Postižení levé komory u arytmogenní kardiomyopatie

Juraj Hrečko[a], Miroslav Solař[a], Karel Mědílek[a], Pavla Solařová[b], Martina Hujňáková[c]

[a] *I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové*
[b] *Oddělení lékařské genetiky, Fakultní nemocnice Hradec Králové*
[c] *Centrum molekulární biologie a genové terapie – sekce vrozených genetických chorob, Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno*

Klíčová slova:
Arytmogenní kardiomyopatie
Levá komora
Magnetická rezonance

SOUHRN

Arytmogenní kardiomyopatie (AKMP) je geneticky podmíněné onemocnění srdečního svalu spojené s vyšším rizikem maligních arytmií. Kazuistika popisuje případ mladé ženy s komorovou tachykardií, u které byla diagnostikována AKMP s významným postižením levé komory. Cílem sdělení je shrnout současné možnosti diagnostiky AKMP a ukázat specifické črty postižení levé komory u AKMP.

© 2020, ČKS.

Keywords:
Arrhythmogenic cardiomyopathy
Left ventricle
Magnetic resonance imaging

ABSTRACT

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is genetically determined cardiac disease with high risk of malignant arrhythmias. We present the case of young woman with ventricular tachycardia in whom we diagnosed ACM with extensive left ventricular disease. The aim of this case report is to show actual diagnostic modalities and to remind specific features of left ventricular involvement in ACM.

Úvod

Arytmogenní kardiomyopatie (AKMP) je málo časté, geneticky podmíněné onemocnění srdečního svalu. Molekulárním podkladem je mutace genů pro srdeční desmosomy. Prvním projevem onemocnění může být náhlá srdeční smrt v důsledku maligní komorové arytmie. Srdeční selhání je známkou pokročilé nemoci. V diagnostice se v současné době opíráme o elektrokardiografické (EKG) nálezy repolarizačních a depolarizačních změn a zobrazovací metody. Do popředí se dostává magnetická rezonance jako zlatý standard v diagnostice AKMP. V nejasných a hraničních případech můžeme využít molekulárněgenetické a histopatologické techniky. I přes zvyšující se dostupnost moderních technologií a rozšiřující se spektrum poznatků o onemocnění, kauzálně léčba stále neexistuje a naše aktuální možnosti jsou omezeny pouze na potlačení a prevenci symptomů.

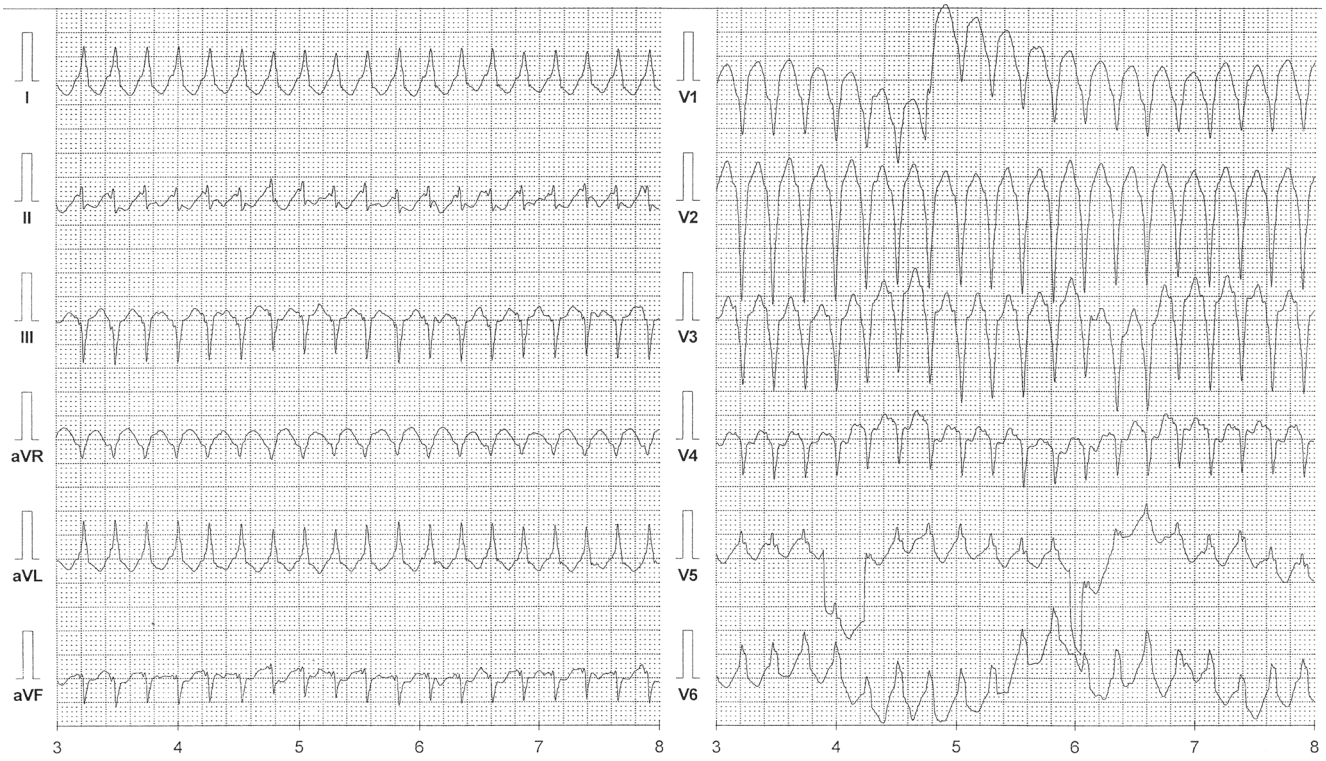
Popis případu

Devětatřicetiletá žena přichází na urgentní příjem pro tři hodiny trvající bušení srdce a celkovou slabost, které vznikly při jízdě na kole. Dosud neprodělala žádné závažnější onemocnění, trvale neužívá žádné léky. V rodinné anamnéze se u blízkých příbuzných nevyskytlo žádné náhlé nevysvětlitelné úmrtí ani jiné kardiovaskulární onemocnění. Na cílený dotaz udává asi rok trvající minutové ataky palpitací.

Při vstupním vyšetření je pacientka alterovaná, bledá, opocená a dušná. Objektivně je přítomná hypotenze (TK 85/50 mm Hg) a tachykardie (TF 260/min), laboratorně jsou přítomny známky tkáňové hypoperfuze. Na EKG je patrná širokokomplexová tachykardie s morfologií blokády levého Tawarova raménka (LBBB), která splňuje morfologická kritéria komorové tachykardie (atrioventrikulární [AV] disociace, RS > 100 ms) (obr. 1 http://www.cksonline.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Juraj Hrečko, I. interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: juraj.hrecko@fnhk.cz

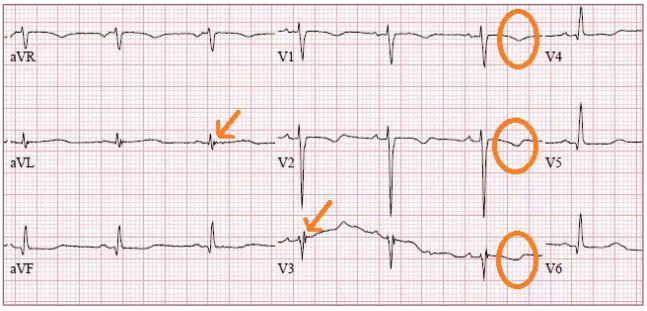
Tento článek prosím citujte takto: J. Hrečko, M. Solař, K. Mědílek, et al., Postižení levé komory u arytmogenní kardiomyopatie, Cor et Vasa Case Reports 3 (2020) e23–e28.



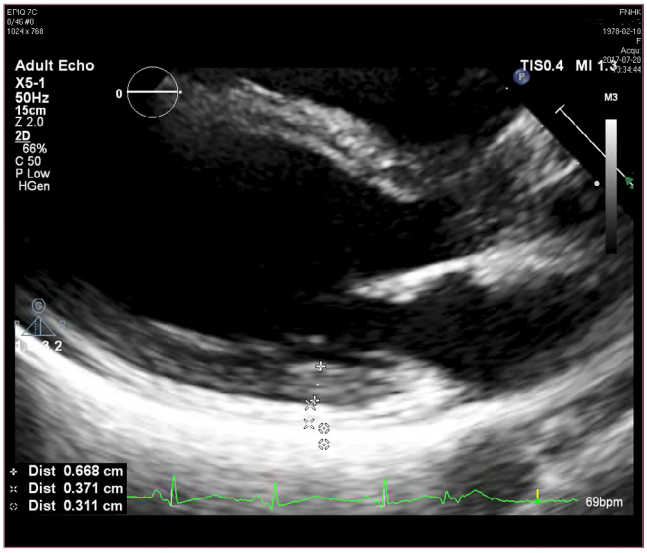
Obr. 1 – Vstupní EKG s monomorfní komorovou tachykardií s morfologií LBBB

cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=110&pid=1296&file=806).Vzhledem k oběhové nestabilitě byla pacientce podána infuze s amiodaronem, po které došlo k verzi na sinusový rytmus a stabilizaci nemocné. K detailnímu došetření byla přeložena na naše oddělení.

Po překladu je nemocná již bez obtíží, fyzikální nález je v normě. Laboratorní vyšetření neprokazuje hrubší odchylky od normy. Na EKG po kardioverzi jsou patrné pozdní depolarizační potenciály charakteru vlny epsilon a repolarizační změny ve svodech z pravého prekordia (obr. 2 http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=110&pid=1296&file=801), což vzbuzuje podezření na arytmogenní kardiomyopatii. Během monitorace rytmu byly opakovaně zachyceny četné izolované monomorfní komorové extrasystoly z pravé komory. Ultrazvukové vyšetření srdce prokazuje normální kinetiku, rozměry a celkovou systolickou funkci levé i pravé komory srdeční. Je patrná pouze nespecificky zvýšená denzita epikardu v oblasti zadní stěny levé komory



Obr. 2 – Detail na EKG křivku po farmakologické kardioverzi amiodaronem – negativní T vlny ve V_1–V_3, naznačené vlny epsilon v aVL a V_3

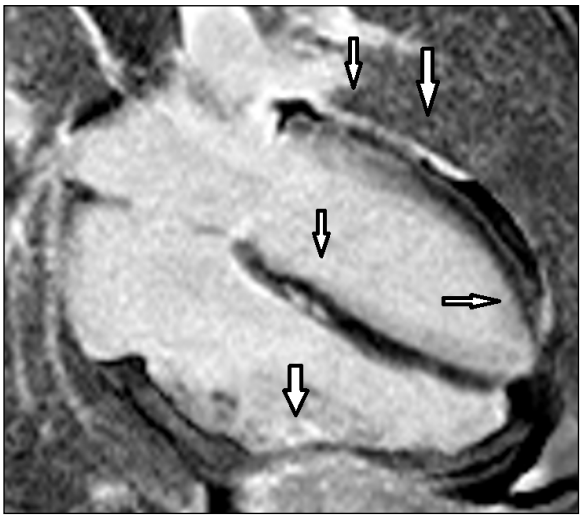


Obr. 3 – Echokardiogram, parasternální dlouhá osa – denzní perikard v oblasti zadní stěny levé komory. Nelze s jistotou určit, zda se jedná o náhodný nespecifický nález či o projev nemoci zjevný na magnetické rezonanci.

(obr. 3 http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=110&pid=1296&file=802). Detaily z ultrazvukového vyšetření srdce viz video 1–8.

Dále pacientka podstoupila elektrofyziologické vyšetření srdce, kde při programované stimulaci komor byla vyvolána klinická monomorfní komorová tachykardie z výtokového traktu pravé komory, ale i další polymorfní komorové tachykardie. Specifické výše popsané depolarizační změny, repolarizační změny a komorová tachykardie s morfologií LBBB

Obr. 4 – Magnetická rezonance, sekvence STIR, detail na krátkou osu srdce: šipkami znázorněno pozdní sycení gadoliniem (zvýšená intenzita signálu) levé komory epikardiálně prakticky difuzně

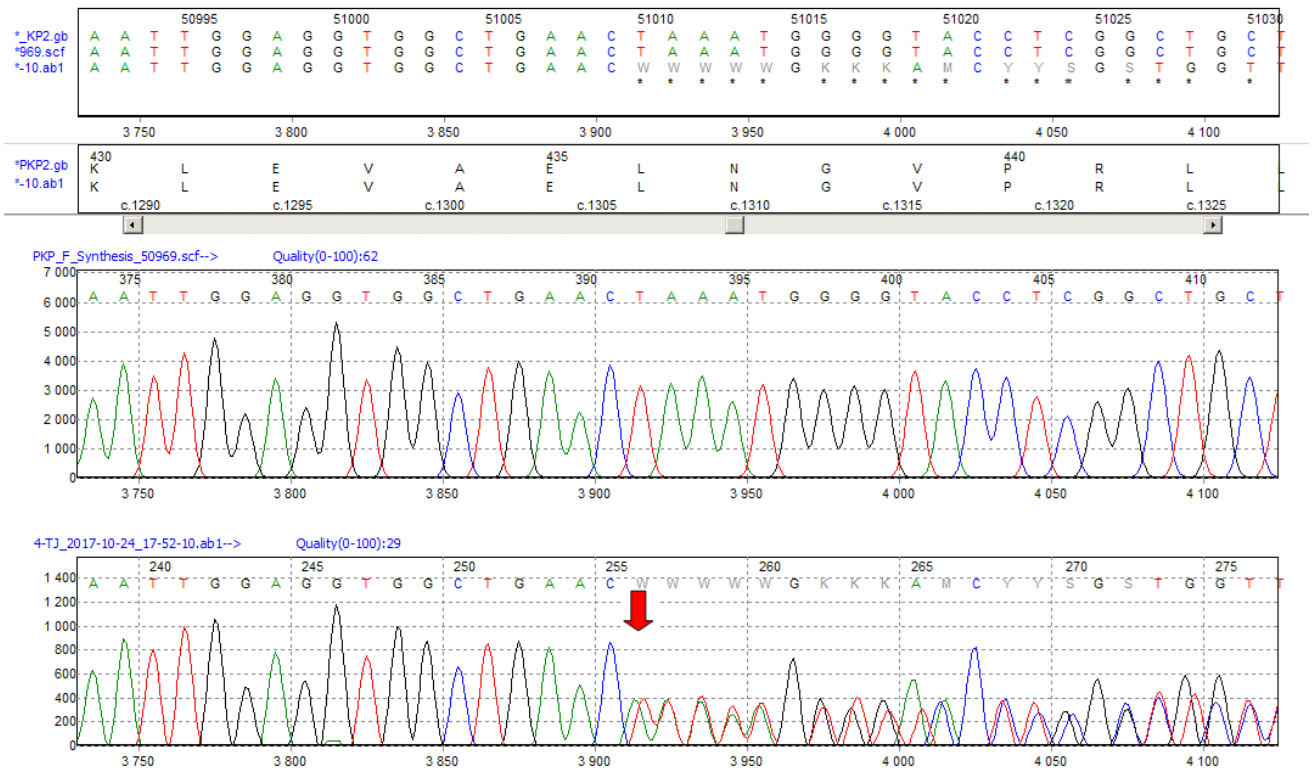


Obr. 5 – Magnetická rezonance, sekvence STIR, detail na dlouhou osu srdce ve čtyřdutinové projekci: šipkami znázorněno pozdní sycení gadoliniem (zvýšená intenzita signálu) levé komory epikardiálně prakticky difuzně

Tabulka 1 – Revidovaná Task Force kritéria (TFC) z roku 2010, upraveno podle [2]

Kategorie	Velká kritéria	Malá kritéria
1. Strukturální změny	**Echokardiografie:** Akineze, dyskineze nebo aneurysma pravé komory + jedno z následujících: - PLAX RVOT ≥ 32 mm (≥ 19 mm/m²) - PSAX RVOT ≥ 36 mm (≥ 21 mm/m²) - FAC PK ≤ 33 % **Magnetická rezonance:** Akineze, dyskineze nebo dyssynchronní kontrakce PK + jedno z následujících: - RVEDi ≥ 110 ml/m² (muži) nebo ≥ 100 ml/m² (ženy) - EF PK ≤ 40 % **Angiografie:** Akineze, dyskineze nebo aneurysma pravé komory	**Echokardiografie:** Akineze nebo dyskineze pravé komory + 1 z následujících: - PLAX RVOT 29–32 mm (16–19 mm/m²) - PSAX RVOT 32–36 mm (18–21 mm/m²) - FAC PK 33–40 % **Magnetická rezonance:** Akineze, dyskineze nebo dyssynchronní kontrakce PK + jedno z následujících: - RVEDi 100–110 ml/m² (muži) nebo 90–100 ml/m² (ženy) - EF PK 40–45 %
2. Histologické změny	< 60 % reziduálních kardiomyocytů s fibrózními změnami myokardu volné stěny pravé komory v ≥ 1 vzorku, s přítomností nebo bez přítomnosti tukové přestavby při endomyokardiální biopsii	60–75 % reziduálních kardiomyocytů s fibrózními změnami myokardu volné stěny pravé komory v ≥ 1 vzorku, s přítomností nebo bez přítomnosti tukové přestavby při endomyokardiální biopsii
3. Repolarizační změny	Invertované T vlny v pravém prekordiu (V_1–V_3) při nepřítomnosti RBBB	Invertované T vlny ve svodech V_1 a V_2 při nepřítomnosti RBBB nebo ve svodech V_4–V_6 Invertované T vlny ve svodech V_1–V_4 při RBBB
4. Depolarizační změny	Vlna epsilon ve svodech V_1–V_3	Pozdní potenciály při průměrovaném EKG (SAECG) při QRS < 110 ms na standardním EKG Filtrovaný QRS (fQRS) ≥ 114 ms Terminální nízkoamplitudový QRS ≥ 38 ms Druhá mocnina amplitudy terminálních 40 ms ≤ 20 μV Doba terminální aktivace QRS ≥ 55 ms
5. Arytmie	Komorová tachykardie s morfologií LBBB a superiorní osou (pozitivní QRS v aVL a negativní/indeterminovaný QRS v II, III, aVF)	Komorová tachykardie s morfologií LBBB a inferiorní osou (negativní QRS v aVL a pozitivní QRS v II, III, aVF) > 500 komorových extrasystol za 24 hodin při holterovské monitoraci
6. Rodinná anamnéza	AKMP potvrzená u prvostupňového příbuzného, který splnil Task Force kritéria AKMP potvrzená u prvostupňového příbuzného při biopsii nebo autopsii Identifikace patogenní mutace u vyšetřovaného pacienta	Anamnéza AKMP u prvostupňového příbuzného, když není možno zhodnotit Task Force kritéria Náhlé úmrtí před 35 věkem pro suspektní AKMP u prvostupňového příbuzného AKMP potvrzená histologicky nebo podle Task Force kritérií u vzdálenějšího příbuzného

AKMP – arytmická kardiomyopatie; EF PK – ejekční frakce pravé komory; FAC PK – frakční zkrácení plochy pravé komory; LBBB – blokáda levého Tawarova raménka; PK – pravá komora; PLAX RVOT – rozměr výtokového traktu pravé komory z parasternální dlouhé osy; PSAX RVOT – rozměr výtokového traktu pravé komory z parasternální krátké osy; RBBB – blokáda pravého Tawarova raménka; RVEDi – indexovaný end-diastolický objem pravé komory; RVOT – výtokový trakt pravé komory.



Obr. 6 – Výsledek molekulární genetické analýzy: nalezena patogenní varianta v genu pro plakofilin 2 *(PKP2)*: c.1307_1315delinsATTTAGTT p.(Leu436Hisfs*11). Červená šipka ukazuje místo mutace. Jedná se o tzv. frame-shift mutaci, kdy delece nebo inzerce několika nukleotidů změní čtecí rámec a předčasně zastaví tvorbu kodonu a proteinovou translaci.

představují tři velká kritéria AKMP podle revidovaných Task Force kritérií (TFC) diagnostiky AKMP (tabulka 1). Splnění tří velkých kritérií značí jistou diagnózu AKMP, proto další histologická verifikace nemoci nebyla indikována. Ke stanovení rozsahu onemocnění a i vzhledem k prakticky normálnímu echokardiografickému nálezu byla provedena magnetická rezonance srdce s podáním gadoliniové kontrastní látky. Při postkontrastním vyšetření je patrné pozdní sycení gadoliniem ve spodní stěně pravé komory, pravá komora měla pouze hraniční velikost, nebyly přítomné další typické projevy AKMP jako regionální poruchy kinetiky či aneurysmata. Levá komora byla normální velikosti s normální kinetikou a celkovou systolickou funkcí (detaily viz smyčky – video 9–29). Překvapením byl nález na levé komoře při postkontrastním vyšetření – prakticky difuzní sycení gadoliniem epikardiálně cirkulárního charakteru (obr. 4 a 5, http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=110&pid=1296&file=803, http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=110&pid=1296&file=804). Molekulárněgenetická analýza nalezla dvě mutace v genu pro plakofilin 2 (PKP2), jednu patogenní a jednu missense mutaci (obr. 6 http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=110&pid=1296&file=805). V sekundární prevenci náhlé srdeční smrti (setrvalá komorová tachykardie) byl implantován dvoudutinový defibrilátor (ICD), byla zahájena léčba beta-blokátorem a pacientka byla v dobrém stavu propuštěna. V dalším sledování se neobjevily maligní arytmie. Pro symptomatickou dislokaci síňové elektrody byla nutná její výměna.

Diskuse

Arytmogenní kardiomyopatie je dědičná nemoc s autosomálně dominantním způsobem dědičnosti. Předpokládaná prevalence je asi 1 : 5 000. Dvakrát až třikrát častěji jsou postiženi muži, patrně vlivem efektu pohlavních hormonů a vyšší intenzity zátěže, která se zdá být rizikovým faktorem manifestace nemoci.[1] Molekulárním podkladem onemocnění je mutace genů pro srdeční desmosomy.[2] Zmutované formy proteinů narušují mezibuněčná spojení a nitrobuněčnou signalizaci. Následkem je zánik kardiomyocytů a jejich nahrazení méněcennou tukově-vazivovou tkání. Zóny zpomaleného vedení se mohou uplatnit jako arytmogenní substrát. Zánik kardiomyocytů neprobíhá kontinuálně, ale „ve vlnách“ a je akcelerován zátěží.[3] Typicky je postižena pravá komora srdeční – pro anatomické poměry je méně odolná vůči mechanickému stresu a více závislá na normální funkci srdečních desmosomů pro udržení své integrity.[4]

Postižení levé komory (LK) u AKMP je málo častou formou onemocnění. Původně se předpokládalo, že je přirozeným vývojem progrese onemocnění v pozdním stadiu a představuje negativní prognostický znak. Mnohá aktuální kazuistická sdělení ale prezentují případy s časným biventrikulárním postižením či čistě izolovanou afekcí levé komory. Někdy se proto hovoří o tzv. arytmogenní kardiomyopatii levé komory – ALVC (arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy) či formě s dominantním postižením levé komory – LDAC (left dominant arrhythmo-

genic cardiomyopathy). Někteří autoři uvádějí, že postižení levé komory může být přítomno až v 75 % případů v závislosti na použitých metodách (autoptické studie) a rozsahu vyšetřování.[5]

Z epidemiologického pohledu se levokomorová forma AKMP výrazněji neliší od klasické formy AKMP. Postihuje jedince v širokém věkovém rozmezí od dětského věku až po seniory s vyšším zastoupením mužů. Symptomy a klinické projevy jsou stejné – palpitace, synkopy i náhlá smrt. Levokomorová forma má i svoje charakteristické rysy. Specifické jsou komorové tachykardie z levé komory (morfologie RBBB) nebo inverze T vln a přítomnost vlny epsilon v inferolaterálních či bočných svodech na EKG. Zobrazovací metody prokazují regionální a celkovou dysfunkci levé komory či přítomnost mikroaneurysmat LK. Tradičně udávaným místem maximálního výskytu strukturálních změn na pravé komoře (PK) je tzv. trojúhelník dysplazie. Ten je ohraničený vtokovým traktem PK, hrotem a výtokovým traktem PK. Jeho obdobou na levé komoře je bazální segment inferolaterální stěny.[6] Zvýšenému záchytu onemocnění pomohlo zavedení magnetické rezonance jako zlatého standardu diagnostiky. Pozdní sycení myokardu levé komory gadoliniem subepikardiálně a midmyokardiálně v levé komoře je typickým, ale nespecifickým nálezem. V diferenciální diagnostice izolovaného poškození levé komory je potřebné vyloučit myokarditidu, dilatační kardiomyopatii, syndrom Brugadových, sarkoidózu a koronární nemoc. Jednotlivá kazuistická sdělení popisují i manifestaci ve formě syndromu MINOCA – akutní infarkt myokardu bez nálezu obstruktivní koronární aterosklerózy.[7]

Léčba AKMP je momentálně pouze symptomatická. Antiarytmická terapie je málo účinná a nese s sebou množství nežádoucích účinků. U pacientů ve vysokém riziku (po oběhové zástavě pro fibrilaci komor či po setrvalé komorové tachykardii) je dostatek důkazů o přínosu přístrojové léčby implantabilním defibrilátorem (ICD). Naopak u pacientů s nízkým rizikem (asymptomatičtí zdraví nosiči patogenních mutací a nemocní bez rizikových faktorů) jsou data o úloze ICD v primární prevenci náhlé smrti rozporuplné. U téhle skupiny je roční riziko arytmií < 1 %, ale roční riziko komplikací v souvislosti s nosičstvím ICD až 3,7 %.[8]

Určitým rozporem v předkládané kazuistice je, že rozsáhlé poškození levé komory zjištěné na magnetické rezonanci nekoreluje s elektrokardiografickými nálezy. Poruchy repolarizační a depolarizační fáze lokalizované ve svodech z pravého prekordia a komorová tachykardie z pravé komory jsou specifické pro klasickou pravokomorovou formu AKMP. Lze jen uvažovat, že změny v levé komoře jsou opravdu odrazem jizvy, a tedy již vyhaslého procesu s minimálním arytmogenním potenciálem. Magnetická rezonance, od které jsme očekávali definitivní potvrzení vstupní hypotézy o diagnóze AKMP založené na EKG nálezech, přinesla naopak spíše pochybnosti. Nedostatečná diagnostika postižení LK u AKMP souvisí s aktuálně platnými diagnostickými kritérii. Ta zatím nereflektují nové poznatky o patogenezi a klinickém obrazu nemoci s postižením levé komory. Rovněž chybí jako kritérium využití metody pozdního sycení myokardu gadoliniem při vyšetření magnetickou rezonancí. Ujištění o dobré diagnóze a správném léčebném postupu přinesly výsledky molekulárněgenetické analýzy. Je potřeba říct, že úspěšnost genotypizace u pacientů splňujících klinická kritéria TFC pro AKMP je pouze 50 % a negativní výsledek diagnózu AKMP nevylučuje. Mutace v genu pro desmosomální protein plakofilin 2 patří mezi vůbec nejčastější genetické příčiny u arytmogenní kardiomyopatie. Nejasným zůstává význam nálezu druhé mutace / genové varianty ve stejném genu. Přepokládá se, že vícečetné genové mutace mohou ovlivňovat závažnost klinických projevů nebo věk manifestace onemocnění.[2]

Závěr

Arytmogenní kardiomyopatie je vzácné, geneticky podmíněné onemocnění srdce. Poškození srdce není přítomno při narození, nejedná se tedy o dysplazii, jak se tradičně předpokládalo (starší název arytmogenní dysplazie pravé komory). Onemocnění má svůj přirozený vývoj během života nemocného. Pacienty ohrožují hlavně maligní arytmie, srdeční selhání a náhlá smrt. Široké spektrum nespecifických symptomů může imitovat i jiná kardiální onemocnění. Málo specifické nálezy při elektrokardiografii a echokardiografii může podpořit zobrazení srdce magnetickou rezonancí s podáním gadolinia. V nejasných případech může pomoci genetické vyšetření, které komplikuje malá výtěžnost anebo histologické vyšetření, které je ale nutně spojeno s riziky invazivní endomyokardiální biopsie. Postižení levé komory není tak vzácné, jak se dlouho mohlo zdát. Má své specifické rysy a může se vyskytovat jako čistě izolované onemocnění levé komory srdeční. Kauzální terapie neexistuje, u velmi pokročilého onemocnění je ortotopická transplantace srdce často poslední možností léčby. Do budoucna lze očekávat uplatnění genetické terapie. Cílem prezentované kazuistiky bylo poukázat na atypické formy onemocnění, současné diagnostické možnosti a problémy v diferenciální diagnostice.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů
Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů.

Odkaz na článek online
Všechna videa jsou dostupná na této adrese:
http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=110&pid=1296

Literatura

1. R.G. Bennet, H.M. Haggani, A. Berruezo, et al., Arrhythmogenic Cardiomyopathy in 2018–2019: ARVC/ALVC or Both?, Heart, Lung & Circulation 28 (2019) 164–177.
2. F.I. Marcus, W.J. McKenna, D. Sherrill, et al., Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. Proposed Modification of the Task Force Criteria, Circulation 121 (2010) 1533–1541.
3. D. Corrado, M.S. Link, H. Calkins, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, New England Journal of Medicine 376 (2017) 61–72.
4. M. Norman, M. Simpson, J. Mogensen, et al., Novel Mutation in Desmoplakin Causes Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy, Circulation 112 (2005) 636–642.
5. D. Corrado, C. Basso, G. Thiene, et al., Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right

ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study, Journal of the American College of Cardiology 30 (1997) 1512–1520.
6. A.S. Te Riele, C.A. James, B. Philips, et al., Mutation Positive Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: The Triangle of Dysplasia Displaced, Journal of Cardiovascular Electrophysiology 24 (2013) 1311–1320.
7. S. Sen-Chowdhry, P. Syrris, S.K. Prasad, et al., Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy, Journal of the American College of Cardiology 52 (2008) 2175–2187.
8. A.F. Schinkel, Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications, Circulation, Arrhythmia and Electrophysiology 6 (2013) 562–568.

CURRICULUM VITAE

V roce 2014 **MUDr. Juraj Hrečko** absolvoval obor všeobecné lékařství na Lékařské fakultě Univerzity Pavla Jozefa Šafaříka v Košicích. Po promoci pracoval jako lékař na Interním oddělení Chrudimské nemocnice a od roku 2016 pracuje na I. interní kardioangiologické klinice Fakultní nemocnice v Hradci Králové. V současné době se připravuje na atestaci v oboru kardiologie.