

Arytmogenní kardiomyopatie

Jan Krejčí

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

Krejčí J. **Arytmogenní kardiomyopatie.** *Cor Vasa* 2010;52:405–408.

Arytmogenní kardiomyopatie je geneticky vázané onemocnění charakterizované zánikem myokardu zejména pravé komory a jeho nahrazením tukovou a vazivovou tkání. Klinickému obrazu dominuje výskyt arytmií, nejčastější příčinou úmrtí bývá náhlá smrt. Diagnostika je založena na zhodnocení přítomnosti velkých a malých kritérií. Zásadními vyšetřovacími metodami jsou EKG, holterovské monitorování EKG, echokardiografie, magnetická rezonance, případně další metody. V terapii je nejdůležitější prevence náhlé smrti, tedy léčba arytmií a zejména implantace kardioverteru-defibrilátoru.

Klíčová slova: Arytmogenní kardiomyopatie – Klinický obraz – Diagnostika – Léčba

Krejčí J. **Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.** *Cor Vasa* 2010;52:405–408.

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy is a genetically-linked condition characterized by loss of the myocardium, particularly that of the right ventricle, to be replaced by adipose and fibrous tissue. The clinical picture is dominated by arrhythmias, with most patients dying suddenly. The diagnosis is based on search for the presence of major and minor criteria. Principal methods of examination include electrocardiography, Holter ECG monitoring, echocardiography, magnetic resonance imaging and, possibly, other methods. The key therapeutic consideration is prevention of sudden death, that is, management of arrhythmias and, most importantly, cardioverter-defibrillator implantation.

Key words: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – Clinical picture – Diagnosis – Treatment

Adresa: MUDr. Jan Krejčí, Ph.D., I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika, e-mail: jan.krejci@fnusa.cz

Arytmogenní kardiomyopatie (ACMP), známější pod jménem arytmogenní kardiomyopatie pravé komory (ARVC), je onemocnění charakterizované progresivním úbytkem svaloviny nejčastěji pravé komory (PK). Myokard je nahrazován tukovou a fibrózní tkání, což se makroskopicky projevuje dilatací PK, ztenčením jejích stěn a poruchou systolické funkce PK. Ta je typicky ložisková s obrazem drobných aneurysmat stěny PK, neobvyklá ale není ani difúzní porucha kontraktility PK. Postiženy mohou být však obě komory, či dokonce dominantně levá komora. Právě poznatky o biventrikulárním postižení nás vedly k výše uvedenému terminologickému posunu.^{1–3}

Prevalence ACMP je odhadována na 0,02–0,1 % (nejčastěji se udává 1 : 5 000), zajímavý je endemický výskyt tohoto onemocnění v některých oblastech – např. na ostrově Naxos či v Itálii v regionech Benátek a Padovy. Z hlediska **genetiky** jde o nemoc s autosomálně dominantní dědičností, ale popsány jsou i autosomálně recesivní formy s charakterickým kardiokutánním postižením (tzv. Naxos disease a Carvajalův syndrom). Mutace postihují převážně oblast desmosomu. Do současnosti byly identifikovány mutace v sedmi genech, které jsou zodpovědné za rozvoj ACMP.^{4,5}

Klinickému obrazu dominují „arytmické“ příznaky, jako jsou palpitace, slabost, synkopy či závratě, často vázané na fyzickou zátěž. Prvním projevem může být ale také náhlá smrt. Méně často převažují známky srdečního selhávání. Příznaky se obvykle objevují na prahu dospělosti, v dětském věku se onemocnění neprojevuje. Thiene rozděluje nemoc do **čtyř stadií**: v prvním stadiu jde o **subklinické postižení**, pro druhé stadium jsou typické projevy **elektrické nestability**, třetí stadium se nazývá stadiem **selhávání pravé komory** a poslední čtvrté stadium je charakterizováno **biventrikulárním postižením** s obrazem podobným dilatační kardiomyopatii.⁶

Diagnóza je nejčastěji stanovena kolem 30. roku věku. ACMP postihuje častěji muže, projevy onemocnění jsou časnější a výraznější u jedinců, kteří jsou více fyzicky zatěžováni.^{4,7,8} V roce 1994 byla koncipována diagnostická kritéria pro stanovení diagnózy ARVC, která byla velmi specifická, nicméně málo senzitivní.⁹ V letošním roce byla publikována inovovaná varianta, která zohledňuje nové poznatky, reflektuje posun v diagnostických metodách a také zvyšuje senzitivitu pro záchyt časnějších fází nemoci. Rovněž snižuje diagnostický práh pro příbuzné jedinců s prokázanou

či suspektní ACMP. Byl zachován původní model velkých a malých kritérií – k **potvrzení diagnózy ARVC** je nezbytná přítomnost **dvou velkých kritérií, jednoho velkého a dvou malých, nebo čtyř malých kritérií**, jako **hraniční ARVC** je hodnocena přítomnost **jednoho velkého a jednoho malého kritéria**, a jako **možná ARVC** pozitivita **jednoho velkého či dvou malých kritérií** vždy z různých skupin – viz *tabulku 1*. Přetrvávajícím nedostatkem je absence příznaků fenotypu s dominantně levokomorovým postižením mezi diagnostickými kritérii.⁵

Velmi jednoduchým a cenným vyšetřením je **EKG**. EKG známky ACMP bývají pozorovány až v 90 % případů. Typické je prodloužení trvání komplexu QRS ve svodech V_1 – V_3 , kde asi ve 30 % případů může být patrná vlna ϵ , dále negativita vln T v pravých prekordiálních svodech

(v 50–70 % případů). Další charakteristickou známkou je výskyt monomorfních komorových arytmii vznikajících v PK (tedy s morfologií blokády levého Tawarova raménka – LBBB). V případech dominantního postižení LK je EKG obraz odlišný – negativita vln T se objevuje ve svodech V_5 a V_6 , popřípadě ve svodech z dolní stěny, stejně tak komorové arytmie mívají charakter blokády pravého raménka Tawarova (RBBB).¹

Signálově zprůměrované EKG ukazuje přítomnost nízkopamplitudových pozdních potenciálů. **Holterovské monitorování EKG** dokumentuje elektrickou nestabilitu – četné komorové extrasystoly vznikající typicky v PK, popřípadě setrvalé či nesetrvalé komorové tachykardie charakteru LBBB (resp. RBBB v případě arytmogenního ložiska v LK). **Echokardiografické vyšetření** je jednou

Tabulka 1 Diagnostická kritéria

I. Globální nebo regionální porucha funkce či struktury PK

Velké kritérium

Echokardiografické vyšetření

- regionální porucha kinetiky PK (akineze, dyskineze, aneurysma)
- + jedno z následujících:
 - rozměr RVOT v PLAX ≥ 32 mm nebo ≥ 19 mm/m²
 - rozměr RVOT v PSAX ≥ 36 mm nebo ≥ 21 mm/m²
 - frakční změna plochy PK ≤ 33 %

MR

- regionální porucha kinetiky PK nebo asynchronie kontrakce PK
- + jedno z následujících:
 - end-diastolický objem PK ≥ 110 ml/m² (muži), resp. ≥ 100 ml/m² (ženy)
 - ejekční frakce PK ≤ 40 %

PK ventrikulografie

- regionální porucha kinetiky PK (akineze, dyskineze, aneurysma)

Malé kritérium

Echokardiografické vyšetření:

- regionální porucha kinetiky PK (akineze, dyskineze)
- + jedno z následujících:
 - RVOT v PLAX ≥ 29 a < 32 mm nebo ≥ 16 a < 19 mm/m²
 - RVOT v PSAX ≥ 32 a < 36 mm nebo ≥ 18 a < 21 mm/m²
 - frakční změna plochy PK > 33 % a ≤ 40 %

MR

- regionální porucha kinetiky PK nebo asynchronie kontrakce PK
- + jedno z následujících:
 - end-diastolický objem PK ≥ 100 a < 110 ml/m² (muži), resp. ≥ 90 a < 100 ml/m² (ženy)
 - ejekční frakce PK > 40 % a ≤ 45 %

II. Charakteristika stěny pravé komory

Velké kritérium

- reziduální počet myocytů < 60 % morfometricky (resp. < 50 % odhadem) s fibrotickou náhradou myocytů ve ≥ 1 vzorku z volné stěny PK, s tukovou tkání nebo bez ní

Malé kritérium

- reziduální počet myocytů ≥ 60 % a < 75 % morfometricky (resp. ≥ 50 %, < 60 % odhadem) s fibrotickou náhradou myocytů ve ≥ 1 vzorku z volné stěny PK, s tukovou tkání nebo bez ní

III. Abnormality repolarizační fáze

Velké kritérium

- negativní T-vlny ve svodech V_1 – V_3 u osob starších 14 let v nepřítomnosti RBBB

Malé kritérium

- negativní T-vlny ve svodech V_1 a V_2 nebo V_5 – V_6 u osob starších 14 let v nepřítomnosti RBBB
- negativní T vlny ve svodech V_1 – V_4 u osob starších 14 let při kompletní RBBB

IV. Abnormality depolarizace a vedení

Velké kritérium

- přítomnost vlny ϵ ve svodech V_1 – V_3

Malé kritérium

- přítomnost pozdních komorových potenciálů na signálově zprůměrovaném EKG v nepřítomnosti trvání QRS ≥ 110 ms na standardním EKG (pozitivita minimálně jeden z následujících parametrů):
 - trvání filtrovaného QRS ≥ 114 ms
 - trvání terminálního nízkopamplitudového signálu (< 40 μ V) ≥ 38 ms
 - „root-mean-square“ (střední kvadratická) voltáž terminálních 40 ms ≤ 20 μ V
- trvání terminální aktivace QRS ≥ 55 ms ve svodech V_1 – V_3 v nepřítomnosti RBBB

V. Poruchy srdečního rytmu

Velké kritérium

- nesetrvalé či setrvalé komorové tachykardie morfologie LBBB s „horní osou“ (negativní QRS ve II, III a aVF, pozitivní v aVL)

Malé kritérium

- nesetrvalé či setrvalé komorové tachykardie morfologie LBBB z výtokového traktu PK (s „dolní osou“ – pozitivní QRS ve II, III a aVF, negativní v aVL) nebo s neznámou osou
- četné komorové arytmie ($> 500/24$ h) při holterovském monitorování EKG

VI. Rodinná anamnéza

Velké kritérium

- ARVC u příbuzného prvního stupně stanovená podle těchto kritérií
 - nekopticky nebo chirurgicky potvrzená ARVC u příbuzného prvního stupně
 - záchyt mutace asociované s ARVC u vyšetřovaného pacienta

Malé kritérium

- ARVC u příbuzného prvního stupně v případě, že není možné potvrdit diagnózu podle současných kritérií
- anamnéza náhlé smrti ve věku < 35 let u příbuzného prvního stupně při suspektní ARVC
- ARVC potvrzená nekopticky či chirurgicky nebo podle současných kritérií u příbuzného druhého stupně

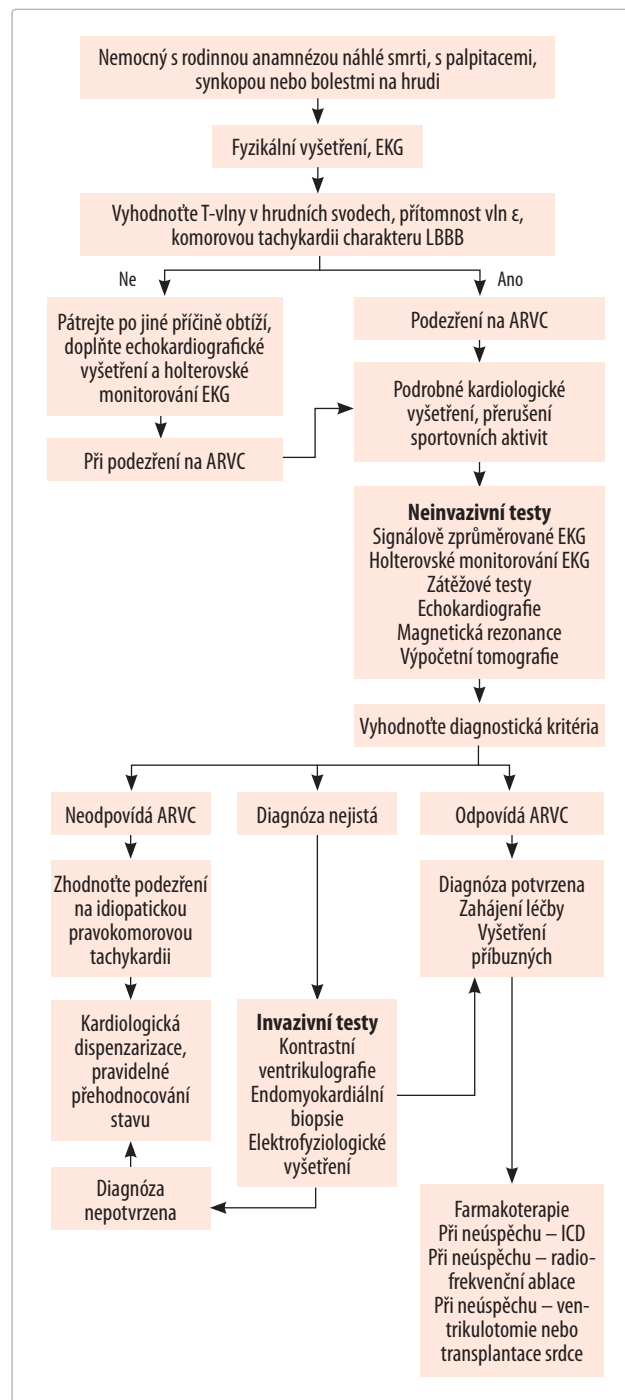
ARVC – arytmogenní kardiomyopatie pravé komory, LBBB – blokáda levého Tawarova raménka, PLAX – parasternální dlouhá osa, PSAX – parasternální krátká osa, RBBB – blokáda pravého Tawarova raménka, RVOT – výtokový trakt pravé komory

ze základních vyšetřovacích metod. Sledujeme přítomnost morfologických i funkčních změn zejména PK. Nová kritéria přináší jasnou hranici kvantifikující změny rozměru a funkce PK. Jednou z nejdůležitějších změn nového diagnostického schématu je zahrnutí **magnetické rezonance (MR)** do diagnostického algoritmu. Magnetická rezonance umožňuje hodnotit funkci PK, zobrazit ložiskové poruchy kinetiky PK, ale také zachycuje strukturální změny ve stěnách pravé, případně i levé komory. Magnetická rezonance je schopná detekovat přítomnost tukové tkáně, při kontrastním vyšetření s podáním gadolinia zachytit fibrotické postižení (přítomnost „late enhancement“), které je mnohem specifitější než izolovaný průkaz tukové tkáně (ta se může vyskytovat i u zdravých jedinců).^{10,11} Klasickou metodou v hodnocení funkce pravé komory je **kontrastní ventrikulografie pravé komory**, která se však v současnosti užívá málo. **Výpočetní tomografie (CT)** je další možností zobrazení strukturálních změn i poruch kinetiky PK. Její využití se nabízí zejména u nemocných s implantovaným kardioverterem-defibrilátorem (ICD), kdy není provedení MR možné.^{5,11} **Elektroanatomické mapování** může být přínosné v detekci a lokalizaci okrsků myokardu postižených onemocněním, a sloužit tak např. k cílenému odběru vzorků při endomyokardiální biopsii. V těchto oblastech je přítomna snížená amplituda elektrické aktivity v důsledku zániku myocytů. Nejčastěji se toto vyšetření provádí jako součást radiofrekvenční ablace. **Endomyokardiální biopsie (EMB)** je považována za velmi cenné vyšetření pro možnost přímého histologického vyhodnocení vzorku myokardu *in vivo*. V pozitivním případě lze nalézt typickou fibrózně-tukovou přestavbu stěny PK spojenou s relativním poklesem počtu myocytů. Právě atrofie myocytů a zvýšené množství vaziva jsou pokládány za diagnosticky cennější než samotný průkaz tuku. Problematický je ložiskový charakter postižení PK a dále fakt, že subendokardiální oblasti srdeční stěny bývají dlouho nepostiženy. Opomenout nelze ani riziko perforace PK při tomto výkonu.^{5,6,12}

Shrnující diagnostický algoritmus představuje **obrázek 1**.³

Za prediktory špatné **prognózy** jsou pokládány mladý věk v době stanovení diagnózy, rodinná anamnéza náhlé smrti, anamnéza synkopy či oběhové zástavy, záchyt komorových tachykardií a postižení LK.⁶ Odhaduje se, že ve Spojených státech amerických toto onemocnění zodpovídá za 5 % náhlých úmrtí u osob mladších 35 let, v některých oblastech Itálie až za 25 %. Celková mortalita se pohybuje kolem 2,5 % za rok. Nejčastější příčinou smrti bývá arytmiicky podmíněná náhlá srdeční smrt.¹³

V terapii ACMP máme kromě režimových opatření (tzn. zejména omezení fyzické zátěže) k dispozici následující léčebné postupy: farmakoterapii (antiarytmika, léčbu srdečního selhání), radiofrekvenční ablace, implantaci ICD a chirurgickou léčbu. Z **antiarytmik** je za nejúčinnější přípravek pokládán sotalol, dále jsou často doporučovány beta-blokátory nebo amiodaron. Předpokládáný pozitivní vliv na mortalitu je pouze spekulativní, hodnocení účinnosti léčby se opírá o pokles počtu komorových arytmii. **Radiofrekvenční ablace** je nejčastěji zvažována po im-



Obrázek 1 Diagnostický algoritmus

plantaci ICD při následně vzniklé elektrické nestabilitě, která někdy může mít až obraz arytmiické bouře. Musíme si však být vědomi skutečnosti, že progresivní charakter onemocnění nezaručuje ani při okamžitém dobrém účinku katetrové ablace její trvalý efekt.^{11,14} Prognosticky pravděpodobně velmi přínosným léčebným postupem je **implantace ICD**, ačkoli nemáme tento předpoklad potvrzen daty z randomizovaných studií. Z retrospektivních studií o četnosti výskytu intervencí ICD víme, že v sekundární prevenci byla správná terapie zaznamenána u 94 % implantovaných a v případě primární prevence u 39 % nemocných.¹⁵ Implantace ICD je jasně indikována

v sekundární prevenci, v primární prevenci je zajištění ICD doporučováno především u nemocných s „maligní“ rodinnou anamnézou u příbuzných prvního stupně a při neúspěšné farmakoterapii. V případě progredujícího pravokomorového či biventrikulárního selhání se uplatňuje klasická **léčba srdečního selhání** (inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu/blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II, beta-blokátory, diuretika), v případech těžkého biventrikulárního selhávání může být nezbytná **srdeční transplantace**. **Chirurgická léčba** se dnes již prakticky neužívá – spočívala v pravokomorové ventrikulotomii s odstraněním arytmogenního substrátu.

Literatura

1. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasat SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy. An unrecognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:2175–2187.
2. Syrris P, Ward D, Asimaki A, et al. Desmoglein-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a genotype-phenotype characterization of familial disease. *Eur Heart J* 2007;28:581–588.
3. Krejčí J. Arytmogenní kardiomyopatie. In: Veselka J, Linhartová K, Zemánek D, et al. Kardiomyopatie. Praha: Galén, 2009:131–137.
4. McNally E, Macleod H, Dellefave L. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. GeneReviews 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=arvd>.
5. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Proposed modification of the task force criteria. *Eur Heart J* 2010;31:806–814.
6. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:45.
7. Anderson EL. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am Fam Physician* 2006;73:1391–1398.
8. Marcus F, Towbin JA. The mystery of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. From observation to mechanistic explanation. *Circulation* 2006;114:1794–1795.
9. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;71:215–218.
10. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez RE, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:98–103.
11. Kies P, Bootsma M, Bax J, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: screening, diagnosis, and treatment. *Heart Rhythm* 2006;3:225–234.
12. Basso C, Ronco F, Marcus F, et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J* 2008;29: 2760–2771.
13. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1879–1884.
14. Dalal D, Jain R, Tandri H, et al. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:432–440.
15. Calkins H, Marcus F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an update. *Curr Cardiol Rep* 2008;10:367–375.

Došlo do redakce 3. 5. 2010

Přijato 1. 6. 2010