

# Az aritmogén cardiomyopathia szokatlan megjelenési formái. Amikor a genetika segít

Dohy Zsófia<sup>1</sup>, Fekete Bálint<sup>1</sup>, Csonka Katalin<sup>2</sup>, Nagy Beáta<sup>2</sup>, Fintha Attila<sup>2</sup>, Szabó Liliána<sup>1</sup>, Juhász Vencel<sup>1</sup>, Czibor Sándor<sup>3</sup>, Balla Dorottya<sup>1</sup>, Tomcsányi János<sup>4</sup>, Karlócai Kristóf<sup>5</sup>, Matolcsy András<sup>2</sup>, Merkely Béla<sup>1, 6</sup>, Bödör Csaba<sup>2\*</sup>, Vágó Hajnalka<sup>1, 6\*</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Orvosi Képzőképző Klinika, Nukleáris Medicina Tanszék, Budapest

<sup>4</sup>Budai Irgalmasrendi Kórház, Kardiológiai Osztály, Budapest

<sup>5</sup>Semmelweis Egyetem, Pulmonológia Klinika, Budapest

<sup>6</sup>Semmelweis Egyetem, Sportorvostan Tanszék, Budapest

Levelezési cím: Dr. Vágó Hajnalka, e-mail: vago.hajnalka@med.semmelweis-univ.hu,

Dr. Bödör Csaba, e-mail: bodor.csaba1@med.semmelweis-univ.hu

Az aritmogén cardiomyopathia (ACM) diagnózisa leggyakrabban fizikai terheléssel összefüggő palpitáció vagy syncope, hirtelen szívhalál, illetve jobb kamrai eredetű ritmuszavarok esetén merül fel. A jobb kamrai dominanciájú ACM diagnózisa a 2010-ben módosított Task Force kritériumokon alapul, ami azonban a mindkét kamrát érintő, illetve bal kamrai dominanciájú ACM esetén sokszor nem segíti a diagnózist. Ezekben az esetekben kiemelt szerepe van a kontrasztanyag adásával végzett szív-mágnesesrezonancia- (MR) vizsgálatnak, továbbá a genetikai vizsgálatnak.

Két beteg esetét ismertetjük, amikor a klinikai tünetek, vagy a Task Force kritériumok nem voltak ACM-re típusosak. Az 58 éves nőbeteg kivizsgálása szívelégtelenség miatt kezdődött. Szívtultrahang-vizsgálat során tág jobb kamra, csökkent jobbkamra-funkció, jelentős tricuspidalis regurgitáció és enyhén emelkedett pulmonalis nyomás igazolódott. Szív-MR-vizsgálattal emelkedett jobb kamrai volumenek, jelentősen csökkent jobb kamrai ejekciós frakció, mindkét kamrát érintő falmozgászavarok és kiterjedt nonisztkémiás kontrasztthalmazás ábrázolódott, amely alapján felmerült kardiális sarcoidosis, illetve kétkamrás ACM diagnózisa. FDG PET-CT-vizsgálat sarcoidosisra típusos miokardiális dúsulást nem igazolt. Genetikai vizsgálat a Desmoglein 2 gén patogén mutációját igazolta, így kétkamrás érintettségű ACM diagnózisát állítottuk fel.

Az 56 éves férfi beteget nyugalomban bekövetkezett eszméletvesztés miatt vizsgáltuk. Koronarográfia ép koszorúsereket igazolt. Telemetriás monitorozással nem tartós kamrai tachycardiát észleltek, elektrofiziológiai vizsgálat során kamrai tachycardiát lehetett kiváltani. Szív-MR-vizsgálat enyhén csökkent bal kamrai ejekciós frakciót, enyhén emelkedett bal kamrai volumeneket igazolt normál jobb kamrai paraméterek mellett. A septumban midmiokardiálisan a T1 súlyozott és zsírelnyomások felvételek, illetve az alacsony T1-mapping érték alapján zsíros átépülés, továbbá az inferior fal mentén szubepi-midmiokardiális fibrózisnak megfelelő kontrasztthalmazás ábrázolódott. Az atípusos MR-kép alapján felmerült bal kamrai ACM, amit a genetikai vizsgálat felfedezett Desmoplakin gén patogén mutációja igazolt.

Eseteink rámutatnak arra, hogy ACM kétkamrás, illetve bal kamrai dominanciájú formáinak diagnózisában kiemelkedő szerepe lehet a szív-MR-nek és a genetikai vizsgálatnak.

**Kulcsszavak:** aritmogén cardiomyopathia, szív-mágnesesrezonancia, genetika

\*Egyenlően járultak hozzá.

A kézirat 2022. 02. 13-án érkezett a szerkesztőségbe, 2022. 03. 24-én került elfogadásra.

## Uncommon presentations of arrhythmogenic cardiomyopathy – when genetic testing helps

The diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) arises in case of palpitation or syncope during exercise, sudden cardiac death, or arrhythmias with right ventricular (RV) origin. The diagnosis of ACM with RV dominance is based on the revised 2010 Task Force criteria, however, biventricular or left ventricular (LV) ACM often do not fulfill these criteria. In these cases, cardiac magnetic resonance (CMR) with contrast enhancement and genetic testing have a central role in the diagnosis.

We report two cases when clinical symptoms or Task Force criteria were not specific to ACM. A 58-year-old female patient was examined because of heart failure. Echocardiography proved dilated RV, reduced RV function, tricuspid regurgitation and slightly elevated pulmonary pressure. CMR showed elevated RV volumes, significantly reduced RV ejection fraction, RV and LV wall motion abnormalities and extended contrast enhancement with nonischemic pattern. CMR raised the suspicion of cardiac sarcoidosis or biventricular ACM. FDG PET-CT showed no myocardial uptake referring to cardiac sarcoidosis. Genetic testing proved pathogenic mutation in Desmoglein 2 gene, thus we made a diagnosis of biventricular ACM.

A 56-year-old male patient was examined after syncope in rest. Normal coronary arteries were represented with coronarography. Non-sustained ventricular tachycardia was detected with telemetry; ventricular tachycardia could be triggered during electrophysiology examination. CMR proved slightly reduced LV ejection fraction, slightly elevated LV volumes and normal RV parameters. Midmyocardial lipid accumulation was detected in the septum according to T1 weighted and fat suppression images and the reduced T1 mapping parameters, moreover, subepi-midmyocardial fibrosis was detected in the inferior segments. Based on the atypical CMR finding, ACM with LV dominance was probable, which was confirmed with genetic testing proving Desmoplakin gene mutation.

The reported cases confirm the central role of CMR and genetic testing in the diagnosis of biventricular or LV ACM.

**Keywords:** arrhythmogenic cardiomyopathy, cardiac magnetic resonance, genetics

## Bevezetés

Az aritmogén cardiomyopathia (ACM) diagnózisa leggyakrabban fizikai terheléssel összefüggő palpitáció vagy syncope, hirtelen szívhalál, illetve jobb kamrai eredetű ritmuszavarok esetén merül fel, jellemzően 20–40 éves korban (1, 2). Hátterében a myocardium zsíros-kötőszövetes elfajulása áll, amit leggyakrabban dezmoszomális fehérjéket kódoló gének mutációja okoz (3). A betegségnek három stádiuma különböztethető meg:

1. „rejtett fázis”, amikor strukturális eltérés nem azonosítható, azonban a hirtelen szívhalál rizikója jelen van;
2. „elektromos fázis”, amelyre jellemző a T-hullám-inverzio megjelenése, bal Tawara-szár-blokk morfológiájú kamrai extraszisztolék/tachycardia;
3. „strukturális fázis” jobb kamrai vagy mindkét kamrát érintő dilatációval, esetenként szívelégtelenség tüneteivel (4).

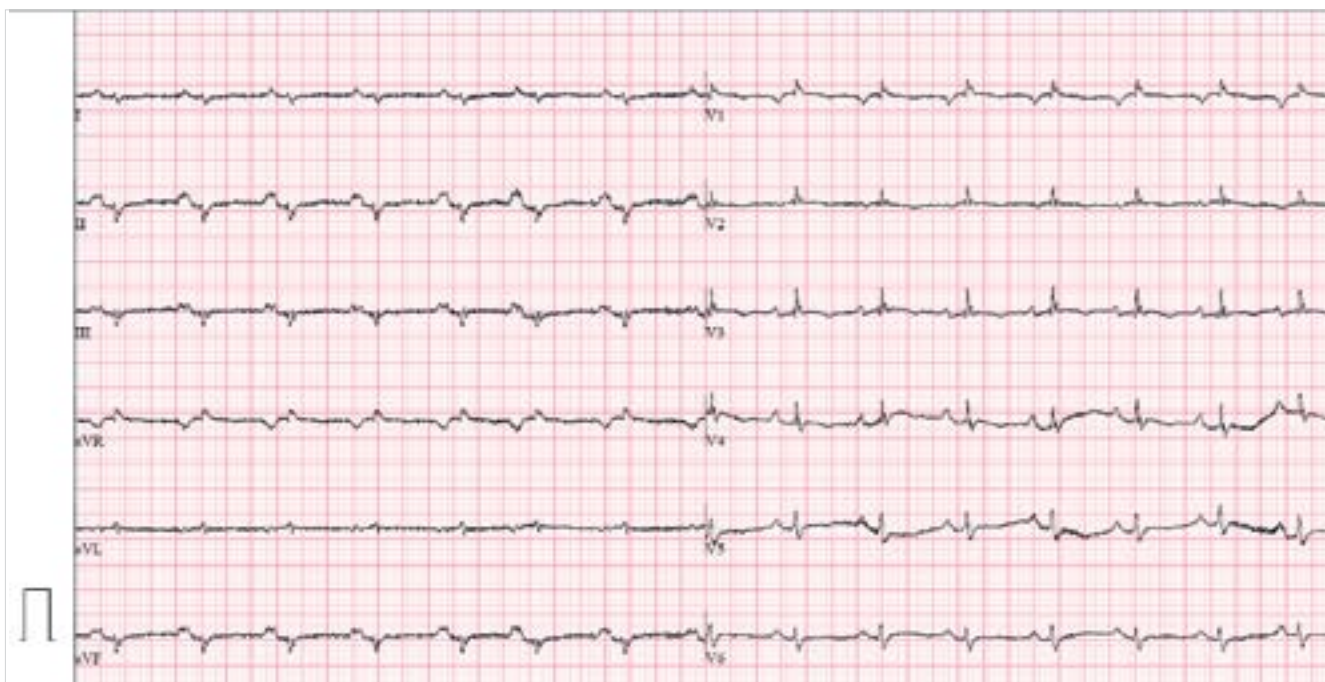
A diagnózis a 2010-ben módosított Task Force kritériumokon alapul, amely kritériumrendszer a betegség jobb kamrai dominanciával megjelenő formájára érvényes főként (5). Ismertek azonban az ACM-nek mindkét kamrát érintő, illetve bal kamrai dominanciájú formái is, amely esetekben a Task Force kritériumok sokszor nem segítik a diagnózist (6). A differenciáldiagnózist nehezíti továbbá, hogy kardiális sarcoidosis

esetében nem ritkán teljesülnek az ACM Task Force kritériumai (7, 8).

A továbbiakban két olyan esetet ismertetünk, amikor a klinikai tünetek, vagy a Task Force kritériumok nem voltak ACM-re típusosak, azonban szisztematikus kivizsgálás segítségével fel tudtuk állítani a diagnózist. A szív-MR-vizsgálatokat egy 1,5 T Siemens Magnetom Aera MR-készüléken végeztük. A genetikai vizsgálatok új generációs szekvenálással, 174, korábban örökletes kardiovaszkuláris betegségekkel kapcsolatba hozott gén vizsgálatára alkalmas panel (TruSight Cardio Sequencing Kit) használatával történtek.

## Első eset

Az 58 éves nőbeteg fokozódó dyspnoés panaszok, alacsony terhelhetőség, lábdagadás miatt jelentkezik. Anamnézisében kezelt hipertónia, krónikus obstruktív tüdőbetegség, néhány éve tranziens iszkémiás attack, valamint nemrégiben lezajlott COVID-19-fertőzés szerepelt. A 12 elvezetéses EKG-n sinusritmus, inferior elvezetésekben magas és kiszélesedett P-hullám, low voltage és lapos T-hullámok voltak jelen (1. ábra). Szívultrahang-vizsgálat során tág jobb kamra, csökkent jobbkamra-funkció, jelentős tricuspidalis regurgitáció ábrázolódott, valamint a becsült pulmonalis nyomás kis mértékben emelkedett volt (SPAP 39 Hgmm). La-



1. ÁBRA. 12 elvezetéses EKG (25 mm/s, 10 mm/mV): magas és kiszélesedett P-hullámok a II-, III- és aVF-elvezetésekben, low voltage, lapos, illetve negatív T-hullámok

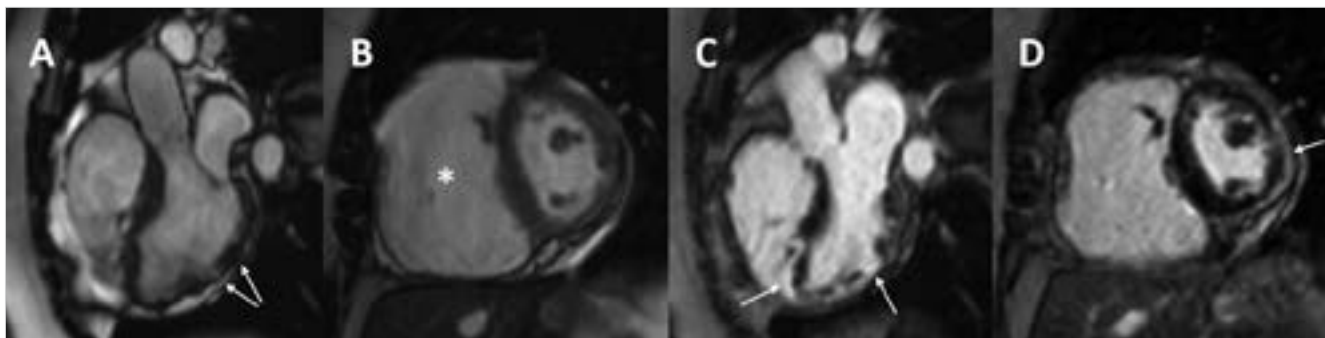
borvizsgálattal emelkedett NT-proBNP-szint (8710 pg/ml) és enyhén emelkedett D-dimer érték igazolódott, az elvégzett mellkasi CT-angiográfia a tüdőembóliát kizárta. Jobbszívfél-katéterezés normáltartományon belüli kisvérköri nyomásokat (JK 31 Hgmm, edp 7 Hgmm, AP 34/15 Hgmm, m 22 Hgmm, PAWP 14 Hgmm) és alacsony perctérfogatot (3,2 l/min) igazolt.

Szív-MR-vizsgálat során enyhén csökkent bal kamrai ejekciós frakció (LVEF 48%), normál bal kamrai végdiasztolés volumen (LVEDVi 59 ml/m<sup>2</sup>), alacsony verővolumen (LVSVi 28 ml/m<sup>2</sup>), valamint jelentősen csökkent jobb kamrai ejekciós frakció (RVEF 22%), közepes fokban emelkedett jobb kamrai végdiasztolés volumen (RVEDVi 127 ml/m<sup>2</sup>) és alacsony verővolumen (RVSVi 28 ml/m<sup>2</sup>) igazolódott. Egyenetlen bal kamrai falvastagság, bal és jobb kamrai falmozgászavarok ábrázolódtak. A késői kontrasztanyag-halmozásos képeken kiterjedt noniszkémiás kontraszthalmozás ábrázolódtott a

bal és jobb kamrai izomzatban (2. ábra). A T2-mapping értékek normáltartományban voltak (41-48 ms), a natív T1-mapping értékeket enyhén emelkedettnek mértük (1000-1050 ms). Az aspecifikus MR-kép alapján felmerült kardiális sarcoidosis gyanúja, valamint az ACM Task Force major MR-kritériuma is teljesült.

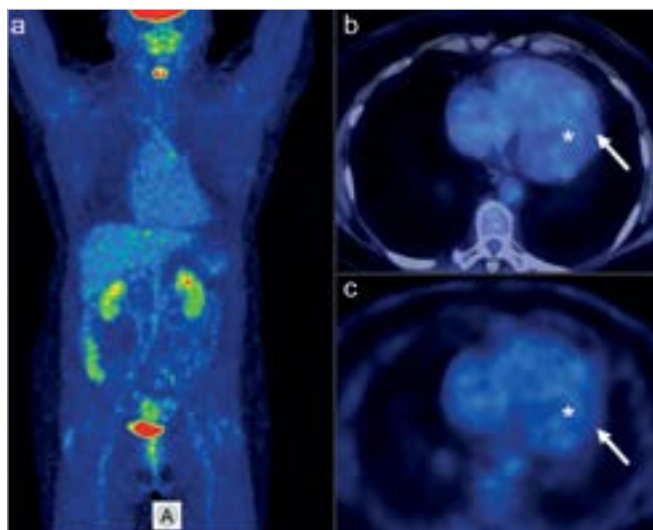
A kardiális sarcoidosis gyanúja miatt, megfelelő előkészítést követően (a vizsgálatot megelőző 72 órában speciális ketogén diéta, 12 órás éjszakai éhezéssel) (9) FDG PET-CT-vizsgálat készült, amely során kardiális sarcoidosis aktív manifesztációjára utaló FDG-felvétel a myocardium területén nem ábrázolódtott (3. ábra).

Genetikai vizsgálat a Desmoglein 2 gén patogén mutációját igazolta (DSG2 p.Tyr207Ter c.621\_626del), amely az ACM patogenezisében ismert dezmoszomális fehérje károsodását eredményezi, így kétkamrás érintettségű ACM diagnózisát állítottuk fel. A genetikai vizsgálat során két további ismeretlen klinikai relevan-



2. ÁBRA. 3 üregű (A) és rövidtengelyi (B) mozgó felvételek végdiasztolés fázisban: egyenetlen bal kamrai falvastagság (nyíl), tág jobb kamra (\*). 3-üregű (C) és rövidtengelyi (D) késői kontraszthalmozásos felvételek: kiterjedt noniszkémiás kontraszthalmozás (nyíl)





**3. ÁBRA.** FDG-PET/CT-vizsgálat (A: maximum intenzitás projekció PET; B: transaxiális fuzionált PET és CT; C: transaxiális PET). A myocardium területén érdemi FDG-felvétel nem látható (nyíl), amely a megfelelő diétás előkészítés mellett az aktív gyulladásos folyamat hiányát jelzi. N.b.: a szívüregekben fiziológiás vérpool-halmozás ábrázolódik (\*)

ciájú variánst azonosítottunk (*LAMA4* és *KCNH2* géneken), amelyek kóroki szerepe a fenotípus és a klinikai tünetek alapján nem merült fel.

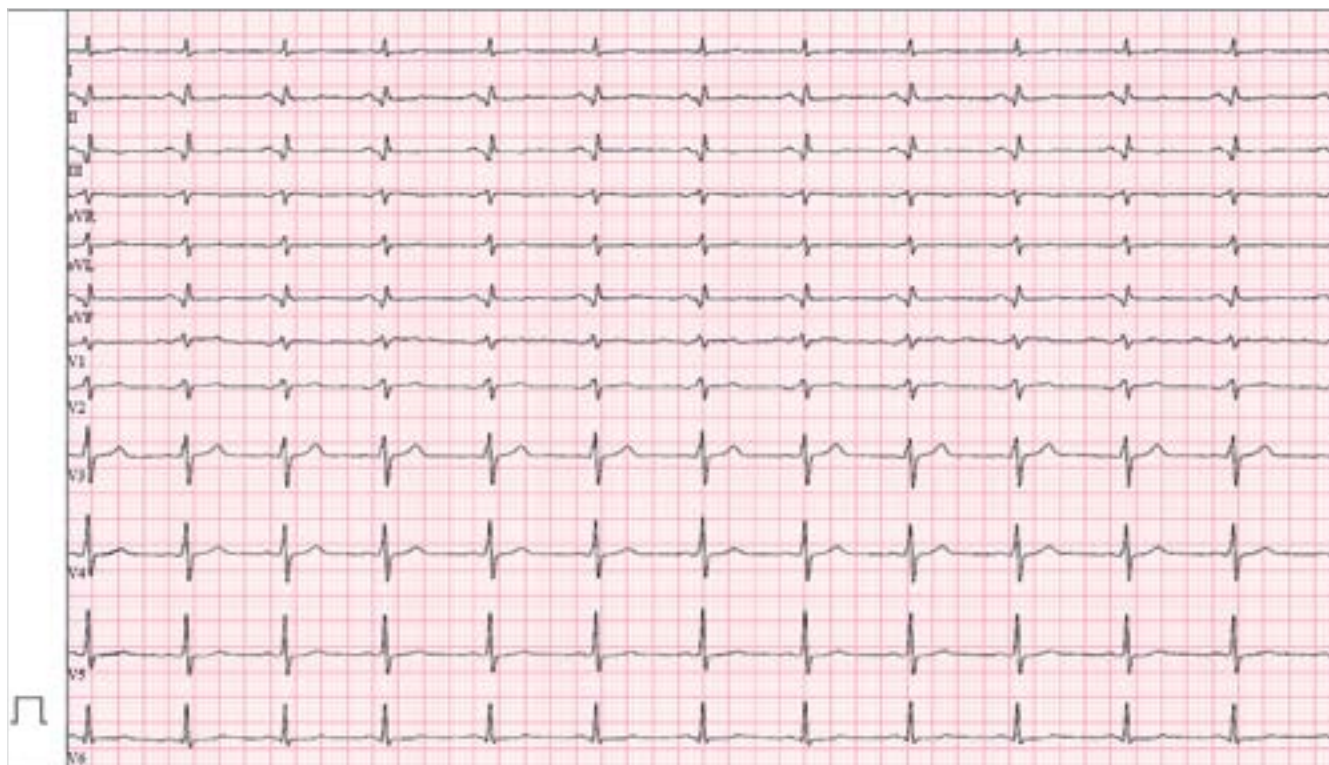
A beteg szívelégtelenség gyógyszeres kezelését kapja. Mivel kamrai ritmuszavar nem fordult elő, ICD-implantáció nem történt.

## Második eset

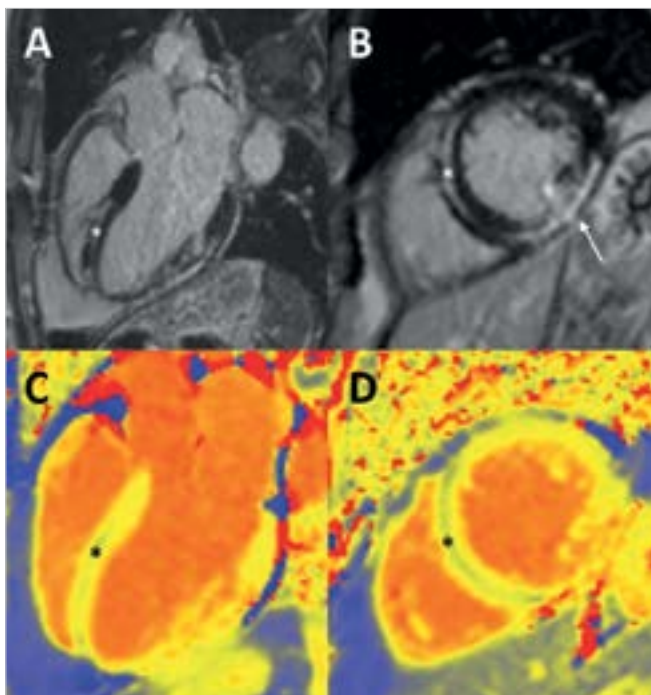
Az 56 éves férfi beteg vizsgálása nyugalomban bekövetkezett eszméletvesztést követően kezdődött. Anamnézisében belszervi megbetegedés nem ismert. A 12 elvezetéses EKG-n inferior elvezetésekben Q-hullám látható (4. ábra), a szívultrahang-vizsgálat érdemi eltérést nem írt le, koronarográfia során ép koszorúerek igazolódtak. Neurológiai vizsgálat alapján az eszméletvesztés hátterében neurológiai ok nem volt valószínűsíthető. Telemetriás monitorozással nem tartós kamrai tachycardiát észleltek, elektrofiziológiai vizsgálat során kamrai tachycardiát lehetett kiváltani.

Szív-MR-vizsgálat során enyhén csökkent bal kamrai ejekciós frakció (LVEF: 47%), enyhén emelkedett bal kamrai volumenek (LVEDVi 110 ml/m<sup>2</sup>) igazolódtak normál jobb kamrai paraméterek mellett. Jobb kamrai falmozgászavar nem ábrázolódott. A bal kamra inferior fala nagyrészt elvékonyodott és akinetikus, ezen a területen döntően szubepi-midmiokardiális, helyenként transmurális kontrasztanyag-halmozás ábrázolódott, illetve emelkedett natív T1-mapping értékeket (1180 ms) lehetett mérni. A septumban midmiokardiális kontraszthalmozás volt azonosítható, amely a T1 súlyozott és zsírelnyomások felvételek, illetve az alacsony T1-mapping érték (820 ms) alapján zsíros átépülésnek felel meg (5. ábra). Az atípusos MR-kép alapján felmerült bal kamrai ACM, továbbá atípusos myocarditis, sarcoidosis diagnózisa.

A genetikai vizsgálat a Desmoplakin gén patogén mutációját igazolta (*DSP* p.Glu1265Ter c.3793G>T), amely



**4. ÁBRA.** 12 elvezetéses EKG (25 mm/s, 5 mm/mV): II-, III-, aVF-elvezetésekben patológiás Q-hullám



**5. ÁBRA.** 3 üregű (A) és rövidtengelyi (B) késői kontraszt-halmozásos felvételek: Inferior szegmentumokban szubepi-midmiokardiális, helyenként transzmurális heg (nyíl), midmiokardiális kontraszthalmozás a septumban (\*). 3 üregű (C) és rövidtengelyi (D) natív T1-mapping felvételek: a septumban midmiokardiálisan zsíros átépülésre utaló alacsony T1-mapping értékek

alátámasztotta a bal kamrai dominanciájú ACM diagnózisát. A genetikai vizsgálat során két további ismeretlen klinikai relevanciájú variánst azonosítottunk (*LDLR* és *FKTN* génekben), amelyek kóroki szerepe a fenotípus és a klinikai tünetek alapján nem merült fel. A beteg szekunder prevenció céljára ICD-implantációt kapott.

## Megbeszélés

Az ACM diagnózisának felállítása sok esetben kihívások elé állítja a klinikust. Különösen igaz ez a két kamrát, illetve a dominánsan bal kamrát érintő formák esetén, valamint ha a betegség nem ritmuszavar, hanem szívelégtelenség tüneteivel jelentkezik. Felismerve a Task Force kritériumrendszer hiányosságait, Corrado és munkatársai új kritériumrendszert alkottak az ACM diagnosztikájához, ez az úgynevezett Padua-kritériumok (10). Ennek a kritériumrendszernek az újdonsága, hogy hangsúlyozza a kontrasztanyag szívmr, valamint a genetikai vizsgálat jelentőségét, továbbá ismerteti a bal kamrai ACM EKG jellegzetességeit. Javaslatuk alapján bal kamrai ACM diagnózisa állítható fel, ha szívmr-vizsgálat során szubepikardiális vagy midmiokardiális kontraszthalmozás azonosítható típusosan az inferolateralis szegmentumokban és/vagy a

septumban, és a genetikai vizsgálat alátámasztja az ACM diagnózisát. A bal kamrai ACM EKG-kritériumai között említik a  $V_4$ - $V_6$ -elvezetésekben megjelenő negatív T-hullámot, a low voltage-ot és a jobb Tawara-szár-blokk morfológiájú kamrai ritmuszavarokat.

A két ismertett esetben a diagnózis felállítása a Padua-kritériumoknak megfelelően a szívmr-vizsgálattal igazolt kiterjedt noniszkémiás kontraszthalmozások és falmozgászavarok segítségével, valamint genetikai vizsgálattal igazolt dezmoszomális fehérjék patogén mutációja alapján történt.

## Következtetés

ACM diagnózisa leggyakrabban életet veszélyeztető ritmuszavarok, illetve kóros jobb kamrai paraméterek esetén merül fel. Azonban a betegség kétkamrás, illetve bal kamrai dominanciájú formája esetén, illetve amikor döntően szívelégtelenség tüneteit okozza a betegség, a hagyományos Task Force kritériumok sokszor nem segítik kellőképp a diagnózist. Ezekben az esetekben kiemelt szerepe lehet a szívmr és a genetikai vizsgálatnak.

## Támogatók, köszönetnyilvánítás

Innovációs és Technológiai Minisztérium Tématerületi Kiválósági Programja (2020-4.1.1.-TKP2020, TKP2021-NKTA-46, TKP2021-EGA-24, TKP2021-NVA-15), NVKP\_16-1-2016-0017 és K20-135076 számú projekt a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, az Európai Unió H2020-739593 programja, valamint az Elixir Hungary hálózat.

## Irodalom

1. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Hear Rhythm* 2019 Nov 1; 16(11): e301–72. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.05.007>
2. Marcus FI, Zareba W, Calkins H, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: Results from the North American Multidisciplinary Study. *Hear Rhythm* 2009 Jul; 6(7): 984–92.
3. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Jarcho JA, editor. *N Engl J Med* [Internet] 2017 Jan 5; 376(1): 61–72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1509267>
4. Bosman LP, te Riele ASJM. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A focused update on diagnosis and risk stratification. *Heart BMJ Publishing Group*; 2021. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319113>
5. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010; 121(13): 1533–41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827>
6. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart BMJ Publishing Group*; 2021. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316944>
7. Gasperetti A, Rossi VA, Chiodini A, et al. Differentiating hereditary arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from cardiac sarcoidosis fulfilling 2010 ARVC Task Force Criteria. *Hear Rhythm* 2021 Feb 1; 18(2): 231–8. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.09.015>
8. Philips B, Madhavan S, James CA, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy and cardiac sarcoidosis distinguishing features when the diagnosis is unclear. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2014; 7(2): 230–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000932>
9. Ozutemiz C, Koksel Y, Froelich JW, et al. Comparison of the effect of three different dietary modifications on myocardial suppression in  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT evaluation of patients for suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med* 2021 Mar; 62(12): 1759–67. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.261981>
10. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol* [Internet] 2020; 319: 106–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005>