



Hirtelen szívhalál rizikóstratifikáció aritmogén jobb kamrai cardiomyopathiában

Clemens Marcell

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika, Debrecen

Levelezési cím: Dr. Clemens Marcell

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Kardiológiai és Szívsebészeti Klinika, 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.

E-mail: marcellclemens@gmail.com

Az aritmogén jobb kamrai cardiomyopathia (ARVC) egy örökletes betegség, amelynek hátterében elsősorban desmosomális proteinek mutációja áll. Klinikailag kamrai ritmuszavarok, majd későbbi stádiumban szívelégtelenség kialakulása jellemzi, de első tünete a hirtelen szívhalál is lehet. Az elmúlt években számos rizikófaktort azonosítottak, amelyek segíthetnek a hirtelen szívhalál rizikójának becslésében. Ezen rizikófaktorkat összesítése, súlyozása alapján született meg 2015-ben egy nemzetközi állásfoglalás, amely ajánlásokat is megfogalmaz az ICD indikációját illetően. Ennek alapján ICD-implantáció javasolt ARVC-ben szekunder prevenció céljával, illetve profilaktikusan súlyosan csökkent jobb és/vagy balkamra-funkció esetén (I. osztályú ajánlás) és legalább egy major rizikófaktorkor (syncope, nem tartós kamrai tachycardia, közepes fokban csökkent bal és/vagy jobbkamra-funkció) esetén (IIa osztályú ajánlás).

Kulcsszavak: aritmogén jobb kamrai cardiomyopathia, hirtelen szívhalál, implantálható cardioverter defibrillátor

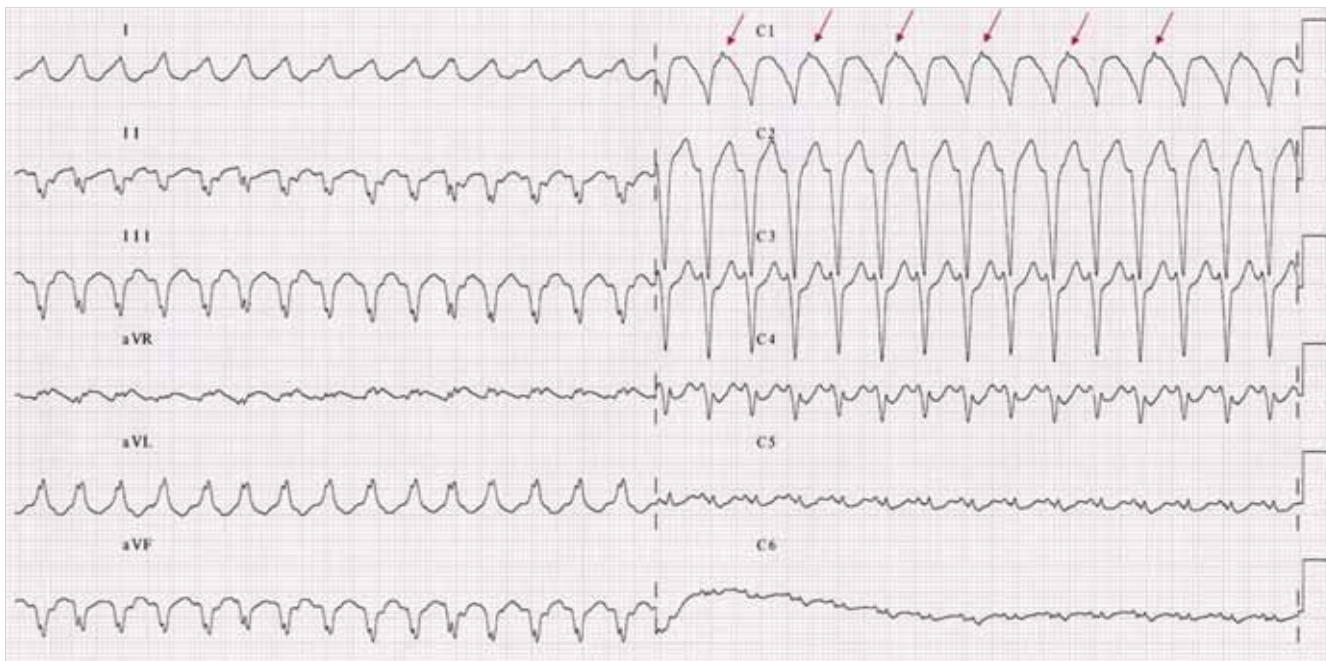
Sudden cardiac death risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy is an inherited disease predominantly with the mutation of desmosomal proteins. Clinically the presence of ventricular arrhythmias and in late stages heart failure is characteristic; however, sudden cardiac death could also be the first manifestation of the disease. Recently several risk factors of sudden cardiac death were identified. Based on the systematic review of these risk factors an international consensus statement (2015) was published also with recommendations on the indication of implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantation. According to the document an ICD as a secondary prevention and prophylactically in patients with a severely depressed left and/or right ventricular function (class I.) and also for patients with at least one major risk factor (syncope, non-sustained ventricular tachycardia, moderately depressed left and/or right ventricular function), (class IIa).

Keywords: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, sudden cardiac death, implantable cardioverter defibrillator

Az aritmogén jobb kamrai cardiomyopathia (ARVC) egy genetikai, elsősorban a desmosomális proteinek kódoló gének mutációján alapuló betegség, ami klinikailag a kamrai myocyták közötti fizikai kapcsolatok megszakadásával, a sejtek közötti jelátviteli utak károsodásával és következményesen sejtelhalással, az érintett myocardium régió zsíros-kötőszövetes elfajulásával jár. A betegség klasszikus formájában döntően a jobb kamra érintettsége a jellemző, de egyes variánsok a két kamra hasonló vagy elsősorban a bal

kamra érintettségével járnak. Genetikai vizsgálattal az ARVC-s esetek kb. 50%-ában lehet kóroki mutációt igazolni. Leggyakrabban a plakophilin-2 (PKP2) génmutáció fordul elő (az esetek kb. 10-45%-áért felelős), amelyet a desmoplakin (DSP: 10-15%), desmoglein-2 (DSG2: 7-10%), és a desmocollin-2 (DSC2: 2%) mutáció követnek (1). Diagnózisához a 2010-ben publikált módosított kritériumrendszer nyújt segítséget, ahol a képalkotó vizsgálatok (echo/MR), szövettani eredmények, nyugalmi és ritmuszavar alatti EKG-eltérések,



1. ÁBRA. Kamrai tachycardia 12 elvezetéses EKG-képe. 180/perc frekvenciájú széles QRS-tachycardia. A V_1 -elvezetésben 2:1-es VA-vezetés látható (retrográd p-hullámok nyíljal jelölve), ami bizonyítja a ritmuszavar kamrai eredetét. A kamrai tachycardia BTSZB morfológiájú, ami jobb kamrai, a superior tengelyállás pedig inferior fókusz (vagy kilépési pontot) valószínűsít

illetve családi anamnesztikus adatok alapján állítható fel a diagnózis (2). Fontos azonban megemlíteni, hogy a fenti kritériumok elsősorban a klasszikus, dominánsan jobb kamrai érintettséggel járó ARVC diagnózisára alkalmasak, azonban a döntően a bal kamrát érintő formák azonosításában csökken a szenzitivitásuk (3).

A betegség klinikumát tekintve elsősorban kamrai ritmuszavarok: kamrai extrasystolék, nem tartós és tartós kamrai tachycardiák (1. ábra) jellemzik; a szívélgtelenség tünetei csak későbbi stádiumban jellemzők. A tartós kamrai ritmuszavarok hirtelen szívhalált is okozhatnak, ami akár a betegség első tünete is lehet. A hirtelen szívhalál megelőzésére egyértelműen bizonyított, hatékony gyógyszeres lehetőség nem áll rendelkezésre, bár a béta-blokkolók adása – kontraindikáció hiányában – rutinszerűen javasolt minden diagnosztizált beteg esetében. A prevenció egyetlen hatékony módja más cardiomyopathiákhoz hasonlóan a primer vagy szekunder céllal beültetett implantálható cardioverter defibrillátor (ICD). Az ICD-terápia potenciálisan életmentő jellege mellett már középtávon is jelentős szövődmények jelentkezhetnek, külön kiemelve egy esetleges indokolt vagy indokolatlan sok leadás életminőségre gyakorolt negatív hatását. Másfelől az ARVC jellemzően fiatal korban diagnosztizált megbetegedés, a betegek diagnóziskori átlagos életkora: 32 év és emiatt ezen betegek a hirtelen szívhalál hatékony prevenciója esetén várhatóan hosszú ideig élnek, hosszabban lesznek kitéve a terápia potenciális mellékhatásainak is. Éppen ezek miatt kritikus döntés egy ARVC-s beteg esetében, hogy mikor kerüljön sor az ICD implantációjára. Koráb-

bi vizsgálatok alapján lényegesen magasabbnak tűnt az ARVC-s betegek HSZH rizikója, amit elsősorban az magyaráz, hogy ezek az adatok olyan tercier centrumokból származtak, amelyek elsősorban a súlyosabb betegeket kezelték. Újabb vizsgálatok alapján az átlagos éves HSZH-rizikó 1% körül lehet (4).

Utóbbi évek eredményei alapján egyre inkább úgy tűnik, hogy a tartós kamrai ritmuszavarok, hirtelen szívhalál megjelenése manifeszt ARVC esetén várható, tünetmentes mutáció hordozók, vagy borderline esetekben kialakulásuk valószínűsége alacsony. Egy közelmúltban publikált prospektív kohorsz vizsgálatban 116 desmosomális mutáció hordozó beteget (akiknél tartós kamrai ritmuszavar korábban nem jelentkezett) követték átlagosan 8,5 éven át és vizsgálták az aritmiaesemények előfordulását. Mindössze 40 beteg esetében volt igazolható manifeszt ARVC, a többiek esetében borderline-betegség állt fenn, vagy fenotípusos eltérés nem volt kimutatható. A hirtelen szívhalál, kamrai tachycardia, indokolt ICD-működés kombinált végpontja a betegek 9%-ában (10/116) jelentkezett, akik egy beteg kivételével mind a manifeszt ARVC-csoportba tartoztak. Az egyetlen beteg, akinél a hirtelen szívhalál manifeszt ARVC diagnózisa nélkül lépett fel egy 15 éves leány volt (igazolt DSG-mutációt hordozó) megelőzően negatív EKG-val, echokardiográfiás eredményekkel. De a posztmortem vizsgálat esetében kiterjedt bal kamrai hegesedést mutatott epikardiálisan, inferolaterálisan. Összességében az eredmények azt mutatják, hogy igazolt desmosomális mutáció esetén, de még manifeszt ARVC nélkül a „be-

1. TÁBLÁZAT. Malignus kamrai ritmuszavarok, hirtelen szívhalál, vagy indokolt ICD-működés szempontjából prediktív faktorok ARVC-ben

Abortált HSZH vagy tartós KT

Súlyosan csökkent bal és/vagy jobbkamra-funkció (EF<35%)

Syncope

NSVT

Mérs. csökkent bal és/vagy jobbkamra-funkció(EF: 35-40%)

Férfinem

Többszörös patogén mutációk

Invertált T-hullámok száma 12 elvezetéses EKG-n

QRS-fragmentáció

QRS-amplitúdó csökkenése

Elektroanatómiai térképezés során a heg mérete

(EF: ejekciós frakció, HSZH: hirtelen szívhalál, KT: kamrai tachycardia, NSVT: nem tartós kamrai tachycardia)

tegség rejtett szakaszában” a hirtelen szívhalál-rizikó nagyon alacsony (5).

Manifeszt ARVC esetén számos olyan változó került leírásra, ami a HSZH, malignus kamrai ritmuszavar, vagy indokolt ICD-működések független prediktorainak bizonyultak. A legfontosabb ezek közül a tartós kamrai tachycardia, kamrafibilláció, de számos vizsgálatban az ismeretlen okból bekövetkező eszméletvesztés is. Emellett számos más rizikófaktor került leírásra, amelyek prediktívnek bizonyultak ARVC-ben a kamrai ritmuszavarok kialakulására: NSVT, bal és/vagy jobb kamrai diszfunkció, férfinem, többszörös patogén mutációk jelenléte, elektroanatómiai térképezés során a heg mérete, EKG-n az invertált T-hullámok száma a mellkasi és inferior elvezetésekben, QRS-fragmentáció és az alacsony QRS-amplitúdó (6). Ezen rizikófaktorok alapján 2015-ben született meg egy nemzetközi konszenzus dokumentum, amely egyértelmű ajánlásokat is tartalmaz az ICD indikációját illetően (6). Ez a dokumentum a beteget a HSZH rizikójuk alapján három kategóriába sorolja.

Magas kockázat

Ide tartoznak a HSZH-t túlélt, vagy tartós kamrai tachycardián átesett betegek mellett azok, akiknél súlyosan csökkent jobb- és/vagy balkamra-funkció áll fenn <35% ejekciós frakcióval. Ezen esetekben az életet veszélyeztető éves kamrai aritmia kockázat 10% fölötti, emiatt esetükben az ICD beültetése egyértelműen javasolt (ajánlás erőssége: I.).

Közepes kockázat

Ide azok a betegek tartoznak, akik legalább egy kockázati tényezővel rendelkeznek, a fent felsoroltak közül. Esetükben az életet veszélyeztető kamrai ritmuszavarok kockázata 1-10%. Ezen betegek közül ICD-implantáció IIa erősséggel javasolt major rizikófaktorok jelenléte esetén (syncope, NSVT, vagy mérsékelten

csökkent jobb [EF: 35-40%] és/vagy bal [EF: 36-45%] kamra funkció esetén). Másfelől, egyéb rizikófaktorok jelenléte esetén a kockázat általában véve nem olyan magas, hogy rutinszerű ICD-implantációt igényeljen, emiatt ilyenkor csak válogatott esetekben jön szóba a készülék beültetése (IIb).

Alacsony kockázat

Ide azok a betegek tartoznak, akiknél rizikófaktorok nincsenek jelen, illetve az egészséges patogén mutációhordozók. Esetükben az életet veszélyeztető kamrai aritmia kockázat <1%, emiatt ICD-implantáció nem javasolt (ajánlás erőssége: III.).

A szívelektrofiziológiai vizsgálattal kapcsolatban ellentmondásosak az eredmények, amelyet részben magyarázhat a vizsgálatok eltérő végpontja (életmentő vagy indokolt ICD-működés). A legnagyobb multicentrikus vizsgálatokban a programozott stimuláció prediktív értéke alacsony volt az életmentő ICD-terápiák előrejelzése szempontjából (6). Emiatt a jelenlegi konszenzuszdokumentum IIb erősséggel ajánlja a programozott stimuláció elvégzését tünetmentes ARVC-s betegek rizikóstratifikációjára céljából.

A szívizomsejtek közötti kapcsolódást biztosító desmosomális proteinek mutációja miatt ARVC-s betegekben minden olyan állapot, ami a kamrai falfeszülést fokozza, gyorsítja a betegség progresszióját, rontja a kimenetelt. Emiatt ezen betegek számára javasolt a verseny-, és kompetitív sportok kerülése, csak alacsony intenzitású fizikai aktivitás engedélyezett. A tünetmentes, de patogén mutációhordozó családtagok esetében is a konszenzuszdokumentum IIa erősséggel javasolja a kompetitív sportok kerülését, a betegség kialakulásának megelőzése céljából (6).

Amennyiben ICD implantációja válik szükségessé, a készülék típusát illetően a szubkután ICD mellett szól, hogy alapvetően fiatal betegeknek kerül beültetésre, várhatóan hosszú ideig élnek a készülékkel és a transzvenás rendszerekkel kapcsolatos problémák egy része így kiküszöbölhető. Másfelől komoly hátránya, hogy nem képes antitachycardia-ingerlésre (ATP), márpedig ARVC-ben a malignus kamrai ritmuszavarok jellemzően ATP-vel potenciálisan szüntethető monomorf kamrai tachycardiák.

Azon betegek esetében, akiknél az ICD-beültetésre kerül jellemzően magas az indokolt ICD-működések aránya. A legnagyobb ilyen vizsgálatban, ahol 312 beteg utánkövetéséről vannak adatok már két év utánkövetésnél is a betegek több mint felében volt indokolt ICD-terápia megfigyelhető, 20%-ukban pedig életveszélyes (kamrafibilláció, kamrai flutter) kamrai ritmuszavar miatt (7). A ritmuszavarok előfordulási gyakoriságának csökkentésére adható antiaritmias gyógyszerek közül ARVC-ben alapterápia a béta-blokkolók alkalmazása, egyrészt csökkentik a falfeszülést, kedvező a hatásuk a szívelégtelenség lefolyására, másrészt bizonyítottan csökkentik az ARVC-ben jellemzően szimpatikotónia

kapcsán előforduló kamrai ritmuszavarok gyakoriságát. Emiatt béta-blokkoló adása javasolt minden ARVC-s betegnek kamrai ritmuszavarok jelenlététől függetlenül (6). Mellettük a legtöbb adat amiodaron hatékonyságával kapcsolatban áll rendelkezésünkre, azonban alkalmazásánál mindig gondolni kell a potenciálisan súlyos mellékhatásprofilra, illetve, hogy jellemzően fiatal beteg esetében van szükség alkalmazására. Mint más etiológiák esetén a kamrai aritmiakontroll leghatékonyabb módja ARVC-ben is a katéterabláció, amelynek során a ritmuszavar kialakulását lehetővé tevő lassú vezetősű területek eliminációja történik meg radiofrekvenciás energia leadásával. A zsíros-kötőszövetes átalakulás lokalizációját figyelembe véve gyakran van szükség epikardiális megközelítésre és jellemzően ebből a megközelítésből nagyobb heges terület térképezhető, mint az endokardiális oldalról. A betegség progresszív természetű miatt azonban már középtávon is magas (50-70%-os kamrai aritmia rekurrenciával kell számolni (4).

Következtetés

ARVC-ben kamrai aritmiák megjelenésére manifeszt betegség esetén kell számítanunk. Közülük ICD-implantáció szekunder prevenció célzattal, illetve profilaktikusan súlyosan csökkent bal és/vagy jobbkamra-funkció esetén indokolt (I. osztályú ajánlás), de szintén gondolni kell rá major rizikófaktorok megléte esetén.

Irodalom

1. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017; 376: 61–72. doi: 10.1056/NEJMra1509267.
2. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke BA. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010; 121(13): 1533–41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827
3. Basso C, Pilichou K, Bauce B, Corrado D, Thiene G. Diagnostic Criteria, Genetics, and Molecular Basis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2018; 14(2): 201–213. doi: 10.1016/j.hfc.2018.01.002.
4. Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical diagnosis, imaging, and genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 784–804. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.065.
5. Zorzi A, Rigato I, Pilichou K, Marra MP, Migliore F, Mazzotti E, et al. Phenotypic expression is a prerequisite for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2016; 18: 1086–1094. doi: 10.1093/europace/euv205
6. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastasakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia An International Task Force Consensus Statement. *Circulation* 2015; 132: 441–453. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017944
7. Orgeron GM, James CA, Riele AT, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Predictors of Appropriate Therapy, Outcomes, and Complications. *Am Heart Assoc* 2017; 6: e006242. doi: 10.1161/JAHA.117.006242

CR Congress Report
Your conference coverage

International and World Congresses

	ESH 2019 European Society of Hypertension Annual Meeting June 21-24, 2019 Milan, Italy		EHA 2019 The 24th Congress of the European Hematology Association (EHA) June 13-16, 2019 Amsterdam, Netherlands
	ASCO 2019 American Society of Clinical Oncology May 31-June 4, 2019 Chicago, Illinois		EADO 2019 15th European Association of Dermato-Oncology Congress April 24-27, 2019 Paris, France
	BCC 2019 16th St.Gallen International Breast Cancer Conference 20-23 March 2019 Vienna, Austria		ACC 2019 68th Annual Scientific Session & Expo of the American College of Cardiology March 16-18, 2019 - New Orleans, LA, USA

Látogassa meg a congressreport.eu portálunkat!