

Arytmogen högerkammarkardiomyopati

– en lömsk sjukdom



Av Rozh Kader,
medicine studerande,
Medical University of Gdańsk



Gustav Mattsson,
AT-läkare,
Gävle sjukhus,
Centrum för forskning
och utveckling,
Uppsala universitet
Region Gävleborg



Jonathan Al-Saadi,
medicine studerande,
Karolinska institutet

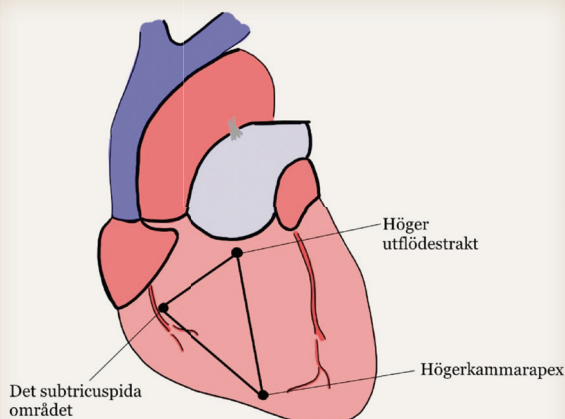


Peter Magnusson,
överläkare, VO Kardiologi,
Region Gävleborg,
doktorand, Centrum för forskning
och utveckling, Uppsala universitet,
Region Gävleborg och Institutionen
för medicin, Karolinska institutet

Arytmogen högerkammarkardiomyopati (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC) är en ärftlig och ofta progressiv hjärtsjukdom, där framför allt höger kammare påverkas, men även vänster kammare kan drabbas.^{1,2}

Sjukdomen kännetecknas av progressiv förlust av kardiomyocyter med inlagring av fibros och fettvävnad. Detta predisponerar för livshotande kammararytmier med plötslig död.^{3,4} Med en estimerad prevalens på 1:2000 till 1:5000 fortsätter ARVC att vara en underdiagnostiserad orsak till plötslig död hos yngre.^{5,6}

Figur 1



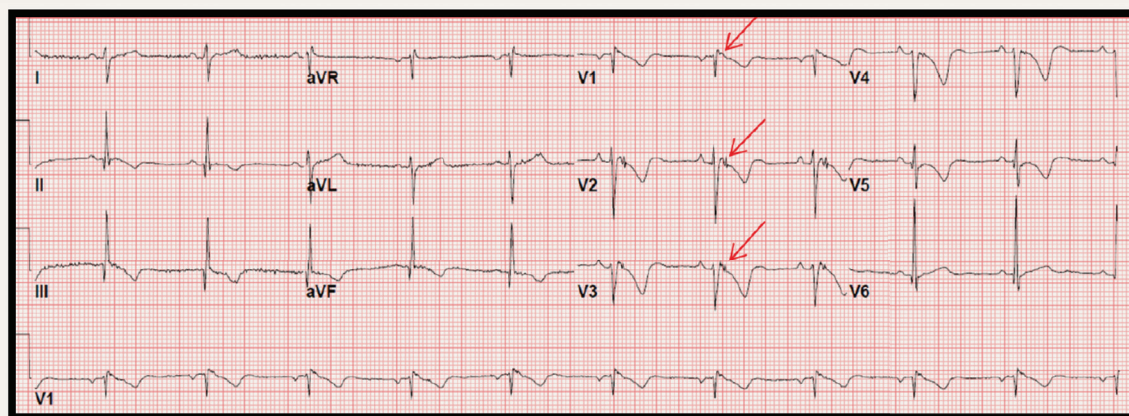
Schematisk representation av hjärtat med det område som framför allt drabbas vid ARVC (dysplastitriangeln) utmarkerat. Området avgränsas av det subtrikuspida området, höger utflödestrakt och högerkamarapex.

Patofysiologi och patogenes

De strukturella förändringarna vid ARVC leder till progressiv högerkammarkardilatation och dysfunktion. Högerkamaraneurysmer lokaliserade i den så kallade dysplastitriangeln är patognomona för ARVC (figur 1).⁷

Mutationer i gener som kodar för desmosomer, vars normala funktion är cell-celladhesion, spelar en betydande roll i patogenesen av ARVC. En mutation i dessa proteiner kan, när hjärtmuskeln utsätts för mekanisk stress, leda till förlust av den vitala cell-celladhesionen och därmed orsaka celldöd. När kardiomyocyterna dör sker initialt en inflammation som del i reparationsprocessen, men till slut leder detta till att ärrvävnad bestående av fett och bindväv bildas.^{8,9} I förhållande till deras proportioner belastas höger kammare mer än vänster kammare vid fysisk ansträngning, något som kan förklara progressionen

Figur 2



EKG som visar T-vågsinversioner i V1–V5 samt epsilonvågor (röda pilar) hos patient med ARVC.²⁶

av ARVC hos idrottare samt att det företrädesvis är höger kammare som drabbas.¹⁰

Troligen uppstår kammararytmier genom att fett och bindväv saktar ned den intraventrikulära konduktionen och därmed agerar som substrat för återkopplingsarytmi (reentry). Detta liknar den mekanism som kan orsaka arytmier efter hjärtinfarkt eller andra tillstånd med ärrbildning i hjärtat.¹¹ Kammararytmi vid ARVC skulle även kunna bero på mekanismer som sker på molekylär och cellulär nivå, där en desmosomal mutation rubbar den normala regleringen av adhesion, excitabilitet och elektrisk koppling av kardiomyocyter. Detta kan i sin tur minska amplitud och förändra övrig kinetik avseende natriuminflödet i kardiomyocyter.^{12,13}

Genetik

Före upptäckten av de första sjukdomsorsakande mutationerna ansågs ARVC bero på ett medfött fel i utvecklingen av höger kammare.¹⁴ Men år 2000 publicerade McKoy och medarbetare en artikel som skulle förändra synen på ARVC.¹⁵ Den första sjukdomsorsakande genen (som kodar för plakoglobin, ett celladhesionsprotein) hade identifierats hos patienter på Naxos. Naxosjukan är ett kardiokutant syndrom med autosomal recessiv nedärvning som påverkar hjärta (ARVC), hud (palmoplantar keratos) och hår (ullhår).¹⁵ Sedan dess har man hittat ytterligare mutationer i gener som bland annat kodar för desmosomer som orsakar den vanligare, men autosomalt dominanta, formen av ARVC. Andra,

icke-desmosomala, mutationer har beskrivits, vilket bidrar till sjukdomens komplexitet.

Symtomatologi

Diagnosen ARVC är ofta svår och komplicerad att ställa och kräver särskild klinisk uppmärksamhet. Detta beror dels på att patienterna kan vara asymtomatiska, dels på att debutsymtomen varierar. De flesta med ARVC blir symtomatiska i åldrarna 10–50 år, men medelåldern vid diagnos är 30 år.^{13,16} Innan den första manifestationen uppkommer föregås ARVC av en subklinisk fas där det finns minimala eller inga strukturella avvikelser i kammarväggen. Symtomen vid ARVC är ospecifika och kan inkludera yrsel, hjärtklappning, svimning, atypisk bröstsmärta, andnöd och högerkammarsvikt. Den vanligaste kliniska manifestationen inkluderar hjärtklappning eller ansträngningsutlöst svimning i ungdomsåren med T-vågsinversioner i bröstavledningarna V1–V4 på EKG, kammararytmier med utseende som vid vänstersidigt skänkelblock och strukturella avvikelser i högerkammare.¹⁷

Dessvärre kan ARVC debutera som plötslig hjärtdöd sekundärt till ventrikeltakykardi (VT) eller ventrikelflimmer (VF).¹⁸ Den vanligaste arytmien vid ARVC är ihållande eller icke-ihållande monomorfisk VT med ursprung i höger kammare, vilket ses på EKG som VT med utseende som vid vänstersidigt skänkelblock.¹⁹ Enligt flera studier är arytmogen högerkammarmarkardiomyopati mer elakartad hos män än hos kvinnor, vilket möjligen kan förklaras av skillnader avseende



könshormoner och intensitet/omfattning av fysisk ansträngning.^{20–22}

Vid den klassiska formen av ARVC är högerkammaren påverkad med eventuellt vänsterkammarengagemang vid avancerad sjukdom. Men vänsterkamarfenotyper, så kallad left dominant arrhythmogenic cardiomyopathy (LDAC), har beskrivits samt biventrikulära fenotyper med involvering av båda kamrarna.²³ Detta har lett till att vissa använder termen arytmodig kardiomyopati, vilken tydligt inkluderar alla former av ARVC. Kliniska tecken på vänsterkamarvarianter inkluderar T-vågsinversioner i inferolaterala avledningar, VT med utseende som vid höger grenblock, vänsterkammdilatation samt dysfunktion och sen uppladdning av gadoliniumkontrast i vänsterkamarväggen med subepikardiell eller midmyokardiell distribution.

Diagnos

År 1994 samlades en grupp internationella forskare för att standardisera diagnoskriterierna för ARVC.

Dessa reviderades sedermera 2010 (tabell 1). Då lades bland annat kvantitativa mätvärden till för förbättrad specificitet och genanalyser i syfte att förbättra sensitivitet med tidig detektion av asymtomatiska släktingar till indexpatienter.³ Kriterierna inkluderar:

- global eller regional myokarddysfunktion eller strukturella förändringar
- specifika vävnadsförändringar i kammarväggen
- patologisk repolarisation
- patologisk depolarisation/konduktion
- arytmier
- släktutredning.

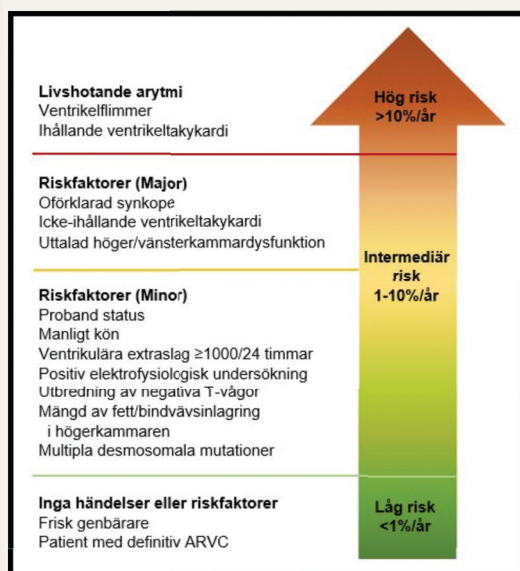
Trots detta är diagnosen ofta svår att fastställa på grund av ospecifika EKG-fynd, problem med tolkning av högerkamarstruktur, svårtolkade genanalyser samt flera andra orsaker till högerkamararytmi.¹⁷ Det finns inget enskilt test som kan bekräfta eller utesluta diagnosen ARVC. Då samtliga sjukdomsorsakande gener ännu inte har påträffats utesluter inte negativ genotyp ARVC. Om en sjukdomsförklarande gen påträffas kan den användas för kaskadscreening. I den initiala utredningen ingår noggrann anamnes (inklusive hereditet), EKG (12-avlednings-EKG, ambulatoriskt EKG och medelvärdesbildat EKG [SAEKG]) samt ekokardiografi och magnetresonanstomografi av hjärtat hos alla patienter där misstanke om ARVC finns.¹⁷

Flera av de patienter som visar tecken på ARVC på magnetresonanstomografi uppfyller inte kriterierna vid ekokardiografisk undersökning, då ekokardiografi inte alltid kan upptäcka mer subtila strukturella förändringar.²⁴ Med tanke på att sjukdomen potentiellt är livshotande och att plötslig hjärtdöd i värsta fall kan vara den första manifestationen bör undersökning med magnetresonanstomografi utföras friskostigt.

Riskvärdering och behandling

Den kliniska handläggningen av patienter med ARVC utgörs av prevention avseende plötslig hjärtdöd och komplikationer av hjärtsvikt genom att: minimera progression av höger- och vänstersvikt samt biventrikulär svikt, förbättra hälsorelaterad livskvalitet genom symtomlindring, undvika chocker från implanterbar kardiell defibrillator (ICD) samt förbättra hjärtfunktion genom optimering av behandling.¹⁸

Figur 3



Prognostisk riskvärdering av patienter med ARVC med hänsyn till kliniska manifestationer. Riskgrupperna definierade här hänvisar till risken för allvarlig arytmihändelse (till exempel plötslig hjärtdöd och/eller hjärtstopp sekundärt till ventrikelflimmer och ihållande ventrikeltakykardi).¹⁷

Tabell 1

Global eller regional dysfunktion och strukturella förändringar	
MAJOR	<u>2D-ekokardiografi</u> •Regional högerkammarakinesi, -dyskinesi eller -aneurysm och en av följande (slutdiastoliskt): - PLAX RVOT ≥ 32 mm (≥ 19 mm/m² vid korrigering för kroppsytta) - PSAX RVOT ≥ 36 mm (≥ 21 mm/m² vid korrigering för kroppsytta) - fractional area change ≤ 33 procent. <u>Magnetresonanstomografi</u> •Regional högerkammarakinesi, -dyskinesi eller -dyssynkroni och en av följande: - Kvot mellan slutdiastolisk högerkammavolym och kroppsytta ≥ 110 ml/m² (män) eller ≥ 100 ml/m² (kvinnor) - eller högerkammarejektionsfraktion ≤ 40 procent. Högerkammurangiografi •Regional högerkammarakinesi, -dyskinesi eller -aneurysm.
MINOR	<u>2D-ekokardiografi</u> •Regional högerkammarakinesi eller -dyskinesi och ett av följande (slutdiastoliskt): - PLAX RVOT ≥ 29 till < 32 mm (≥ 16 till < 19 mm/m² vid korrigering för kroppsytta), - PSAX RVOT ≥ 32 till < 36 mm (≥ 18 till < 21 mm/m² vid korrigering för kroppsytta) - fractional area change > 33 till ≤ 40 procent. <u>Magnetresonanstomografi</u> •Regional högerkammarakinesi, -dyskinesi eller -dyssynkroni och en av följande: - kvot mellan slutdiastolisk högerkammavolym och kroppsytta ≥ 100 men < 110 ml/m² (män) eller ≥ 90 men < 100 ml/m² (kvinnor) - högerkammarejektionsfraktion > 40 till ≤ 45 procent.
Specifika vävnadsförändringar i kammarväggen	
MAJOR	•Residuala myocyter < 60 procent mätt med morfometrisk analys (eller < 50 procent om estimerat), med bindvävsutbyte av myokardiet i högerkammarens fria vägg i ≥ 1 prov, oavsett fettvävnadsutbyte på endomyokardiell biopsi.
MINOR	•Residuala myocyter 60–70 procent mätt med morfometrisk analys (eller 50–65 procent om estimerat), med bindvävsutbyte av myokardiet i högerkammarens fria vägg i ≥ 1 prov, oavsett fettvävnadsutbyte på endomyokardiell biopsi.
Patologisk repolarisation	
MAJOR	•Inverterade T-vågor i höger bröstavledningar (V₁, V₂ och V₃) eller i ytterligare bröstavledningar vid ålder > 14 år (i avsaknad av komplett högergrenblock med QRS ≥ 120 ms). •Inverterade T-vågor i avledningar V₁ och V₂ vid ålder > 14 år (i avsaknad av komplett högergrenblock) eller i V₄, V₅ eller V₆.
MINOR	•Inverterade T-vågor i V ₁ , V ₂ , V ₃ och V ₄ vid ålder > 14 år i närvaro av komplett högergrenblock.
Patologisk depolarisation/konduktion	
MAJOR	•Epsilonvåg (reproducerbar låg amplitudssignal mellan slutet av QRS-komplexet och början av T-vågen) i högersidiga bröstavledningar (V ₁ –V ₃).
MINOR	•Sena potentialer på SAEKG i ≥ 1 av följande 3 parametrar i avsaknad av QRS-duration ≥ 110 ms på standard-EKG: - Duration av filtrerat-QRS (fQRS) ≥ 114 ms - Duration av terminala QRS < 40 μV (duration av låg amplitudssignal) ≥ 38 ms - Kvadratisk medelvärde av spänningen för terminala QRS (sista 40 ms) ≤ 20 μV •Terminal aktiveringsduration av QRS ≥ 55 ms (mätt från nadir av S-vågen till slutet av QRS-komplexet, inklusive R' i V₁, V₂ eller V₃ i avsaknad av komplett höger grenblock.
Arytmier	
MAJOR	•Icke-ihållande ventrikeltakykardi eller ihållande ventrikeltakykardi med vänstergrenblocksmorfologi och uppåtriktad elaxel (negativ eller obestämd QRS i avledningar II, III och aVF samt positiv QRS i aVL).
MINOR	•Icke-ihållande ventrikeltakykardi eller ihållande ventrikeltakykardi av RVOT-konfiguration, vänstergrenblocksmorfologi med okänd eller nedåtriktad elaxel (positiv QRS i avledningar II, III och aVF samt negativ QRS i aVL). •Ventrikulära extraslag $> 500/24$ h med ambulatorisk EKG-registrering.
Släktutredning	
MAJOR	•ARVC-diagnos bekräftad hos förstagradssläkting enligt nuvarande TFC (task force-kriterier). •ARVC-diagnos bekräftad med histopatologisk undersökning under obduktion eller kirurgi hos förstagradssläkting. •Identifikation av en patogen mutation som är kategoriserad som, eller troligen är, associerad med ARVC hos patienten som är under utredning.
MINOR	•Anamnes på ARVC hos förstagradssläkting, där det inte är möjligt eller praktiskt att bedöma om förstagradssläktingen uppfyller TFC. •Prematur plötslig död (< 35 år) på grund av misstänkt ARVC hos förstagradssläkting. •ARVC bekräftad histopatologiskt eller med TFC hos andragradssläkting.

Reviderade task force-diagnoskriterier för ARVC från 2010. PLAX, parasternal long-axis view; RVOT, right ventricular outflow tract; PSAX, parasternal short-axis view; TFC, task force criteria; SAEKG, signal-averaged electrocardiography.³ **Definitiv diagnos:** 2 major- eller 1 major- och 2 minor- eller 4 minorkriterier från olika kategorier. Gränsfallsdiagnos: 1 major- och 1 minor- eller 3 minorkriterier från olika kategorier. **Möjlig diagnos:** 1 major- eller 2 minorkriterier från olika kategorier.



Betablockerare i högsta tolerabla dos är rekommenderat för symtomlindring till patienter med frekventa ventrikulära extraslag och icke-ihållande VT. Vid ihållande återkommande VT kan amiodaron bli nödvändigt, framför allt då multipla foci påträffas och i väntan på elektrofysiologisk ablation. I enstaka fall kan programmerad elektrofysiologisk stimulering bedömas vara av värde för beslut om ICD. Riskstratifiering avseende plötslig död sammanfattas i figur 3. Beslut om ICD sker i enlighet med gällande riktlinjer.²⁵ Eftersom ARVC ofta har lång förväntad överlevnad bör subkutan ICD övervägas.²⁵ I de fall systolisk kammardysfunktion ses påbörjas sedvanlig hjärtsviktsbehandling; dock är kunskapsläget vid renodlad högerkammarpåverkan alltjämt bristfälligt.²³

Utövande av tävlingsidrotter anses olämpligt,^{18,25} men lättare fysisk aktivitet får anses lämpligt mot bakgrund av den allmänna hälsobefrämjande effekten. En i övrigt hälsosam livsstil är förstas tillrådligt för att undvika komplicerande samsjuklighet. Mortaliteten varierar mellan 0,08 och 3,6 procent per år.¹⁸ ■

SLUTSATS

- ARVC är en genetisk sjukdom med autosomt dominant nedärvning hos de flesta, men karakteristiska kardiokutana autosomt recessiva former finns.
- Patogenesen är relaterad till muterade desmosomer som vid mekanisk stress leder till celledöd följt av inlagring av bindväv och fettvävnad i kammarväggen.
- ARVC har en ospecifik symtomatologi och kan inkludera yrsel, hjärtklappning, svimning, atypisk bröstsmärta, andnöd, kammararytmier, hjärtsvikt och plötslig hjärtdöd.
- Utredningen inkluderar 12-avlednings-EKG, medelvärdesbildat EKG (SAEKG), ambulatoriskt EKG, ekokardiografi och magnetresonanstomografi. Diagnos ställs genom en sammanvägd bedömning med hjälp av task force-kriterierna.
- Behandlingen syftar till symtomlindring samt till att förhindra plötslig hjärtdöd, lindra symptom och progression genom livsstilsförändringar, mediciner, elektrofysiologisk ablation och ICD.

Referenser

1. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129-133.
2. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad S, Hughes S, Merrifield R, Ward D, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2175-2187.
3. Marcus F, McKenna W, Sherill D, Basso C, Bauce B, Bluemke D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010;31:806-814.
4. Basso C, Corrado D, Marcus F, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009;373:1289-1300.
5. Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* 2006;113:1634-1637.
6. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus J, Dhutia H, Steriotis A, Tome M, et al. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2108-2115.
7. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 1996;94:983-991.
8. Que D, Yang P, Song X, Liu L. Traditional vs. genetic pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2015;17:1770-1776.
9. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:927-935.
10. La Gerche A, Heidbüchel H, Burns A, Mooney D, Taylor A, Pfluger H, et al. Disproportionate Exercise Load and Remodeling of the Athlete's Right Ventricle. *Med Sci Sport Exerc* 2011;43:974-981.
11. Fontaine G, Frank R, Tonet J, Guiraudon G, Cabrol C, Chomette G, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a clinical model for the study of chronic ventricular tachycardia. *Jpn Circ J* 1984;48:515-538.
12. Sato P, Musa H, Coombs W, Guerrero-Serna G, Patiño G, Taffet S, et al. Loss of Plakophilin-2 Expression Leads to Decreased Sodium Current and Slower Conduction Velocity in Cultured Cardiac Myocytes. *Circ Res* 2009;105:523-526.
13. Delmar M, McKenna WJ. The cardiac desmosome and arrhythmogenic cardiomyopathies: from gene to disease. *Circ Res* 2010;107:700-714.
14. Marcus F, Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau J, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. *Circulation* 1982;65:384-398.
15. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;355:2119-2124.
16. Antoniadou L, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Syrris P, Asimaki A, Panagiotakos D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos disease) in families from Greece and Cyprus: genotype-phenotype relations, diagnostic features and prognosis. *Eur Heart J* 2006;27:2208-2216.
17. Corrado D, Link M, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2017;376:61-72.
18. Corrado D, Wichter T, Link M, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation* 2015;132:441-453.
19. Dalal D, Nasir K, Bomma C, Prakasa K, Tandri H, Piccini J, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a United States experience. *Circulation* 2005;112:3823-3832.
20. Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, Zorzi A, Pilichou K, Mazzotti E, et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013;6:533-542.
21. Bhonsale A, Groeneweg J, James C, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed J, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J* 2015;36:847-855.
22. James C, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell S, Tandri H, et al. Exercise Increases Age-Related Penetrance and Arrhythmic Risk in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy-Associated Desmosomal Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1290-1297.
23. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129-2200.
24. Borgquist R, Haugaa K, Gilljam T, Bundgaard H, Hansen J, Eschen O, et al. The diagnostic performance of imaging methods in ARVC using the 2010 Task Force criteria. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1219-1225.
25. Priori S, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015;36:2793-2867.
26. Al-Ghamdi B. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Cardiomyopathies* Kaan Kirali. Intech Open, 2017.