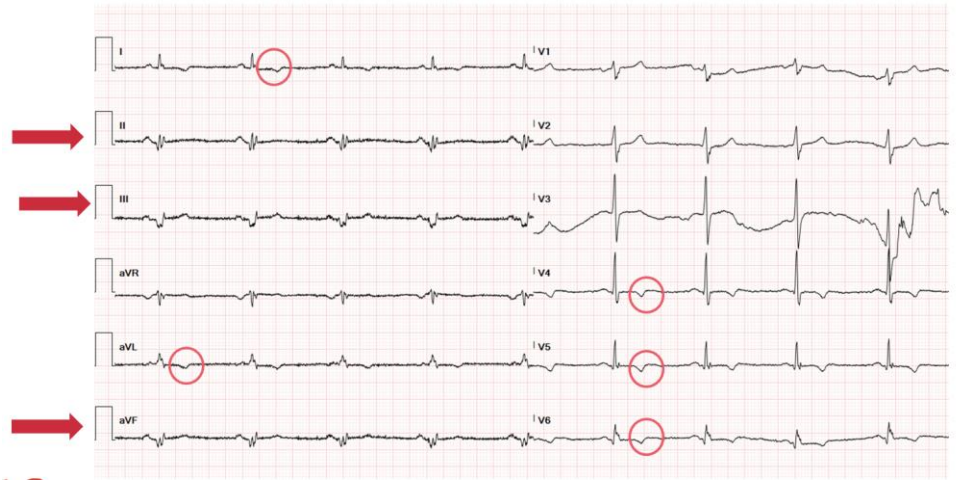
Karolína MOTÍLOVÁ, Hana POLOCZKOVÁ, Jan KREJČÍ

I. Interní kardioangiologická klinika FN USA a LF MU, Brno

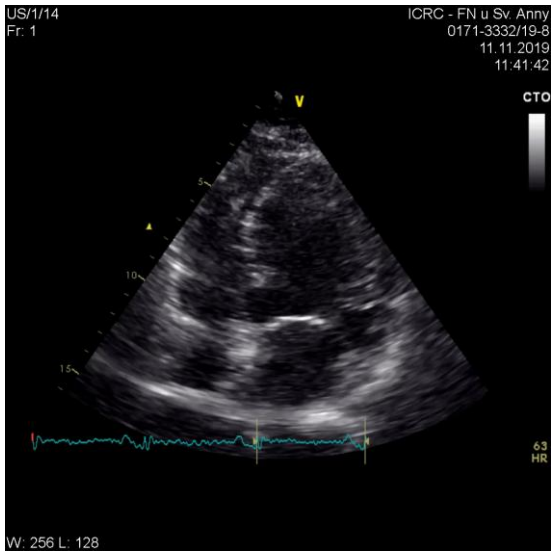
Dlouhá cesta k diagnóze…

- žena, *1961
- **RA:** otec + IM v 49 letech
- **OA:**
- ➢ **st.p. Q - kmitovém inferolaterálním infarktu myokardu v 1998**, dle SKG hladkostěnné koronární tepny, EF LK 57%
- ➢ vertigo v anamn. - nelze vyloučit st.p. TIA, TEE bez průkazu patologické komunikace, bez průkazu intrakardiálního zdroje embolizace
- ➢ recidivující perichondritidy levého boltce
- ➢ autoimunitní syndrom, pozitivní ANA, ENA, RF IgM bez klinických projevů systémového onemocnění
- ➢ heterozygot v lokuse MTHFR s normální hladinou homocysteinu
- ➢ **EKG (2010):** SR 60/min, PQ 160 ms, QRS 80 ms, Qr II, III, aVF, ST izo, neg. T II, III, aVL, V5-6
- ➢ **ECHO srdce (2010):** EF LK 50%, hypokineza apikálních 2/3 zadní a apikálních 2/3 spodní stěny
- ➢ **EKG Holter: (2010):** 18 kupletů polymorfních KES
- ➢ **FA**: Concor cor 2,5 mg 1-0-0, Rosucard 40 mg 0-0-1, Tritace 1,25mg 1/2-0-0, Furon 40 mg 1/2-0-0, Verospiron 25mg 0-1-0

➢ ***sledována v kardiologické ambulanci, v r. 2019 referována do ambulance srdečního selhání I.IKAK pro pokles EF LK (42%), elevaci NT pro-BNP, mírně elevovaný troponin T, atypické oprese na hrudi… susp. recidiva IM?***



- EKG: SR 79/min, PQ 150 ms, QRS 110 ms, **Qr II, III, aVF, ST izo, T neg. I, aVL, V4-6**
- EKG Holter: **polymorfní KES, nsKT o 5-6 QRS komplexech**

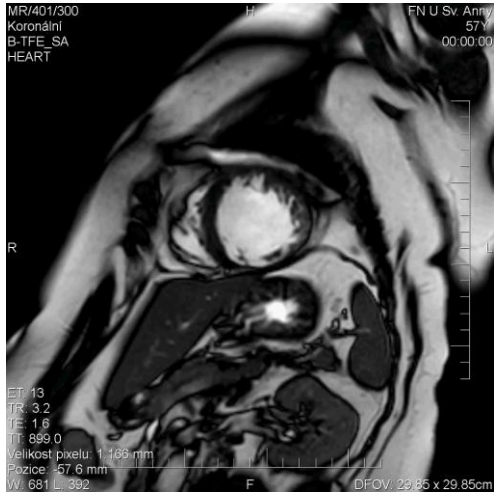


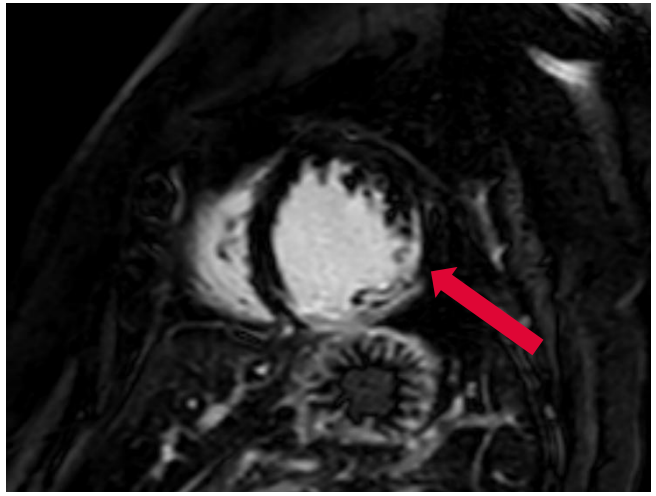
➢ ***re-SKG (2019)*** *hladkostěnné koronární tepny*

- lab.: NT pro-BNP 1700 ng/l, TnT negativní
- **ECHO: EF LK 47 %, Dd 57, Ds 43**

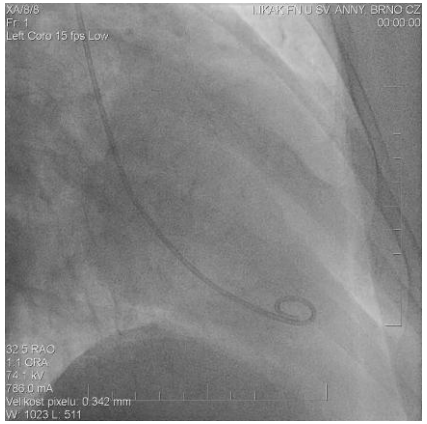
Vyšetření v ambulanci srdečního selhání (2019-2024)

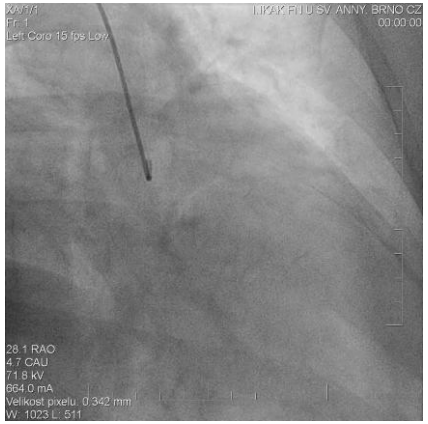
- **CMR** deprese funkce LK, EF LK 41%, akineza apikální 1/2 dolní a inferolaterální stěny, kde transmurální poinfarktová jizva

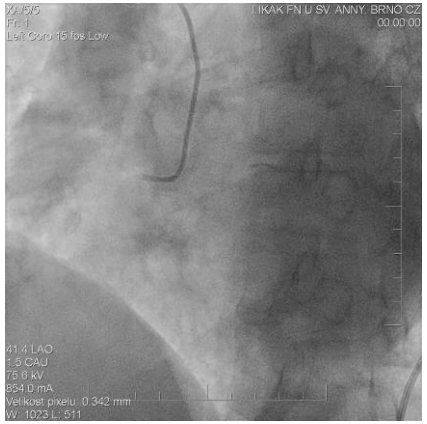




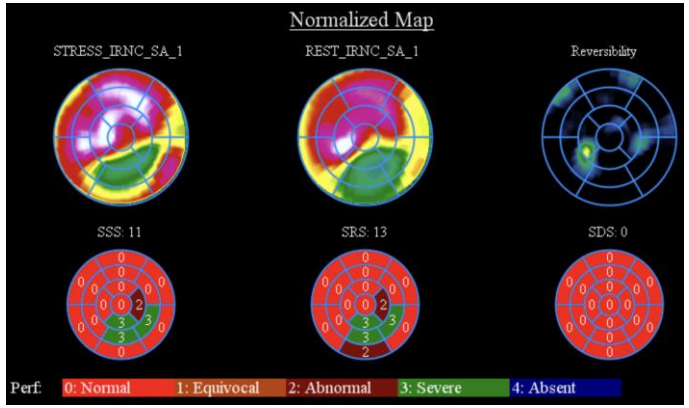
- **EKG Holter:** cca 2500 polymorfních KES, nsKT 15 QRS
- CMR znovu odmítá pro klaustrofobii, odmítá EMB
- **re-SKG** ACS + ACD: hladkostěnná tepna bez stenóz, **RLVG: akineza diafragmatického a zčásti hrotového segmentu, EF 30%**



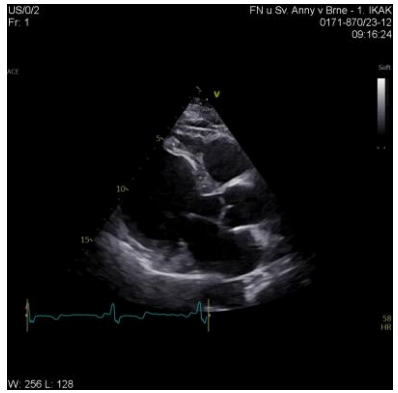


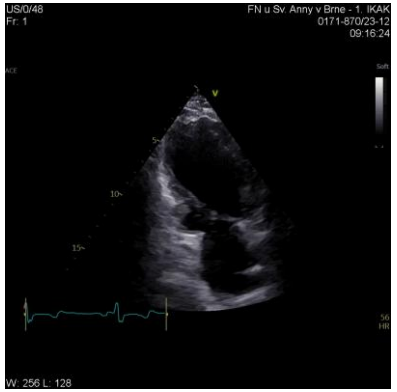


- **SPECT**: fixní defekt perfuze dolní stěny, inferolaterálně a laterálně odpovídá jizvě po prodělaném infarktu myokardu, bez průkazu zátěží navozené ischemie myokardu



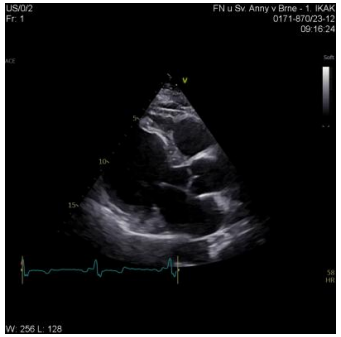
ECHO srdce: snížená systolická funkce dilatované LK s EF LK 35 – 40 %, EF Teichholz 36 %, EF Simpson 38 %, Dd 62, Ds 52, akinesa apik. 1/2 segment dolní stěny, hypokinesa apik. 1/2 zadní stěny, hrotu, hypokinesa laterální stěny

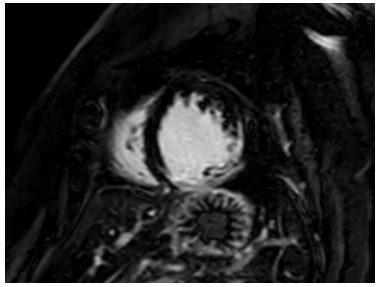


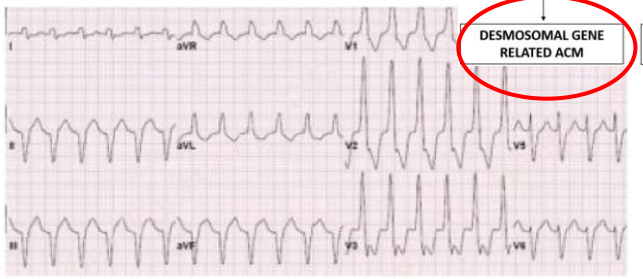


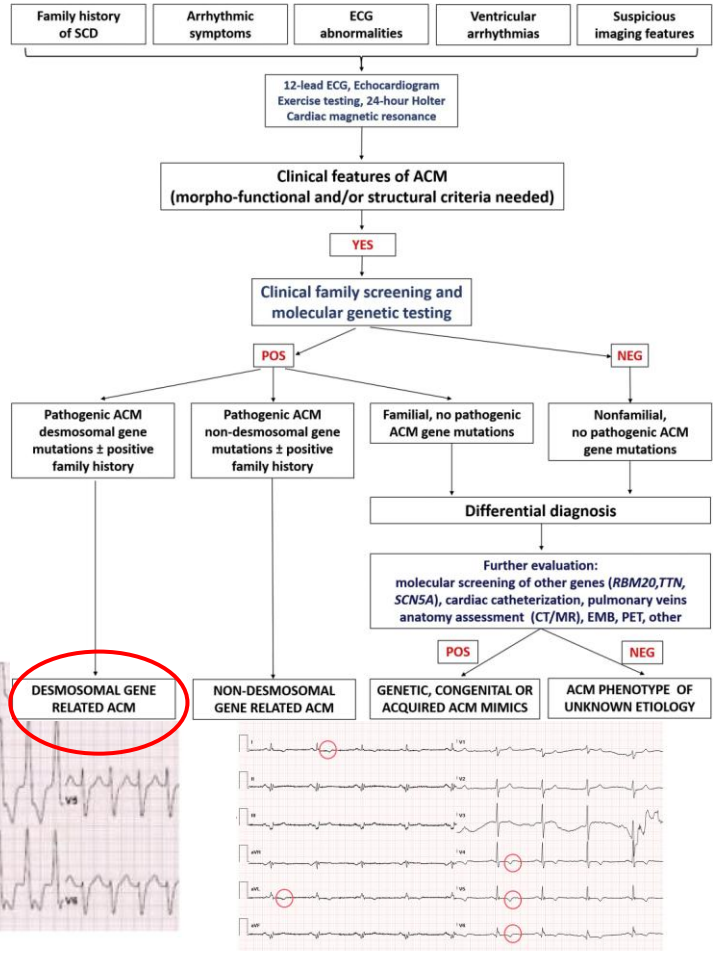
Diagnostika

- **GENETICKÉ VYŠETŘENÍ:** **patogenní varianta v genu DSP 4137_4144 del**









Gupta et al. (2020), *International Journal of Cardiology*, 328, 141–146.

Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria

Domenico Corrado [a,*], Martina Perazzolo Marra [a], Alessandro Zorzi [a], Giorgia Beffagna [a], Alberto Cipriani [a], Manuel De Lazzari [a], Federico Migliore [a], Kalliopi Pilichou [a], Alessandra Rampazzo [b], Ilaria Rigato [a], Stefania Rizzo [a], Gaetano Thiene [a], Aris Anastasakis [c], Angeliki Asimaki [d], Chiara Bucciarelli-Ducci [e], Kristine H. Haugaa [f], Francis E. Marchlinski [g], Andrea Mazzanti [h], William J. McKenna [i], Antonis Pantazis [j], Antonio Pelliccia [k], Christian Schmied [l], Sanjay Sharma [m], Thomas Wichter [n], Barbara Bauce [a], Cristina Basso [a]

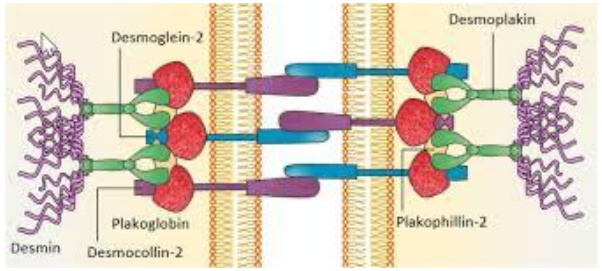
Table 1. The Padua criteria.

	Criteria for RV involvement	Criteria for LV involvement
I. Morpho-functional ventricular abnormalities	***By 2D echocardiogram, CMR or angiography:***	***By 2D echocardiogram, CMR or angiography:***
	Major	***Minor***
	Regional RV akinesia, dyskinesia, or bulging *plus* one of the following: -global RV dilatation (increase of RV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex and BSA) *or* -global RV systolic dysfunction (reduction of RV EF according to the imaging test specific nomograms for age and sex)	Global LV systolic dysfunction (depression of LV EF or reduction of echocardiographic global longitudinal strain), with or without LV dilatation (increase of LV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex, and BSA)
	Minor	***Minor***
	Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm of RV free wall	Regional LV hypokinesia or akinesia of LV free wall, septum, or both
II. Structural myocardial abnormalities	***By CE-CMR:***	***By CE-CMR:***
	Major	***Major***
	Transmural LGE (stria pattern) of ≥1 RV region(s) (inlet, outlet, and apex in 2 orthogonal views)	LV LGE (stria pattern) of ≥1 Bull's Eye segment(s) (in 2 orthogonal views) of the free wall (subepicardial or midmyocardial), septum, or both (excluding septal junctional LGE)
	By EMB (limited indications):	
	Major	
	Fibrous replacement of the myocardium in ≥1 sample, with or without fatty tissue	
III. ECG repolarization abnormalities	***Major***	***Minor***
	Inverted T waves in right precordial leads (V_1, V_2, and V_3) or beyond in individuals with complete pubertal development (in the absence of complete RBBB)	Inverted T waves in left precordial leads (V_4–V_6) without complete LBBB
	Minor	
	-Inverted T waves in leads V1 and V2 in individuals with completed pubertal development (in the absence of complete RBBB) -Inverted T waves in V1, V2, V3 and V4 in individuals with completed pubertal development in the presence of complete RBBB	
IV. ECG depolarization abnormalities	***Minor***	***Minor***
	-Epsilon wave (reproducible low amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V1 to V3) -Terminal activation duration of QRS ≥55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V1, V2, or V3 (in the absence of complete RBBB)	Low QRS voltages (<0.5 mV peak to peak) in limb leads (in the absence of obesity, emphysema, or pericardial effusion)
V. Ventricular arrhythmias	***Major***	***Minor***
	-Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 hours), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB non-inferior axis morphology	Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 hours), non-sustained or sustained ventricular tachycardia with a RBBB morphology (excluding the "fascicular pattern")
	Minor	
	-Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 hours), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology with inferior axis ("RVOT pattern")	
VI. Family history/genetics	***Major***	
	-ACM confirmed in a first-degree relative who meets diagnostic criteria -ACM confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative -Identification of a pathogenic or likely pathogenetic ACM mutation in the patient under evaluation	
	Minor	
	-History of ACM in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets diagnostic criteria -Premature sudden death (<35 years of age) due to suspected ACM in a first-degree relative -ACM confirmed pathologically or by diagnostic criteria in second-degree relative	

ACM, arrhythmogenic cardiomyopathy; BSA, body surface area; CE-CMR, cardiac enhanced-cardiac magnetic resonance; CMR, cardiac magnetic resonance; EDV, end diastolic volume; EF, ejection fraction; EMB, endomyocardial biopsy; LBBB, left bundle branch block; LGE, late gadolinium enhancement; LV, left ventricle; RBBB, right bundle branch block; RV, right ventricle; RVOT, right ventricular outflow tract. Adapted from Corrado *et al.* [19].

Desmoplakinová KMP

- **Desmoplakin** = protein, kódován **genem DSP**, součástí mezibuněčných spojů v buňkách srdečního svalu a epidermis
- **desmoplakinová kardiomyopatie** vede k fenotypu ACM LK
- může být postižena PK (14 %)
- na rozdíl od klasické ARVC postihuje desmoplakinová ACM především LK, je pozorována až v 79 % případů, **ženy** > muži
- charakterizována postižením levé komory s rozsáhlou fibrózou, rizikem vzniku arytmií a epizodami akutního poškození myokardu
- patogeneze není zcela objasněna, jedna z hypotéz předpokládá opakované zánětlivé poškození myokardu vedoucí k fibróze



Detekovaná potenciálně patogenní varianta:

Gen: *DSP* — Typ mutace: frameshift
Pozice: chr6:7580555 — Q: 75
HGVS: NM_004415.4:c.4137_4144del(p.Gln1379HisfsTer26) — f: NA
Status: heterozygotní — rs: NA

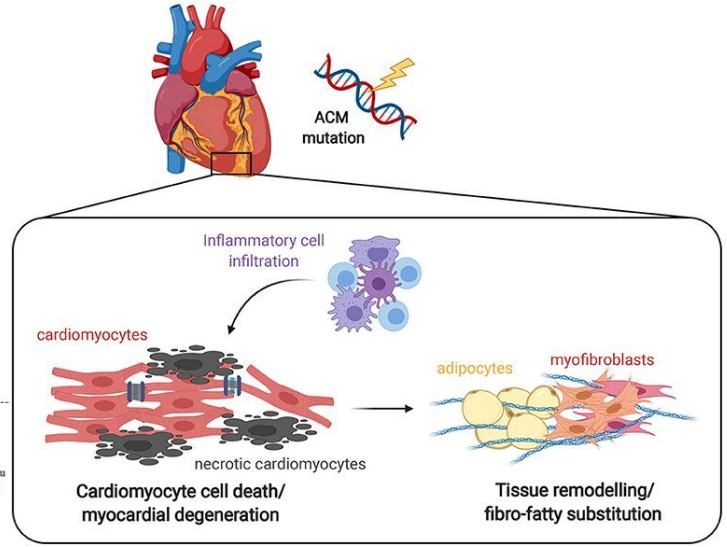
legenda: Q…hloubka/kvalita čtení, f…populační frekvence (%), gnomAD, European non-Finnish), NA.. neuvedeno, referenční genom hg19

INTERPRETACE:

Byla detekována varianta NM_004415.4:c.4137_4144del(p.Gln1379HisfsTer26) v genu *DSP* (desmoplakin, OMIM: 125647) v heterozygotním stavu. Jedná se o deleci osmi nukleotidů, která vede k posunu čteciho rámce, vzniku předčasného stop kodonu a zkrácení proteinu zhruba o polovinu délky. Dle ACMG kritérií se jedná o potenciálně patogenní variantu, která není evidována v rámci databáze gnomAD. V našem souboru pacientů se vyskytla podruhé (poprvé u pacienta s diagnózou ARVD).

Obecně jsou varianty nalezené v genu DSP asociovány mj. s vývojem onemocnění "Arrhythmogenic right ventricular dysplasia 8, Dilated cardiomyopathy with woolly hair, keratoderma, and tooth agenesis, Keratosis palmoplantaris striata II" s AD dědičnosti.

Pozn.: Tato varianta byla ověřena pomocí metody Sangerova sekvenování.



Cerrone et al. (2021), *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 784715.

- Vzhledem k opresím na hrudi, elevaci TnT a EKG, opakovaně uzavřeno jako IM, tato diagnóza byla podpořena i nálezy na CMR
- opakované koronarografie s nálezem hladkostěnných koronárních tepen
- TEE s vyloučením kardioembolizace, hematologické vyšetření s vyloučením trombofilních stavů
- **genetické vyšetření <u>záchyt v genu DSP</u>**
- pro diagnozu desmoplakinové KMP je zásadní MRI srdce a genetické testování
- ze současného pohledu lze průběh onemocnění hodnotit jako ataky (”hot fáze”) v rámci základní diagnózy desmoplakinové kardiomyopatie
- “hot fáze“ (myocarditis-like episodes) mohou být počátečním projevem tohoto onemocnění
- kombinace terapie srdečního selhání a
- imunosupresivní terapie vede ke zlepšení
- srdeční funkce

<u>poslední kontrola (2025):</u>

- asymptom., funkčně NYHA I, EF LK 40– 45 %
- v paměti ICD četnější nsKT
- navýšen betablokátor