Laboratorinė medicina.
2018, t. 20, Nr. 3(79), p. 203–212.

Aritmogeninės dešiniojo skilvelio kardiomiopatijos / displazijos klinikinis atvejis ir literatūros analizė

Dovilė Gabartaitė[1]
Jūratė Barysienė[1, 2]
Dovilė Jančauskaitė[1]
Violeta Mikštienė[3]
Sigita Aidietienė[1, 2]
Germanas Marinskis[1, 2]
Audrius Aidietis[1, 2]

[1]*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: dovile.gabartaite@gmail.com

[2]*Vilniaus universiteto Kardiologijos ir angiologijos centro Širdies ir kraujagyslių ligų klinika*
Clinic of Cardiac and Vascular diseases, Center of Cardiology and Angiology, Vilnius University

[3]*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Medicininės genetikos centras*
Department of Human and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Vilnius University

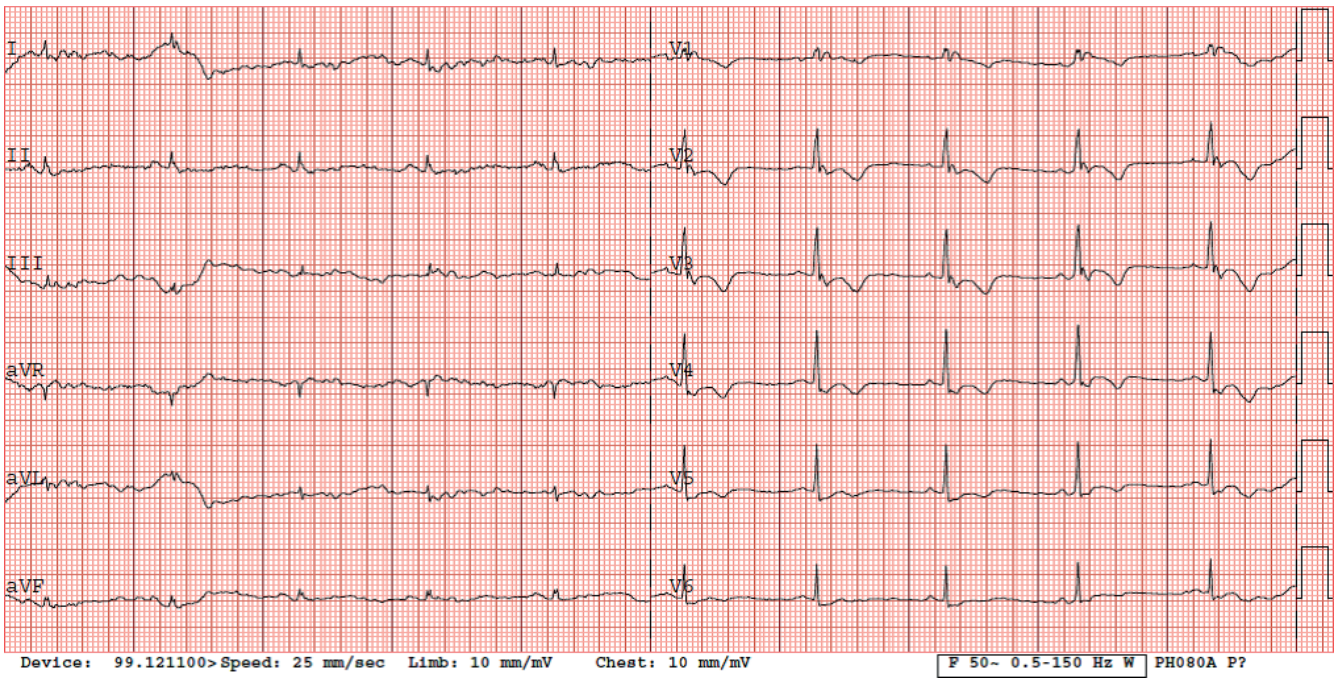
Santrauka

Aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija/displazija (ADSK/D) – tai lėtinė, progresuojanti, paveldima širdies raumens liga, kuriai būdinga fibrozinė-riebalinė dešiniojo skilvelio raumens degeneracija ir funkcijos sutrikimas. Pirmieji simptomai, kuriais pasireiškia ADSK/D, yra širdies permušimai, krūvio išprovokuotos sinkopės, dusulys, krūtinės skausmas, o net 10 % pirmuoju klinikiniu pasireiškimu būna staigi širdinė mirtis fizinio krūvio metu, sportuojant ar tuoj po fizinio krūvio. Tai viena dažniausių jaunų sportininkų staigios širdinės mirties priežasčių, nustatoma apie 22 % atvejų. Liga paveldima autosominiu dominantiniu būdu. Dažniausiai aprašomi penki pagrindiniai ligą sukeliantys desmosominių baltymų genų patogeniniai variantai: plakofilino 2, plakoglobino, desmoplakino, desmogleino ir desmokolino 2. ADSK/D diagnozuojama remiantis paveldimumo anamneze, neinvazinių ir invazinių tyrimų rezultatais pagal *Task Force* 2010 metų kriterijus. Liga gydoma beta-adrenoreceptorių blokatoriais, antiaritminiais vaistais bei vaistais širdies nepakankamumui gydyti. Esant neefektyviam medikamentiniam gydymui, taikoma kateterinė abliacija. Pagrindinė staigios širdinės mirties prevencija – implantuojamasis kardioverteris defibriliatorius, kurio implantavimo indikacijos priklauso nuo rizikos patirti skilvelinę aritmiją grupės, kuriai pacientas priklauso. Ankstyva sergančių asmenų diagnostika, tinkamos prevencijos ir gydymo priemonės leidžia užkirsti kelią staigiai širdinei mirčiai. Vis dar trūksta perspektyviųjų klinikinių studijų ir registrų, kurie įtrauktų didelį sergančių pacientų skaičių, ilgą būklės stebėjimo laikotarpį, todėl negalima suformuluoti įrodymais grįstų ADSK/D sergančių asmenų priežiūros rekomendacijų. Šiame darbe aprašomas klinikinis atvejis, kuris apžvelgiamas pagal naujausioje literatūroje pateikiamus diagnostikos kriterijus, gydymo ir prevencijos gaires.

Reikšminiai žodžiai: aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija, skilvelinė aritmija, desmosominių genų mutacijos.

ĮVADAS

Aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija/displazija (ADSK/D) – tai lėtinė, progresuojanti, paveldima širdies raumens liga, kuriai būdinga fibrozinė-riebalinė dešiniojo, neretai ir kairiojo skilvelio raumens degeneracija ir funkcijos sutrikimas. Makroskopiškai ADSK/D pasireiškia lokalia ar viso dešiniojo skilvelio dilatacija bei miokardo išplonėjimu dilatacijos vietose. Ligos pavadinimą 1982 metais pasiūlė profesorius Franc I. Marcus [1], pirmą kartą aprašęs 24 pacientus, kuriems buvo skilvelinės tachikardijos priepuolių ir dešiniojo skilvelio struktūrinių pakitimų. Aritmogeninė



1 pav. **Paciento 2013 m. EKG: visiška dešiniosios Hiso pluošto kojytės blokada, T bangos inversija V1-V5**
Fig. 1. **ECG (2013) – inverted T waves in the right precordial leads (V1-V5) and the present of complete right bundle-branch block**

dešiniojo skilvelio displazija (vėliau buvo pervadinta aritmogenine dešiniojo skilvelio kardiomiopatija) atskira liga pripažinta 1994 metais, kai buvo suformuluoti ir paskelbti *Task Force* ligos diagnostikos kriterijai [2]. Sergantiems asmenims gresia krūvio išprovokuotos sinkopės dėl skilvelinės aritmijos, progresuojantis širdies nepakankamumas bei staigi širdinė mirtis (SŠM). ADSK/D priskiriama retų ligų grupei, tačiau tai yra viena dažniausių jaunų sportininkų staigios mirties priežasčių [3]. Vyrai serga 3 kartus dažniau negu moterys, o vidutinis amžius, kai nustatoma diagnozė, yra 2–4-asis gyvenimo dešimtmečiai [1]. Ankstyva ligos diagnostika, tinkamos prevencijos ir gydymo priemonės leidžia užkirsti kelią SŠM.

DARBO TIKSLAS

Aptarti aritmogeninės dešiniojo skilvelio kardiomiopatijos/displazijos klinikinį atvejį, ligos patogenezę, diagnostiką, gydymo ir prevencijos principus pagal literatūros analizę.

KLINIKINIS ATVEJIS

65 metų vyras namuose pajuto dažną širdies plakimą ir didelį bendrą silpnumą. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Priėmimo ir skubios pagalbos skyriuje (VUL SK PSPS) užrašius elektrokardiogramą (EKG), buvo registruota monomorfinė plačių QRS kompleksų skilvelinė tachikardija (SkT), širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) 202 k./min., matoma kairiosios Hiso pluošto kojytės blokados morfologija. Pacientui buvo pradėtas gydymas amiodarono infuzija (250 ml Sol. NaCl 0,9 % + Sol. Amiodaroni 300 mg i/v), tačiau blogėjant hemodinamikos rodikliams sinusinis ritmas sugrąžintas taikant elektrinę sinchronizuotą kardioversiją 150 J impulsu. Sugrąžinus sinusinį ritmą pacientas nusiųstas tolesnio detalaus ambulatorinio kardiologinio ištyrimo ir gydymo. Iš anamnezės žinoma, jog 2013 metais pacientui buvo krūtinės skausmo ir dusulio epizodas, dėl kurio pacientas jau tirtas kardiologo. Buvo atlikta EKG, lipidograma ir veloergometrija. EKG registruota visiška dešinės Hiso pluošto kojytės blokada su T bangos inversija V1-V5 derivacijose (1 pav.). Paciento žodžiais, EKG pakitimai buvo nustatyti ir ankstesnių profilaktinių patikrinimų metu. Lipidograma parodė šiek tiek padidėjusias bendrojo cholesterolio (5,86 mmol/l) ir MTL cholesterolio (3,39 mmol/l) koncentracijas, o veloergometrijos tyrimu patologinių pakitimų nerasta.

Po dviejų savaičių pacientas vėl pajuto dažną širdies plakimą ir diskomfortą krūtinėje. VUL SK PSPS EKG vėl buvo užregistruota plačių QRS kompleksų SkT su kairiosios Hiso pluošto kojytės blokados morfologija (ŠSD 202 k./min) (2 pav.). Sedavus propofoliu, sinusinis ritmas buvo sugrąžintas elektrine kardioversija (70 J elektriniu impulsu). Detaliam ištyrimui pacientas buvo hospitalizuotas į Intervencinės kardiologijos poskyrį. Vyrui buvo atlikta koronarografija, tačiau reikšmingų vainikinių arterijų susiaurėjimų nenustatyta. Atlikus pirminį ultragarsinį širdies tyrimą rasta struktūrinių ir funkcinių širdies pokyčių: padidėjęs dešinysis skilvelis, padidėjęs dešiniojo skilvelio viršūnės trabekulėtumas ir sumažėjusi dešiniojo skilvelio sistolinė funkcija bei atsipalaidavimas. Įtarta ADSK/D. Diagnozei patikslinti buvo atliktas širdies magnetinio rezonanso tyrimas (MRT). Šis tyrimas patvirtino įtartą aritmogeninės dešiniojo skilvelio kardiomiopatijos/displazijos diagnozę – dešiniojo skilvelio (DS) dilataciją ir smarkiai sumažėjusią sistolinę funkciją (DS išstūmimo frakcija 21 %), dešiniojo skilvelio segmentinės kontrakcijos sutrikimai su lokaliomis aneurizmomis, dešiniojo skilvelio miokardo struktūriniai pakitimai – šis vaizdas atitiko didįjį ADSK/D kriterijų pagal *Task Force* [4].

Įvertinus pagal *Task Force* 2010 metų kriterijus, pacientas turėjo vieną didįjį (MRT) bei du mažuosius (repoliarizacijos sutrikimai EKG ir skilvelinės aritmijos) kriterijus: EKG registruota visiška dešiniosios Hiso pluošto kojytės blokada su T bangos inversija V1-V5 bei SkT su kairiosios Hiso pluošto kojytės blokados morfologija. Pacientas buvo konsultuotas gydytojo genetiko, ir paaiškėjo, kad jo pusbrolis mirė staiga, būdamas 40 metų amžiaus. Pagal *Task Force* kriterijus pacientui buvo diagnozuota ADSK/D, o konsiliumo metu nutarta atlikti genetinius tyrimus molekulinei diagnozei patvirtinti.

SŠM profilaktikai pacientui buvo implantuotas kardioverteris defibri-



2 pav. **Paciento EKG 2016-02-02 – monomorfinė skilvelinė tachikardija su kairiosios Hiso pluošto kojytės blokados morfologija**
Fig. 2. **ECG (02/02/2016) – monomorphic ventricular tachycardia of right ventricular outflow configuration and left bundle-branch block morphology**

liatorius (IKD) ir paskirtas gydymas ilgiau veikiančiu metoprololiu.

2016 m. gruodžio mėnesį pacientui vėl išsivystė SkT, bet IKD iškrova neįvyko. Sinusinis ritmas buvo sugrąžintas elektrine kardioversija (150 J). Po sinusinio ritmo sugrąžinimo IKD buvo perprogramuotas.

2017-04-03 atlikus naujos kartos sekoskaitos tyrimą buvo nustatytas desmokolino 2 (*DSC2*) (NM_024422.3:c.577_624del, p.(Gly193_Ser208del), rs767081975) geno patogeninis variantas bei rianodino receptoriaus 2 (*RYR2*) (NM_001035.2:c.9018C>G, p.(Ser3006Arg)) geno neaiškios klinikinės reikšmės variantas. Šie genų variantai anksčiau literatūroje aprašyti nebuvo. Pacientui patvirtinta molekulinė ADSK/D diagnozė (didysis kriterijus pagal *Task Force* 2010).

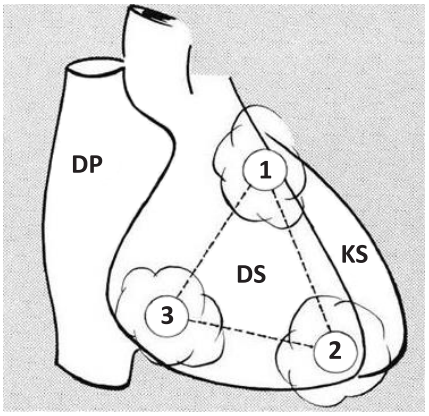
Nuo 2017 metų birželio mėn. pacientas jaučiasi gerai, o skilvelinės tachikardijos epizodų daugiau nebuvo. Tęsiamas gydymas beta-adrenoreceptorių blokatoriais.

REZULTATŲ APTARIMAS

Aritmogeninė dešiniojo skilvelio kardiomiopatija/displazija – tai lėtinė, progresuojanti, paveldima širdies raumens liga ir dažna jaunų sportininkų staigios širdinės mirties priežastis. Anksčiau ši patologija vadinta aritmogenine dešiniojo skilvelio displazija, nes buvo manoma, kad širdies raumens pakitimus sukelia vystymosi defektas. Vis dėlto miokardo pokyčiai yra retai nustatomi kūdikystėje ir dabartinės žinios leidžia šią ligą apibūdinti kaip genetiškai nulemtą, progresuojančią kardiomiopatiją. ADSK/D būdinga fibrozinė ar fibrozinė-riebalinė dešiniojo, daugeliu atveju ir kairiojo skilvelio raumens degeneracija ir funkcijos sutrikimas.

Makroskopiškai ADSK/D pasireiškia lokalia ar viso dešiniojo skilvelio dilatacija bei miokardo sienelės išplonėjimu dilatacijos vietose. Histologiškai nustatoma miokardo atrofija, atsirandanti dėl patogeninių variantų desmosominius baltymus koduojančiuose genuose, kardiomiocitų jungčių sunykimo ir jų žūties. Šis procesas ypač aktyvus fizinio krūvio metu, kai miokardo metabolizmas suintensyvėja. Kad fizinis krūvis yra veiksnys, skatinantis ADSK/D raišką ir vystymąsi, eksperimentais su pelėmis įrodė P. Kirchhofas su bendraautoriais. Heterozigotėms pelėms, turinčioms plakoglobino trūkumą, per ištvermės treniruotes išsivystė DS dilatacija, funkcijos sutrikimas ir skilveliniai ritmo sutrikimai [5].

Miokardo pažeidimą lydi uždegimas, kuris yra kaip atsakas į padarytą žalą ir kompensacinis mechanizmas pažeidimui pataisyti bei lemia širdies raumens pakeitimą fibroziniu ar fibroziniu-riebaliniu audiniu. Fibrozinis-riebalinis randas plinta nuo epikardo link endokardo ir įtraukia DS laisvąją sienelę, dėl to sienelė plonėja, plečiasi, vystosi aneurizmos. Šie pokyčiai paprastai esti DS įtekamuosiuose ir ištekamuosiuose takuose bei viršūnėje (displazijos trikampis) (3 pav.) [1].



3 pav. **Displazijos trikampis**
1 – *infundibulum/conus arteriosus*; 2 – DS viršūnė; 3 – DS apatinis diafragminis paviršius arba užpakalinė triburio vožtuvo burė; DP – dešinysis priešdis; DS – dešinysis skilvelis; KS – kairysis skilvelis. *Circulation 1982; 65(2).*
Fig. 3. **Triangle of dysplasia**
1 – infundibulum/conus arteriosus, 2 – apex of RV, 3 – the inferior or diaphragmatic aspect of the RV; DP – right atrium; DS – right ventricle; KS – left ventricle

ADSK/D diagnostika yra sudėtinga, todėl šios ligos paplitimą bendrojoje populiacijoje apskaičiuoti sunku. Liga yra reta – skirtingų šaltinių duomenimis, jos paplitimas yra nuo 1:1000 iki 1:5000 asmenų bendroje populiacijoje [3, 7].

Tai viena dažniausių jaunų sportininkų SŠM priežasčių. Remiantis Italijos Veneto regione atliktu perspektyviuoju 20 metų stebėsenos tyrimu, jaunų sportininkų ADSK/D sudarė daugiau kaip 22 % visų staigios mirties atvejų [3]. Vyrai serga 3 kartus dažniau negu moterys [7], o vidutinis amžius, kai nustatoma diagnozė, yra 2–4-asis gyvenimo dešimtmečiai [1]. ADSK/D sergantiems asmenims gresia skilvelinės aritmijos, sinkopės, progresuojantis širdies nepakankamumas bei SŠM. Skilvelinė tachikardija su kairiosios Hiso pluošto kojytės blokados morfologija ir ašies nukrypimu į viršų yra tipiška aritmija, leidžianti įtarti ADSK/D.

ADSK/D stebėsenos tyrimų bei autopsijų studijų duomenys padėjo išskirti prognozinius klinikinius požymius, kurie byloja apie galimas blogas ligos baigtis – skilvelinę aritmiją, SŠM ir širdies transplantaciją [8]. Pacientai, kuriems nustatyta SkT ar skilvelių virpėjimas, patenka į didžiausios rizikos grupę. Blogos prognozės rizikos veiksniai yra ir trumpalaikė skilvelinė tachikardija, registruojama Holterio 24 val. EKG monitoriumi, sinkopės, dešiniojo, kairiojo ar abiejų skilvelių dilatacija ir funkcijos sutrikimas, jaunas amžius diagnozės nustatymo metu, probando būklė.

Pirmieji klinikiniai simptomai, kuriais pasireiškia ADSK/D, yra širdies permušimai, krūvio išprovokuotos sinkopės, dusulys, krūtinės skausmas. Prancūzijoje *Jean Rostand* ligoninės ir *Pitié-Salpêtrière* ligoninės tretinio lygio centruose atliktas stebėsenos tyrimas: į jį įtraukta 130 ADSK/D sergančių pacientų ir buvo nustatytas klinikinių simptomų dažnumas (1 lentelė) [9]. Net 10 % pirmasis klinikinis pasireiškimas būna SŠM fizinio krūvio metu, sportuojant ar tuoj po fizinio krūvio [10]. Reguliariai sportuojantiems ir sergantiems ADSK/D pacientams SŠM rizika yra 5,4 karto didesnė nei nesportuojantiems [10]. Vis dėlto apie 40 % asmenų nejaučia jokių simptomų, o ADSK/D jiems diagnozuojama profilaktinio patikrinimo metu arba nustačius ADSK/D šeimos nariui [2]. Randami pakitimai EKG (T bangos inversija V1-4 derivacijose, skilvelinė aritmija su kairiosios Hiso pluošto kojytės blokados morfologija) ir (arba) DS pažeidimas vaizdiniuose tyrimuose. Teigiamą paveldimumo anamnezę turi apie 50 % pacientų [1], tačiau dažnai tikrojo šeiminio paplitimo nustatyti nepavyksta dėl nepakankamos genų penetracijos ir riboto fenotipinio ligos pasireiškimo.

ADSK/D sukelia genų, koduojančių desmosominius/nedesmosominius baltymus, patogeniniai variantai. Desmosomos – tai baltymų kompleksai, esantys įterptiniuose diskuose ir atsakingi už kardiomiocitų mechaninį sukibimą. Tai mechaninės ląstelių jungtys, užtikrinančios struktūrinį stabilumą (4 pav.). Širdies desmosomos reguliuoja genų, dalyvaujančių adipocitogenezėje ir apoptozėje, transkripcijos procesus, palaiko tinkamą elektrinį laidumą reguliuojant tarpų

1 lentelė. **Pacientų, sergančių ADSK/D, klinikiniai simptomai ir jų dažnis**
Table 1. **Frequency of symptoms in patients with ARVC/D**

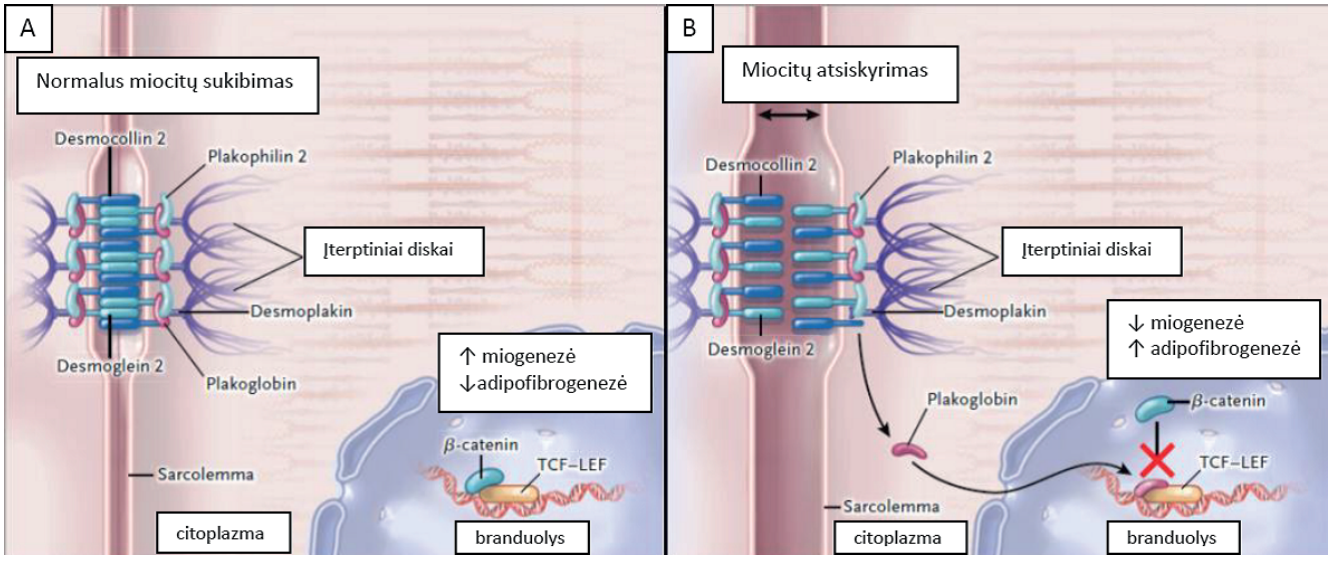
Simptomas	Dažnis, %
Širdies permušimai	67
Sinkopės	32
Skausmas krūtinėje	27
Dusulys	11
Dešiniojo skilvelio nepakankamumas	6

jungtis bei kalcio homeostazę [1]. Desmosomų pažaida sukelia mechaninę ir elektrinę dezintegraciją, vėliau vystosi ląstelių mirtis ir jos pakeičiamos fibroziniu-riebaliniu audiniu.

Liga apie 60 % atvejų yra paveldima autosominiu dominantiniu būdu. Išskiriamos dvi recesyvinės ADSK/D formos – Naksos liga ir Karvachalio sindromas [1].

Dažniausiai (iki 70 %) aprašomos penkių pagrindinių ligą sukeliančių desmosominių baltymų genų mutacijos: plakofilino 2, plakoglobino, desmoplakino, desmogleino 2 ir desmokolino 2 [11]. Su ADSK/D susijusios kelios nedesmosominių baltymų genų mutacijos (2 lentelė).

Su kitomis kanalopatijomis ir kardiomiopatijomis yra susiję *RYR2* bei lamino A/C nedesmosominiai genai, kurie nustatomi ir ADSK/D atveju. *RYR2* geno mutacija dažniausiai (apie 60 %) aptinkama esant katecholaminerginei polimorfinei skilvelinei tachikardijai, o lamino A/C – esant dilatacinei kardiomiopatijai su širdies laidumo sutrikimu [11]. Aprašytam pacientui buvo nustatytas neaiškios kliniki-



4 pav. **Histologinės ypatybės ir ADSK/D patogenezė**
Schema A: normalus miocitų sukibimas. Schema B: esant desmosominių baltymų genų patogeniniams variantams, miocitai atsiskiria. *New England Journal of Medicine 2017; 376(1).*
Fig. 4. **Histopathological features and pathogenesis of ARVC/D**
Panel A shows normal adhesion of myocytes. Panel B shows abnormal desmosomes and disruption of the intercellular junction.

2 lentelė. **Genai, susiję su ADSK/D, ir jų mutacijų dažnis**
Table 2. **Frequency of genes, associated with ARVC/D**

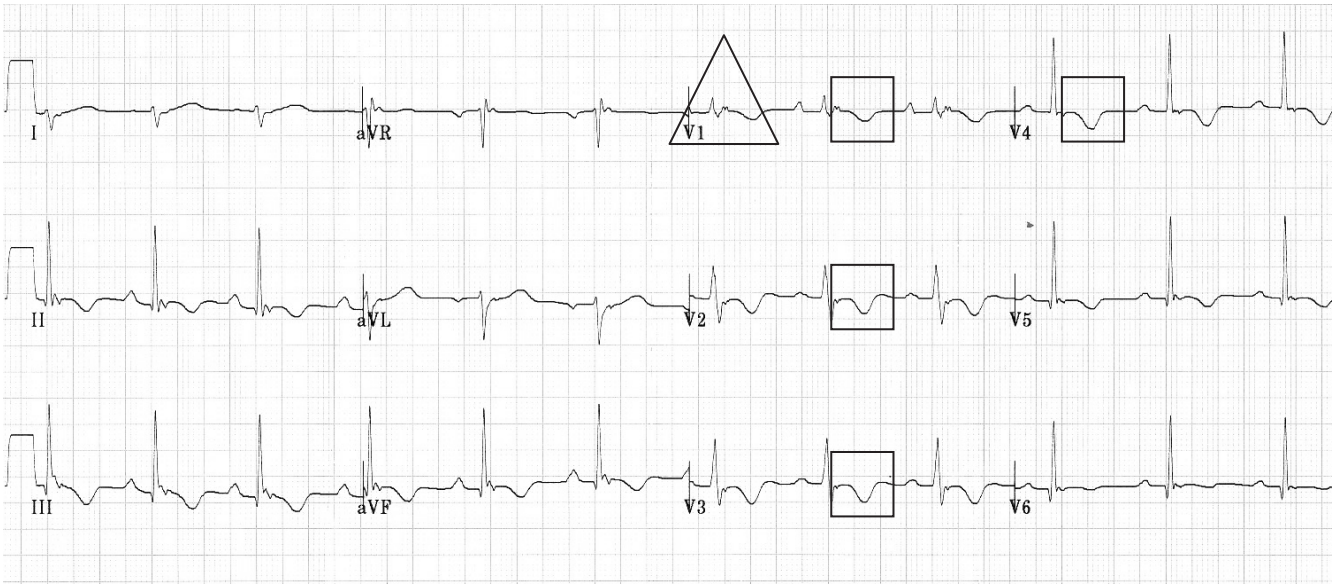
Genai	Mutacijų dažnis, %
Desmosominiai	
Plakofilino 2 genas (*PKP2*)	25–40
Desmoplakino genas (*DSP*)	2–12
Desmogleino 2 genas (*DSG2*)	5–10
Desmokolino 2 genas (*DSC2*)	2–7
Plakoglobino genas (*JUP*)	Nežinomas
Nedesmosominiai	
Transformuojančio augimo faktoriaus beta-3 genas (*TGFB3*)	Nežinomas
Transmembraninio baltymo 43 genas (*TMEM43*)	Nežinomas
Rianodino receptoriaus 2 genas (*RYR2*)	Nežinomas
Desmino 10 genas (*DES*)	Nežinomas
Titino 13 genas (*TTN*)	Nežinomas
Lamino A/C genas (*LMNA*)	Nežinomas

nės reikšmės rianodino receptoriaus 2 geno variantas. Šis receptorius kontroliuoja kalcio, būtino miokardo susitraukimams, patekimą į citoplazmą iš sarkoplazminio tinklo. Esant *RYR2* geno patogeniniams variantams, sutrinka kalcio jonų patekimas į miocitus ir vystosi širdies ritmo sutrikimai [12].

Pirmieji geno patogeniniai variantai, susiję su liga, buvo aptikti asmeniui, sergančiam recesyvaus paveldėjimo sindromine ADSK/D – Naksos liga. Ši liga pasireiškia ryškiais odos pakitimais: delnų ir padų keratoze, plaukuotumu ir dominuojančiu dešiniojo skilvelio funkcijos sutrikimu. Naksos ligos atveju autosominiu recesyviniu būdu paveldimi plakoglobino patogeniniai variantai [1]. Sindromas su tokiais pačiais odos pažeidimais bei dominuojančiu kairiojo skilvelio pažeidimu buvo pavadintas Karvachalio sindromu. Jis yra susijęs su kardiomiopatija, kuri progresuoja jau vaikystėje, ir besivystančiu širdies nepakankamumu [13]. Esant Karvachalio sindromui aptinkami desmoplakino patogeniniai variantai. Abiejų sutrikimų atvejais plaukuotumas būna matomas jau tik gimus, o delnų ir padų keratozė išsivysto per pirmuosius gyvenimo metus. Pacientams gresia sinkopės, skilvelinės tachikardijos epizodai bei SŠM.

ADSK/D diagnozę nustatyti nėra paprasta ir tam būtinas glaudus multidisciplininės komandos bendradarbiavimas. Reikalingas kruopštus paciento ištyrimas. Diagnozę nustatyti padeda įvairūs tyrimai: objektyvus būklės įvertinimas, išsami paveldimumo anamnezė, elektrokardiograma, 24-ių valandų EKG stebėsena Holterio monitoriumi, širdies ultragarsinis tyrimas, širdies magnetinio rezonanso tyrimas, genetiniai tyrimai. Gali praversti krūvio mėginiai, vainikinių arterijų angiografija ar miokardo biopsija [7]. Remiantis genealogijos analizės duomenimis, anamneze, neinvazinių ir invazinių tyrimų rezultatais, ADSK/D diagnozuojama pagal 2010 metų *Task Force* kriterijus [4] (3 lentelė).

Vienas pagrindinių tyrimų diagnozuojant ADSK/D yra elektrokardiograma. Iš jos nustatomi repoliarizacijos ir depoliarizacijos sutrikimai, susiję su progresuojančiu laidumo vėlavimu DS, skilvelinės aritmijos. Repoliarizacijos sutrikimas apibūdinamas T bangos inversija, o depoliarizacijos – epsilon banga V1-3 derivacijose (5 pav.). Skilvelinės aritmijos pacientams, sergantiems ADSK/D, neretai būna pirmasis ligos požymis. Tai gali būti skilvelinės ekstrasistolės, trumpalaikė iki 3 sek. arba/ir ilgalaikė (> 30 sek.) skilvelinė tachikardija, skilvelių virpėjimas, pereinantis į širdies sustojimą [14]. Skilvelinė tachikardija su KHPKB ir ašies nukrypimu į viršų (neigiami ar neapibrėžti QRS II, III ir aVF bei teigiami QRS aVL derivacijose) yra būdinga ligai ir laikoma didžiuoju *Task Force* 2010 metų kriterijumi. Skilvelinė tachikardija su KHPKB ir ašies nukrypimu į apačią (teigiami QRS II, III ir aVF bei neigiami QRS aVL derivacijose) ar nežinomos krypties ašimi yra apibūdinama kaip mažasis ligos kriterijus. Pagal *Task Force* kriterijus, per 24 valandas EKG registruojama daugiau kaip 500 ektopinių skilvelinių ekstrasisto-



5 pav. **Repoliarizacijos ir depoliarizacijos sutrikimai EKG**
Trikampyje epsilon banga; kvadratuose – T bangos inversija V1-4 derivacijose
Fig. 5. **Repolarization and depolarization abnormalities in ECG**
Epsilon wave in the triangle, inverted T waves in the V1-V4 – in the squares

3 lentelė. ***Task Force* 2010 metų kriterijai** [4]
Table 3. **Task Force Criteria revised in 2010** [4]

I. Vaizdiniai tyrimai – bendrojo ar regioninio funkcijos sutrikimo ir struktūros pokyčiai		
	Didieji kriterijai	**Mažieji kriterijai**
2D echokardiografija	Regioninė DS akinezė, diskinezė ar aneurizma ir 1 iš: • Ilgosios ašies DSIT 32 mm (19 mm/m^2) • Trumposios ašies DSIT 36 mm (21 mm/m^2) • Frakcinio ploto pakitimas 33 %	Regioninė DS akinezė ar diskinezė ir 1 iš: • Ilgosios ašies DSIT 29–32 mm (16–19 mm/m^2) • Trumposios ašies DSIT 32–36 mm (18–21 mm/m^2) • Frakcinio ploto pakitimas iki 40 %
MRT	Regioninė DS akinezė ar diskinezė ar nesinchroniška kontrakcija ir 1 iš: • DS galinio diastolinio tūrio ir kūno paviršiaus ploto santykis 110 ml/m^2 (vyrams) ar 100 ml/m^2 (moterims) • DS IF* 40 %	Regioninė DS akinezė, diskinezė ar nesinchroniška kontrakcija ir 1 iš: • DS galinio diastolinio tūrio ir kūno paviršiaus ploto santykis 100 iki <110 ml/m^2 (vyrams) ar 90 iki <100 ml/m^2 (moterims) • DS IF 41–45 %
DS angiografija	Regioninė DS akinezė, diskinezė, ar aneurizma	–
II. Endomiokardo biopsija		
	Didysis kriterijus	**Mažasis kriterijus**
	Miocitų <60 %, miokardo pakeitimas fibroziniu ar fibroziniu-riebaliniu audiniu laisvojoje DS sienelėje 1 ėminyje	Miocitų 60–75 %, miokardo pakeitimas fibroziniu ar fibroziniu-riebaliniu audiniu laisvojoje DS sienelėje 1 ėminyje
III. Repoliarizacijos sutrikimai EKG		
	Didysis kriterijus	**Mažieji kriterijai**
	T bangos inversija V1-3 asmenims, vyresniems kaip 14 m., kai nėra visiškos DHPKB* (QRS >120 ms)	• T bangos inversija V1-2 asmenims, vyresniems kaip 14 m. (kai nėra visiškos DHPKB), arba V4-6 • T bangos inversija V1-4 asmenims >14 m., esant visiškai DHPKB
IV. Depoliarizacijos sutrikimai EKG		
	Didysis kriterijus	**Mažieji kriterijai**
	Epsilon banga V1-3 (mažos amplitudės signalas tarp QRS pabaigos ir T dantelio pradžios)	• Vėlyvieji potencialai SAEKG* 1 iš 3 matavimų nesant QRS 110 ms • Filtruoto QRS trukmė 114 ms • Terminalinio QRS <40 V trukmė 38 ms • RMS* voltažas terminalinių 40 ms 20 V • Terminalinė aktyvacijos trukmė, kai nėra visiškos DHPKB, 55 ms V1-3
V. Aritmijos		
	Didysis kriterijus	**Mažieji kriterijai**
	Skilvelinė tachikardija su KHPKB* ir ašies nukrypimu į viršų (neigiami ar neapibrėžti QRS II, III ir aVF bei teigiami QRS aVL derivacijose)	• Skilvelinė tachikardija su KHPKB ir ašies nukrypimu į apačią (teigiami QRS II, III ir aVF bei neigiami QRS aVL derivacijose) arba ašis nežinoma • Per 24 val. (stebėsena Holterio monitoriumi) registruojama daugiau kaip 500 skilvelinių ekstrasistolių
VI. Paveldimumo anamnezė		
	Didieji kriterijai	**Mažieji kriterijai**
	• ADSK/D patvirtinta pirmos eilės giminaičiui pagal *Task Force* kriterijus • ADSK/D patvirtinta pirmos eilės giminaičiui autopsijos ar operacijos metu • Patogeninės mutacijos, kuri yra siejama su ADSK/D, nustatymas pacientui	• ADSK/D nustatyta pirmos eilės giminaičiui, kai nežinoma, ar diagnozė nustatyta pagal *Task Force* kriterijus • Staigi mirtis jaunesniam kaip 35 m. pirmos eilės giminaičiui dėl įtariamos ADSK/D • ADSK/D nustatyta antros eilės giminaičiui

* Ilgosios ašies DSIT (angl. *PLAX RVOT – parasternal long-axis right ventricular outflow tract*) – dešiniojo skilvelio ištekamieji takai iš priekrūtinkaulinės ilgosios ašies; Trumposios ašies DSIT (angl. *PSAX RVOT – parasternal short-axis right ventricular outflow tract*) – dešiniojo skilvelio ištekamieji takai iš priekrūtinkaulinės trumposios ašies; DS IF – dešiniojo skilvelio išstūmio frakcija; DHPKB – dešiniosios Hiso pluošto kojytės blokada; KHPKB – kairiosios Hiso pluošto kojytės blokada; SAEKG (angl. *signal-average electrocardiography*) – signalo vidurkio elektrokardiografija; RMS (angl. *root mean square*) – kvadrato vidurkio svertinė vertė.

lių laikoma mažuoju ligos kriterijumi. EKG stebėsena Holterio monitoriumi 24 valandas ypač svarbi ir pacientų būklei vertinti [7].

Echokardiografija yra pirmos eilės vaizdinis tyrimas bei dažniausiai naudojamas ADSK/D pacientų būklei stebėti [7]. DS dilatacija ir sumažėjęs lokalus ar viso DS funkcijos sutrikimas yra pagrindiniai pokyčiai, randami tiriant pacientus. *Task Force* 2010 kriterijuose nurodomi tokie echokardiografiniai pokyčiai kaip DS akinezija, diskinezija ar aneurizmos kartu su DS ištekamųjų takų spindžio bei DS frakciniu ploto pokyčiu [15]. Vis dėlto diagnozuoti ADSK/D širdies ultragarsiniu tyrimu yra sudėtinga – tam reikalinga

didelė echoskopuotojo patirtis ir daugiau negu įprasta echokardiografinių vaizdų.

Širdies magnetinio rezonanso tyrimas visada yra pageidaujamas ADSK/D pacientams, jei tik yra galimybė jį atlikti [7]. Šis vaizdinis tyrimas leidžia nustatyti intramiokardinius riebalinius ir fibrozinius pakitimus, abiejų skilvelių struktūrą ir funkciją. Vėlyvasis gadolinio kaupimasis leidžia identifikuoti fibrozinę-riebalinę infiltraciją, kuri yra svarbus požymis diferencijuojant ADSK/D ir kitas kardiomiopatijas [16]. Visgi pripažįstama, jog naudojant širdies magnetinio rezonanso tyrimą kyla ligos hiperdiagnostikos rizika. Taip pat šio tyrimo prieinamumas yra ribotas, o rezultatų interpretacijai reikalinga itin didelė tyrimą analizuojančiojo specialisto patirtis.

ADSK/D diagnozė grindžiama nustatytais struktūriniais, funkciniais ir elektrofiziologiniais sutrikimais. Pacientas turi atitikti kriterijus iš skirtingų kategorijų, ir remiantis didžiųjų bei mažųjų kriterijų skaičiumi nustatoma neabejotina, tikėtina arba galima ADSK/D diagnozė (4 lentelė).

Genetinis ištyrimas turėtų būti atliekamas visiems pacientams, neabejotinai sergantiems ADSK/D, tačiau ne asmenims, kuriems įtariama ligos diagnozė, bet jai patvirtinti neužtenka

4 lentelė. **ADSK/D diagnozės nustatymas pagal *Task Force* 2010 metų kriterijus**
Table 4. **Diagnosis of ARVC/D according to Task Force Criteria 2010**

Neabejotina diagnozė	• 2 didieji kriterijai • 1 didysis + 2 mažieji kriterijai • 4 mažieji kriterijai
Tikėtina diagnozė	• 1 didysis + 1 mažasis kriterijai • 3 mažieji kriterijai
Galima diagnozė	• 1 didysis kriterijus • 2 mažieji kriterijai

Task Force 2010 metų kriterijų [11]. Išsamus genetinis ištyrimas rekomenduojamas probandams. Specifinio ADSK/D sukeliančio geno mutacijos ištyrimas rekomenduojamas ir ligonio šeimos nariams. Asmenims, kurie atitinka tik vieną mažąjį *Task Force* 2010 kriterijų, genetiniai tyrimai nerekomenduojami.

ADSK/D reikėtų atskirti nuo kitų būklių, galinčių sukelti skilvelines aritmijas, sinkopes ar staigias širdines mirtis (5 lentelė): Uhl ligos, pirminės plautinės hipertenzijos, širdies sarkoidozės, prieširdžių ir skilvelių defektų su nuosrūviu iš kairės į dešinę, miokardo infarkto, kardiomiopatijų (dilatacinės kardiomiopatijos, nekompaktinio kairiojo skilvelio) bei kanalopatijų (katecholaminerginės polimorfinės skilvelinės tachikardijos, ilgo QT sindromo, Brugada sindromo).

ADSK/D pagrindinės grėsmės yra skilvelinės aritmijos, kurios gali baigtis SŠM, ir dešiniojo, kairiojo ar abiejų skilvelių širdies nepakankamumo progresavimas. Dėl šių priežasčių įvardijami keli pagrindiniai ligos gydymo tikslai [8]:

1. Mirštamumo nuo skilvelinių aritmijų ir širdies nepakankamumo sumažinimas;
2. Ligos progresavimo, sukeliančio dešiniojo, kairiojo ar abiejų skilvelių funkcijos sutrikimą ir širdies nepakankamumą, prevencija;
3. Simptomų slopinimas ir gyvensenos kokybės gerinimas – mažinant arba panaikinant ekstrasistoliją, skilvelinės tachikardijos recidyvus arba IKD iškrovas (tikslines/atsitiktines);
4. Širdies nepakankamumo simptomų slopinimas ir funkcinio pajėgumo didinimas.

5 lentelė. **ADSK/D diferencinė diagnostika**
Table 5. **Differential diagnoses of ARVC/D**

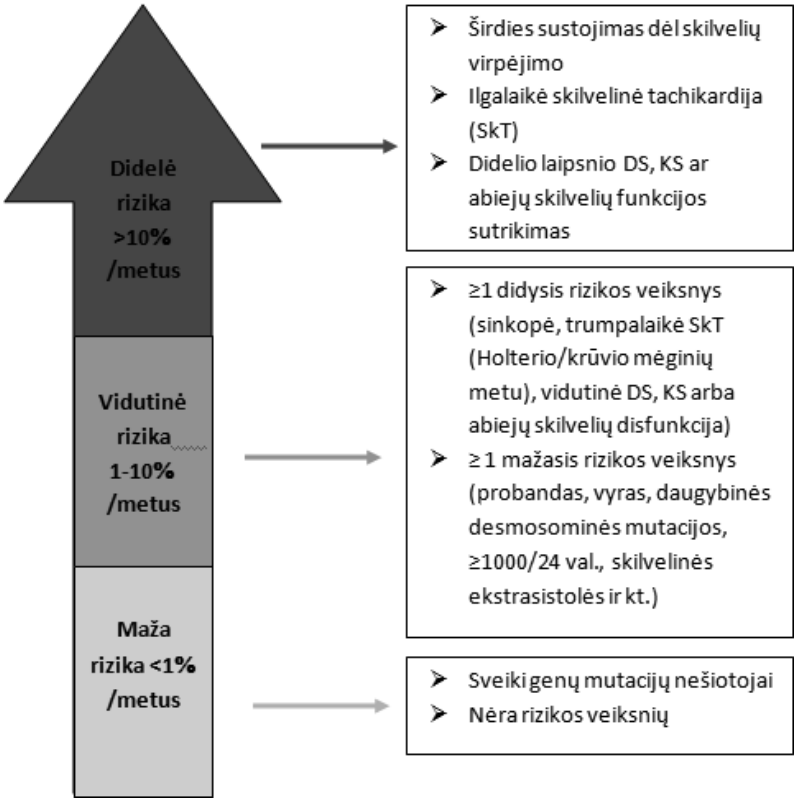
Liga/ sindromas/būklė	Panašumai su ADSK/D	Skirtumai nuo ADSK/D	Šaltinis
Uhl liga	DS pažeidimas, kuriam būdingas dalinis ar visiškas normalios miokardo struktūros sutrikimas. Pasireiškia širdies nepakankamumu.	Nėra paveldimumo anamnezės. Klinikiniai simptomai pasireiškia kūdikystėje ir vaikystėje. DS miokardo pažeidimo vietoje nėra fibrozinio-riebalinio audinio.	17
Pirminė plautinė hipertenzija	DS dilatacija. DS nepakankamumas.	Echoskopiškai ar intrakardinio tyrimo metu nustatomas padidėjęs spaudimas plaučių arterijoje. Specifiniai pakitimai spiroergometrijos tyrimo metu, krūtinės ląstos rentgenogramoje.	18
Širdies sarkoidozė	T bangos inversija V1-3 derivacijose. Dažnos skilvelinės ekstrasistolės. Būdingas širdies nepakankamumas, sinkopės, SŠM. Įvairūs morfologiniai DS pakitimai.	Širdies MRT metodu, biopsinėje medžiagoje (endomiokardo ar ekstrakardinėje) nustatomos granulomos.	19, 7
Ydos su nuosrūviu iš kairės į dešinę (PPD, SPD*)	DS dilatacija.	Plaučių hipervolemija. Echoskopiškai matomi pertvaros defektai.	20
Miokardo infarktas	Randiniai miokardo pakitimai. Skausmas krūtinėje, sinkopė, aritmijos, SŠM.	Specifiniai pakitimai EKG (Q banga, ST-T pokyčiai, nauja KHPKB). Troponino kiekio didėjimas. Koronarografijos metu randama vainikinių arterijų stenozė.	22
Dilatacinė kardiomiopatija	Galima DS dilatacija. Nustatoma lamino A/C geno mutacija. Širdies nepakankamumas, SŠM.	Būdinga kairiojo skilvelio dilatacija ir nepakankamumas.	4
Nekompaktiškas kairysis skilvelis	Būdingas miokardo trabekulėtumas.	Trabekulėtumas būdingas kairiajam skilveliui.	4
Kanalopatijos: • katecholaminerginė polimorfinė skilvelinė tachikardija • ilgo QT sindromas • Brugada sindromas	Pasireiškia panašiais klinikiniais simptomais: skilvelinėmis aritmijomis, sinkopėmis, SŠM. Teigiama paveldimumo anamnezė. Simptomai pasireiškia iki 5-ojo dešimtmečio.	Skirtingų genų mutacijos. Skirtingi morfologiniai ir funkciniai pokyčiai, randami echokardioskopuojant, širdies MRT, endomiokardo bioptate. Specifiniai pakitimai EKG.	4, 11

*PPD – prieširdžių pertvaros defektas; SPD – skilvelių pertvaros defektas.

ADSK/D gydymas: gyvensenos pakeitimas, medikamentinis gydymas, kateterinė abliacija, implantuojamasis kardioverteris defibriliatorius (IKD) bei širdies transplantacija [8]. Gyvensenos pakeitimas ypač svarbus jauniems, aktyviai sportuojantiems asmenims, sergantiems ADSK/D, dėl nustatytos daugiau nei 5 kartus didesnės rizikos įvykti staigiai širdinei mirčiai. Ankstyvas (t. y. prieš simptomų atsiradimą) sergančių asmenų nustatymas atliekant patikrą prieš dalyvavimą varžybose bei tokių asmenų diskvalifikavimas galėtų jiems išgelbėti gyvybę. Rekomenduojama nutraukti varžybinį ar ištvermės sportą (I klasės rekomendacija) ir leisti tik rekreacinį mažo intensyvumo sportą (IIa klasės rekomendacija) [8]. Taip pat patariama nutraukti varžybinį sportą šeimos nariams, kurie yra sveiki geno patogeninio varianto nešiotojai (IIa klasės rekomendacija), bei tokiems, kurių genotipas nežinomas (IIb klasė).

Medikamentiniam ADSK/D gydymui skiriami beta-adrenoreceptorių blokatoriai, antiaritminiai vaistai ir vaistai širdies nepakankamumui gydyti. Beta-adrenoreceptorių blokatoriai yra pirmos eilės vaistai simptomams sumažinti bei rekomenduojami visiems ADSK/D sergantiems pacientams (IIa klasės rekomendacija). Jų skyrimas ADSK/D pacientams yra grindžiamas įrodytu šių vaistų veiksmingumu apsaugant nuo krūvio sukeltų skilvelinių aritmijų bei gydant širdies nepakankamumą. Taip pat yra manoma, jog beta-adrenoreceptorių blokatoriai gali sustabdyti miokardo ligos progresavimą mažinant DS sienelės apkrovą [8]. I klasės rekomendacija skirti gydymą beta-adrenoreceptorių blokatoriais yra recidyvinė skilvelinė tachikardija, įvykusios tikslinės/netikslinės (dėl sinusinės tachikardijos, supraventrikulinės tachikardijos, didelio dažnio prieširdžių virpėjimo/prieširdžių plazdėjimo) implantuojamojo kardioverterio defibriliatoriaus iškrovos. Sveikiems geno mutacijos nešiotojams gydymas beta-adrenoreceptorių blokatoriais nerekomenduojamas (III klasė).

Antiaritminiai vaistai (AAV) skiriami pacientams, sergantiems ADSK/D, siekiant pagerinti jų gyvenimo kokybę ir apsaugoti nuo skilvelinių aritmijų. Amiodarono skyrimas (vieno ar kartu su beta-adrenoreceptorių blokatoriais) – tai pats efektyviausias gydymas, slopinantis simptomus pacientams, kuriems pasireiškia dažnos ekstrasistolės ar trumpalaikiai skilvelinės tachikardijos epizodai (IIa klasės rekomendacija). AAV rekomenduojama skirti kaip papildomą gydymą, kai



6 pav. **Rizikos nustatymas pacientams, sergantiems ADSK/D**
Fig. 6. **Risk stratification for patients with ARVC/D**

yra implantuotas IKD ir esti dažnos tikslinės IKD iškrovos (I klasės rekomendacija), atliekant ekstrasistolijos židinio kateterinę abliaciją, esant recidyvinei hemodinamiškai stabiliai SkT, kai IKD neimplantuojamas (IIb klasė). Vis dėlto perspektyviųjų ar atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų, kaip gydyti sergančius ADSK/D pacientus AAV, atlikta nėra [8].

Širdies nepakankamumo gydymas sergant ADSK/D yra standartinis [8]. Pacientams skiriami angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFi) ar angiotenzino II receptorių blokatoriai (ARB), beta-adrenoreceptorių blokatoriai ir diuretikai (I klasės rekomendacija). Antrinei prevencijai, nustačius trombus širdies ertmėse, esant veninei/arterinei trombembolijai, skiriamas ilgalaikis gydymas geriamaisiais antikoaguliantais (I klasės rekomendacija).

Kateterinė aritmijos židinio abliacija atliekama esant neefektyviam medikamentiniam gydymui. Miokardo vietoje atsiradus fibroziniam ir riebaliniam audiniui, susidaro randiniai plotai. Šie randai yra laikomi skilvelinės tachikardijos aritmogeniniu substratu, juose dėl grįžtamojo sužadinimo (angl. *makro reentry*) kontūro kyla skilvelinė tachikardija. Tokius miokardo defektus galima kartografuoti (angl. *mapping*) ir skilvelinės tachikardijos pradžios židinį pašalinti kateterine abliacija. Ši procedūra ADSK/D pacientams yra veiksmingas gydymo būdas, pašalinantis dažnus skilvelinės tachikardijos epizodus ir IKD iškrovas, o ne metodas, kuriuo būtų galima išgydyti ligą, nes tam pakankamai įrodymų nesurinkta. Taip pat nėra įrodyta, jog kateterinė abliacija galėtų apsaugoti nuo SŠM, todėl ADSK/D pacientams, turintiems skilvelinę tachikardiją, ši procedūra nėra alternatyva IKD.

Pagrindinė staigios širdinės mirties prevencijos priemonė – implantuojamasis kardioverteris defibriliatorius. Ar IKD bus implantuojamas, sprendžiama nustačius, kuriai rizikos grupei priklauso pacientas (6 pav.) [1, 8]:

- esant didelei rizikai, IKD implantavimas yra būtinas (I klasės rekomendacija);
- esant vidutinei rizikai ir didiesiems rizikos veiksniams, IKD implantavimas turėtų būti svarstomas (IIa klasės rekomendacija);
- esant vidutinei rizikai ir mažiesiems rizikos veiksniams, IKD implantavimas galėtų būti svarstomas (IIb klasės rekomendacija);
- esant mažai rizikai, IKD implantavimas nerekomenduojamas (III klasės rekomendacija).

Atkreiptinas dėmesys, jog IKD implantavimas yra susijęs su procedūros komplikacijomis bei netinkamomis

IKD iškrovomis – per metus tai sudaro atitinkamai 3,7 % bei 4,4 % [8]. Siekiant jų išvengti, pacientai turėtų būti kruopščiai atrenkami ir IKD implantuojamas tik tiems asmenims, kuriems ši procedūra yra indikuojama. Netinkamų iškrovų skaičių galima sumažinti tinkamai programuojant IKD bei papildomai skiriant beta-adrenoreceptorių blokatorių ar sotalolį.

Vienos kameros IKD dažniausiai rekomenduojama implantuoti jauniems pacientams, siekiant sumažinti ilgalaikių komplikacijų, susijusių su prietaisu, riziką. Sprendimas implantuoti IKD kiekvienu atveju privalo būti priimamas individualiai, įvertinus bendrą klinikinę būklę, amžių, rizikos veiksnius, SŠM pavojų, galimą netinkamų iškrovų bei komplikacijų riziką.

Širdies transplantacija siūloma asmenims, kuriems yra išsivystęs galutinės stadijos širdies nepakankamumas arba yra nekontroliuojama skilvelinė tachikardija [8].

Pacientų, sergančių ADSK/D, būklė visą gyvenimą turėtų būti stebima – įvertinami simptomai, morfologiniai ir funkciniai skilvelių pakitimai, jų progresavimas, iš naujo įvertinama staigios širdinės mirties rizika, peržiūrimas ir papildomas optimalaus gydymo planas. Pacientai turėtų lankytis pas gydytoją periodiškai kas 1–2 metus, priklausomai nuo amžiaus, simptomų ir ligos sunkumo. Italijoje atlikus klinikinę studiją [22], buvo nustatyta, jog desmosominių baltymų genų patogeninių variantų nešiotojai, anksčiau nepatyrę skilvelinių aritmijų epizodų, per metus turi nuo 0,2 % iki 2,3 % didesnę riziką patirti skilvelinę aritmiją, o esant neabejotinai ADSK/D diagnozei rizika patirti skilvelinę aritmiją yra didesnė. Mirtingumo rizika šiame tyrime sudarė 0,2 % per metus. Sveiki genų mutacijų nešiotojai bei ADSK/D pacientų šeimos nariai taip pat turėtų būti tiriami kas 2–3 metus dėl su amžiumi susijusios ADSK/D progresavimo rizikos [8].

IŠVADOS

Aritmogeninės dešiniojo skilvelio kardiomiopatijos/displazijos diagnostika ir gydymas yra iššūkis gydytojui bei reikalauja įvairių specialybių gydytojų komandos bendradarbiavimo. Vaizdiniai tyrimai (echokardiografija, širdies magnetinio rezonanso tyrimas) ir elektrokardiograma yra vieni svarbiausių diferencijuojant skilvelines aritmijas, tačiau nustatant diagnozę remiamasi visais *Task Force* 2010 metų kriterijais.

Vienas iš pagrindinių aritmogeninės dešiniojo skilvelio kardiomiopatijos/displazijos gydymo tikslų yra atrinkti pacientus, kuriems naudinga implantuoti kardioverterį defibriliatorių.

Šiandien pacientams teikiama pagalba yra paliatyvi, o ligą išgydyti bus galima tik atradus molekulinius mechanizmus, apimančius aritmogeninės dešiniojo skilvelio kardiomiopatijos/diplazijos etiologiją ir patogenezę.

Dar trūksta perspektyviųjų klinikinių studijų ir registrų, kurie įtrauktų didelį šia liga sergančių pacientų skaičių, ilgą būklės stebėjimo laikotarpį, todėl negalima suformuluoti įrodymais grįstų aritmogenine dešiniojo skilvelio kardiomiopatija/displazija sergančių asmenų priežiūros rekomendacijų. ◆

Gauta: 2018 05 15
Priimta spaudai: 2018 09 28

Summary

ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY/DYSPLASIA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Dovilė Gabartaitė, Jūratė Barysienė, Dovilė Jančauskaitė, Violeta Mikštienė, Sigita Aidietienė, Germanas Marinskis, Audrius Aidietis

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D) is a chronic, progressive, heritable cardiomyopathy, characterized by fibrofatty replacement and dysfunction of right ventricular. The first symptoms of ARVC/D include palpitations, effort-induced syncope, dyspnea, chest pain, whereas sudden cardiac death is the first clinical manifestation during physical activity, training or just after physical activity in 10% of cases. It is one of the most common causes of sudden cardiac death in young athletes, accounting for approximately 22% of cases. ARVC/D is an autosomal dominant inherited disease. There are main five disease-causing genes which encode desmosomal proteins and their dysfunction causes myocyte detachment from one another and cell death – plakoglobin, desmoplakin, plakophilin-2, desmoglein and desmocollin-2. The diagnosis of ARVC/D is made using a combination of family history, non-invasive and invasive tests based on Task Force 2010 criteria. Clinical management of ARVC/D patients includes beta-blockers, antiarrhythmic drugs and drugs for heart failure. In the case of ineffective pharmacological therapy, catheter ablation is a therapeutic option. The main prevention of sudden cardiac death is implantable defibrillator (ICD). The indications to ICD implantation in ARVC/D depend on risk group for major arrhythmic event. Early identification of patients, correct prevention and treatment can prevent sudden cardiac death. Data from prospective studies/registries with larger number of patients and longer follow-up are required to provide evidence-based recommendations for the best care of ARVC/D patients. This article provides a review of a clinical case according to the newest literature about diagnostic criteria, treatment and prevention of the disease.

Keywords: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ventricular arrhythmia, desmosomal mutations.

LITERATŪRA

1. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. N Engl J Med 2017; 376(1): 61–72.
2. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Heart 1994; 71(3): 215–8.
3. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. N Engl J Med 1998; 339(6): 364–9.
4. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force criteria. Circulation 2010; 121(13): 1533–41.
5. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schäfers M, Zellerhoff S, et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. Circulation 2006; 114(17): 1799–806.
6. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. Int J Cardiol 2004; 97(3): 499–501.
7. Haugaa KH, Haland TF, Leren IS, Saberniak J, Edvardsen T. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis. EP Eur 2016; 18(7): 965–72.
8. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyo-

pathy/dysplasia: an international task force consensus statement. Eur Heart J 2015; 36(46): 3227–37.

9. Hulot J-S, Jouven X, Empana J-P, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Circulation 2004; 110(14): 1879–84.
10. Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Miras A, Malicier D, et al. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. Circulation 2003; 108(24): 3000–5.
11. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. EP Eur 2011; 13(8): 1077–109.
12. Reference GH. RYR2 gene [Internet]. Genetics Home Reference. Available from: https://ghr.nlm.nih.gov/gene/RYR2
13. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease: cardiocutaneous syndrome due to cell adhesion defect. Orphanet J Rare Dis 2006; 1: 4.
14. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2017; CIR.0000000000000549.
15. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, Calkins H, Towbin JA, Zareba W, et al. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. J Am Coll Cardiol 2005; 45(6): 860–5.
16. te Riele AS, Tandri H, Bluemke DA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): cardiovascular magnetic resonance update. J Cardiovasc Magn Reson 2014; 16: 50.
17. Gerlis LM, Schmidt-Ott SC, Ho SY, Anderson RH. Dysplastic conditions of the right ventricular myocardium: Uhl's anomaly vs arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Br Heart J 1993; 69(2): 142–50.
18. M. Hoeper M, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary hypertension. Dtsch Ärztebl Int 2017; 114(5): 73–84.
19. Blankstein R. Clinical manifestations and diagnosis of cardiac sarcoidosis - UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-cardiac-sarcoidosis?search=cardiac%20sarcoidosis&source=search_result&selectedTitle=1~49&usage_type=default&display_rank=1
20. Usonis V, Kinčinienė O, Bumbulienė Ž, Cimbalistienė L, Čerkauskienė R, Daugėlavičienė V, et al. Pediatrijos praktikos vadovas. 2-oji laida. Vilnius: Baltijos idėjų grupė, 2015. 750 p.
21. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2018; 39(2): 119–77.
22. Zorzi A, Rigato I, Pilichou K, Perazzolo Marra M, Migliore F, Mazzotti E, et al. Phenotypic expression is a prerequisite for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. EP Eur 2016; 18(7): 1086–94.