

# Kliniske og genetiske fund ved arytrogen højre ventrikel-kardiomyopati

Alex Hørby Christensen, Henning Bundgaard, Stig Haunsøe & Jesper Hastrup Svendsen

## RESUME

Arytmogen højre ventrikel-kardiomyopati er en arvelig, progressiv hjertemuskelsygdom. Sygdommen diagnosticeres som et syndrom baseret på ventrikulære arytmier, elektrokardiografiske fund, billeddiagnostik, vævskarakteristika og familiehistorie. Som behandling anbefales en implanterbar kardioverter-defibrillator. Ny indsigt i den molekylærgenetiske baggrund har associeret sygdommen med mutationer i en række gener, der koder for desmosomproteiner. Genetisk diagnostik åbner mulighed for bedre diagnostik og behandling af patienterne og deres familier.

Arytmogen højre ventrikel-kardiomyopati/dysplasi (*arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy* (ARVC)) er en hjertemuskelsygdom, der er kendetegnet ved ventrikulære arytmier, højre og/eller venstre ventrikel-involvering og myokardieinfiltrationer med fedt og fibrose. Sygdommens prævalens er ukendt, men det er estimeret, at den afficerer fra 1:1000 til 1:5000 [1]. ARVC har været kendt som en selvstændig sygdoms enhed siden starten af 1980'erne [2], men særlig indsigt i sygdommens molekylærgenetiske baggrund er først opnået inden for det seneste årti.

De typiske symptomer skyldes ventrikulære takyarytmier og består af ekstrasystoli-fornemmelse, palpitationer, dyspnø, atypiske brystmerter, besvimelser og pludselig hjertedød. Man har i flere undersøgelser påvist, at ARVC er en hyppig årsag til pludselig hjertedød hos ellers hjerteriske individer [3, 4]. Historisk har ARVC været anset for primært at afficere højre ventrikel. Der er dog tiltagende erkendelse af, at venstre ventrikel-involvering ikke er sjælden, og at den kan ses i alle sygdommens faser [5]. En række patienter, der er kategoriseret som havende dilateret kardiomyopati, må antages at have ARVC med venstre ventrikel-involvering [6].

Tilstanden ses med familiær ophobning og udviser typisk autosomal dominant arvegang med variabel penetrans og ekspressivitet. Mutationer i en række gener, der koder for desmosomproteiner, er associeret med sygdommen, og der kan identificeres sygdomsfremkaldende mutationer hos ca. 40% af patienterne [7]. Identifikation af en sygdomsfremkaldende mutation styrker den kliniske diagnose, forbedrer udredningen og behandlingen af familie-

medlemmer og muliggør prænatal og præimplantationsdiagnostik.

Hensigten med denne oversigtsartikel er at udvide kendskabet til denne underdiagnosticerede, alvorlige og arvelige hjertesygdoms udredning, forløb og behandling og henlede opmærksomheden på de typiske differentialdiagnoser. Samtidig ønsker vi at informere om den molekylærgenetiske baggrund for ARVC.

## METODE

Der blev i marts 2010 foretaget en elektronisk litteratursøgning i Pubmed med søgeordene *ARVC*, *ARVD* og *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Referencerne i den identificerede litteratur blev gennemgået for at opspore yderligere relevante artikler. Der blev ikke fundet relevante Cochrane-analyser. Endvidere blev der søgt efter rapporter fra de nationale videnskabelige selskaber. Kun engelsk- og dansksproget litteratur blev medtaget.

## DIAGNOSEN

ARVC stilles som en syndromdiagnose ud fra diagnostiske kriterier (**Tabel 1**) [8, 9]. Ingen enkelt test kan be- eller afkræfte sygdommen. Kriterierne anses for at være opfyldt, hvis patienten har  $\geq 2$  major kriterier,  $\geq 1$  major og to minor kriterier eller  $\geq 4$  minor kriterier. Patientens symptomer indgår ikke direkte i de diagnostiske kriterier, men er en del af den samlede

## OVERSIGTSARTIKEL

Hjertemedicinsk  
Afdeling B, Hjertecentret,  
Rigshospitalet



## FORKORTELSER

ARVC = arytrogen højre ventrikel-kardiomyopati  
BSA = kropsoverfladeareal  
DSC2 = desmocollin-2  
DSG2 = desmoglein-2  
DSP = desmoplakin  
EKG = elektrokardiogram  
ICD = implanterbar kardioverter-defibrillator  
JUP = plakoglobin  
MR = magnetisk resonans  
PKP2 = plakophilin-2  
PLAX = parasternalt længdesnit  
PSAX = parasternalt tværsnit  
RVOT = højre ventrikels udløbsdel  
RYR2 = hjertets ryanodinreceptor  
TMEM43 = transmembranprotein-43

vurdering af den enkelte patient. De originale diagnostiske kriterier blev publiceret i 1994 [8]. Disse kriterier er relativt specifikke, men har kun beskeden sensitivitet, særligt i de tidlige stadier af sygdommen. For at øge sensitiviteten har man i 2010 publiceret reviderede kriterier [9]. De væsentligste ændringer

i de reviderede kriterier omfatter: kvantificering af højre ventrikels størrelse, funktion og histologi er obligatorisk, negative T-takker eller dokumenteret ventrikulær takykardi udgør major kriterier i visse tilfælde, en ny depolariseringsparameter er introduceret, genetisk diagnostik er inkorporeret, og fa-

TABEL 1

Diagnostiske kriterier for arytrogen højre ventrikel-kardiomyopati. Kriterierne regnes som opfyldte ved tilstedeværelse af minimum to major, et major og to minor eller fire minor kriterier fra forskellige kategorier.

Originale kriterier	Reviderede kriterier
<b>Strukturelle/funktionelle abnormiteter i højre ventrikel</b>	
<i>Major</i>	
Svær generel dilatation eller funktionsnedsættelse af højre ventrikel med ingen/beskedent venstre ventrikel-påvirkning	Ved 2D-ekkokardiografi: Regional akinesi, dyskinesi eller aneurisme af højre ventrikel og et af følgende:
Højre ventrikel-aneurisme(r)	PLAX RVOT $\geq 32$ mm (PLAX/BSA $\geq 19$ mm/m <sup>2</sup> )
Svær segmentel dilatation af højre ventrikel	PSAX RVOT $\geq 36$ mm (PLAX/BSA $\geq 21$ mm/m <sup>2</sup> )
	Fractional area change $\leq 33\%$
	Ved magnetisk resonans-skanning: Regional akinesi, dyskinesi eller dyssynkroni af højre ventrikel og et af følgende:
	Ratio af højre ventrikels slutdiastoliske volumen til BSA $\geq 110$ ml/m <sup>2</sup> (mænd) eller $\geq 100$ ml/m <sup>2</sup> (kvinder)
	Højre ventrikels uddrivningsfraktion $\leq 40\%$
	Ved højre ventrikel-kontrastangiografi: Regional akinesi, dyskinesi eller aneurisme af højre ventrikel
<i>Minor</i>	
Let generel dilatation eller funktionsnedsættelse af højre ventrikel med normal venstre ventrikel	Ved 2D-ekkokardiografi: Regional akinesi eller dyskinesi af højre ventrikel og et af følgende:
Mild segmentel dilatation af højre ventrikel	PLAX RVOT 29-32 mm (PLAX/BSA 16-19 mm/m <sup>2</sup> )
Regional højre ventrikel-hypokinesi	PSAX RVOT 32-36 mm (PLAX/BSA 19-21 mm/m <sup>2</sup> )
	Fractional area change 33-40%
	Ved magnetisk resonans-skanning: Regional akinesi, dyskinesi eller dyssynkroni af højre ventrikel og et af følgende:
	Ratio af højre ventrikels slutdiastoliske volumen til BSA 100-110 ml/m <sup>2</sup> (mænd) eller 90-100 ml/m <sup>2</sup> (kvinder)
	Højre ventrikels uddrivningsfraktion 40-45%
<b>Vævs karakteristika</b>	
<i>Major</i>	
Infiltrationer af fedt og bindevæv i myokardievæv	Residuale myocytter $< 60\%$ ved morfometrisk analyse ( $< 50\%$ hvis estimeret) og bindevævsinfiltrationer i højre ventrikels frie væg i $\geq 1$ prøve, med eller uden ledsagende fedtinfiltrationer
<i>Minor</i>	
	Residuale myocytter 60-75% ved morfometrisk analyse (50-65% hvis estimeret) og bindevævsinfiltrationer i højre ventrikels frie væg i $\geq 1$ prøve, med eller uden ledsagende fedtinfiltrationer
<b>Repolariseringsabnormaliteter</b>	
<i>Major</i>	
	Negative T-takker i V1-V3 (fravær af grenblok og alder $> 14$ år)
<i>Minor</i>	
Negative T-takker i V2-V3 (fravær af grenblok og alder $> 12$ år)	Negative T-takker i V1-V2 (fravær af grenblok og alder $> 14$ år) eller i V4, V5 eller V6
	Negative T-takker i V1-V4 (med grenblok og alder $> 14$ år)

fortsættes

miliekriterierne er udvidet. Endvidere afspejler de reviderede kriterier det faktum, at venstre ventrikel-involvering kan være en integreret del af sygdommen. De reviderede kriterier har været flere år undervejs, og efter at disse er blevet udarbejdet, er flere nye, lovende diagnostiske modaliteter blevet foreslået [10, 11].

For at samle viden og erfaringer om ARVC er der oprettet et nordisk register [12], og der sigtes mod, at alle diagnosticerede patienter registreres elektronisk i dette register.

### Elektrokardiogram

Et almindeligt 12-aflednings-elektrokardiogram (EKG) er en vigtig del af den initiale udredning. Der fokuseres særligt på tilstedeværelse af epsilon-takker og negative T-takker. Epsilon-takker (**Figur 1**) i V1-V3 repræsenterer forsinket depolarisering af højre ven-

trikel. Yderligere information om forsinket depolarisering kan opnås ved *signal-averaged* EKG. Her optages ca. 200 konsekutive hjerteslag, der digitalt bearbejdes og filtreres. Ud fra tre faste parametre vurderes det, om der er tegn på forsinket depolarisering. Negative T-takker i højresidige prækordiale afledninger er et udtryk for abnorm repolarisering af højre ventrikel og indgår ligeledes i diagnosen. For at imødekomme at venstre ventrikel-involvering kan forekomme i alle stadier af sygdommen, er negative T-takker i andre afledninger end V1-V3 medtaget i de reviderede diagnostiske kriterier. Alle ovennævnte EKG-parametre har haft meget varierende sensitivitet (20-90%) og specificitet i forskellige studier [13-16], hvilket afspejler forskelle i sygdomsudviklingen og parametrenes manglende objektivitet.

For at øge sensitiviteten er en ny EKG-parameter medtaget i de reviderede kriterier, *terminal activation*



TABEL 1, FORTSAT

Diagnostiske kriterier for arytrogen højre ventrikel-kardiomyopati. Kriterierne regnes som opfyldte ved tilstedeværelse af minimum to major, et major og to minor eller fire minor kriterier fra forskellige kategorier.

Originale kriterier	Reviderede kriterier
<b>Depolariseringsabnormaliteter</b>	
<i>Major</i>	
Epsilon-takker eller lokaliseret forlængelse af QRS-komplekset > 110 ms i V1-V3	Epsilon-takker i V1-V3 på gentagne EKG'er
<i>Minor</i>	
Sene potentialer ved <i>signal-averaged</i> EKG	Sene potentialer ved <i>signal-averaged</i> EKG. Defineret som til stede ved af en af nedennævnte parametre og fravær af QRS-varighed $\geq 110$ ms på 12-aflednings-EKG: Filtreret QRS-varighed $\geq 114$ ms Varighed af terminale QRS < 40 mikroV er $\geq 38$ ms <i>Root-mean-square voltage</i> af terminale 40 ms $\leq 20$ mikroV <i>Terminal activation duration</i> af QRS $\geq 55$ ms (fravær af grenblok)
<b>Arytmier</b>	
<i>Major</i>	
	Ventrikulær takykardi ( <i>non-sustained/sustained</i> ) med venstresidig grenblokskonfiguration og superior akse (negativt nettoareal af QRS-komplekserne i II, III og aVF og positivt i aVL)
<i>Minor</i>	
Ventrikulær takykardi ( <i>non-sustained/sustained</i> ) med venstresidig grenblokskonfiguration Hyppige ventrikulære ekstrasystoler (> 1.000 pr. døgn)	Ventrikulær takykardi ( <i>non-sustained/sustained</i> ) med venstresidig grenblokskonfiguration og inferior (positivt nettoareal af QRS-komplekserne i II, III, aVF og negativt i aVL) eller ukendt akse Hyppige ventrikulære ekstrasystoler (> 500 pr. døgn)
<b>Familiehistorie</b>	
<i>Major</i>	
Slægtning med sygdom dokumenteret ved obduktion eller kirurgi	Førstegradsslægtning med ARVC dokumenteret ved obduktion eller kirurgi Førstegradsslægtning med ARVC diagnosticeret med de aktuelle diagnostiske kriterier Identifikation af formodet sygdomsfremkaldende mutation
<i>Minor</i>	
Slægtning med tidlig hjertedød (< 35 år), som man formoder skyldes ARVC Slægtning diagnosticeret på baggrund af nuværende diagnostiske kriterier	Anamnese med ARVC hos førstegradsslægtninge, hvor de diagnostiske kriterier ikke kan appliceres Pludselig hjertedød (< 35 år) hos førstegradsslægtning, som man formoder skyldes ARVC Patologisk bekræftet ARVC hos andengradsslægtning

Forkortelser: se boks.

*duration* [14]. Denne parameter dækker over afstanden fra nadir af S-takken til totalt ophør af depolariseringen, og den regnes som abnorm ved en værdi på over 55 ms. Sensitiviteten af denne EKG-parameter synes at være væsentligt højere end de tidligere parameters sensitivitet.

### Arytmier

Symptomerne ved ARVC skyldes helt overvejende ventrikulære takyarytmier, og disse indgår ligeledes i de diagnostiske kriterier. Ventrikulære ekstrasystoler (> 500/døgn, i de reviderede kriterier), ventrikulær takykardi og ventrikelflimren er de arytmiske kardinalsymptomer ved ARVC. For ekstrasystoler og ventrikulær takykardi kræves venstresidig grenblokskonfiguration som udtryk for, at arytmierne stammer fra højre ventrikel. Flere samtidige arytmimorfologier kan dog ses. I de opdaterede kriterier er akse af en ventrikulær arythmi medtaget, således at en arythmi med superior akse (dvs. fokus basalt i højre ventrikel) nu udgør et major kriterium.

Inducerbarhed af arytmier ved invasiv elektrofysiologisk undersøgelse indgår ikke i de diagnostiske kriterier, men har betydning for, om palliativ kateterablationsbehandling er mulig. Inducerbarhed ved elektrofysiologisk undersøgelse har begrænset prognostisk værdi ved ARVC [17].

### Billeddiagnostik

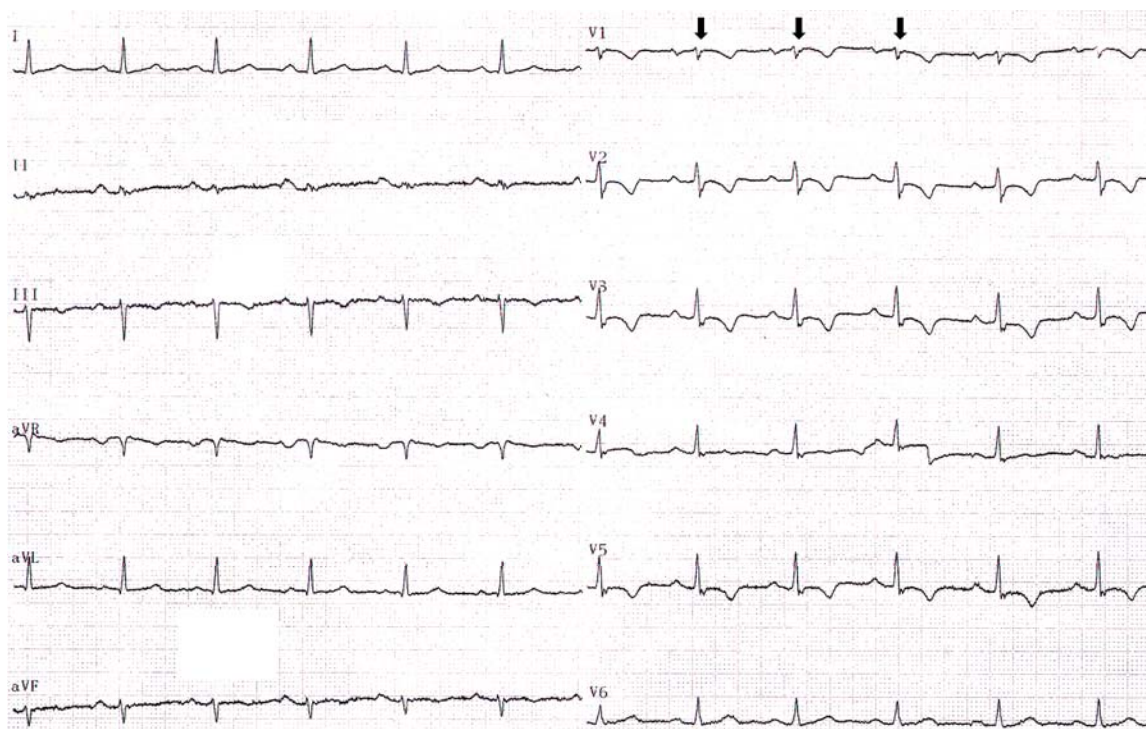
Særlig opmærksomhed koncentrerer om højre ventrikels størrelse, funktion, forekomst af aneurismer eller diastolisk *bulging*. Størrelse og funktion af højre ventrikel skal jævnfør de reviderede kriterier kvantificeres nøje. Typisk anvendes 2D-ekkokardiografi, magnetisk resonans (MR)-skanning og/eller invasiv højre ventrikel-kontrastangiografi. Ved MR-skanning kan man desuden vurdere forekomsten af fedtinfiltrationer og *late enhancement*, men disse fund indgår dog ikke i de diagnostiske kriterier. Isolerede MR-påviste fedtinfiltrationer uden ledsagende størrelses- eller funktionsabnormiteter i højre ventrikel skal fortolkes med varsomhed, da dette er en hyppig årsag til overdiagnosticering af ARVC [18]. Computertomografi har formodentlig de fleste af MR-skanningens kvaliteter, men dens plads i diagnostikken er ikke endeligt afklaret [19].

### Vævs karakteristika

Det klassiske histologiske billede ved ARVC er fedt- og bindevævsinfiltrationer i myokardiet. Kombinationen af disse to faktorer er relativt specifik for ARVC, men har en lav sensitivitet [20]. For at øge sensitiviteten indgår kombinationen af fibrose og myokardiel atrofi i en biopsi fra højre ventrikels frie væg i de reviderede kriterier. Af sikkerhedsmæssige

FIGUR 1

Elektrokardiogram for 72-årig mand med arytogen højre ventrikelkardiomyopati. Der ses epsilon-takker (markeret med pile). Epsilon-takker er små positive takker lige efter S-takken i de højresidige prækordiale afledninger. De er et udtryk for forsinket depolarisering af højre ventrikel. Endvidere ses negative T-takker i V1-V5 og forlænget *terminal activation duration*.



årsager har man typisk tidligere taget biopsier fra det interventrikulære septum, der dog ofte ikke er afficeret. Påvisning af fedtinfiltrationer er således ikke påkrævet i de reviderede kriterier. Isoleret fedtinfiltration er uspecifik og kvindeligt køn, høj alder og et højt *body mass index* disponerer i sig selv til fedtinfiltrationer i myokardiet [21]. Myokardiel inflammation kan ligeledes ses ved ARVC [21], men indgår ikke i de diagnostiske kriterier.

Bioptering vejledt af elektroanatomiisk *voltage mapping* er foreslået som diagnostisk modalitet [10]. Ved denne metode tages biopsierne fra myokardieområder med elektrisk abnorme forhold. For nylig har man påvist, at kvantitativ vurdering af signalintensiteten ved immunohistokemi for det desmosomale protein plakoglobin er en lovende diagnostisk test med høj sensitivitet og specificitet [11]. Rutinemæssig indførelse i klinikken forudsætter dog yderligere validering i større kohorter, i hvilke flere af de typiske differentialdiagnoser indgår.

#### Familiehistorie

Har en førstegradsslægtning (børn, søskende eller forældre) fået stillet diagnosen ARVC ud fra kriterierne eller ved obduktion, indgår dette fund i de diagnostiske kriterier. I de reviderede kriterier indgår patologisk verificeret ARVC hos andengradsslægtninge (halvsøskende, børnebørn, bedsteforældre, tanter, onkler, nevøer og niecer) ligeledes. Desuden udgør en påvist sygdomsfremkaldende mutation i patienten nu et major kriterium. Det er ikke i detaljer defineret, hvornår en mutation kan regnes for sygdomsfremkaldende.

#### DIFFERENTIALDIAGNOSER

Den vigtigste differentialdiagnose er benign højre ventrikels udløbsdelstakykardi. Denne lidelse er ikke familiær, kan ofte behandles med kateterablation og er forbundet med en god prognose. Almindeligt fysiologisk respons på træning kan medføre EKG-forandringer og let højre ventrikel-dilatation [22, 23]. Andre væsentlige differentialdiagnoser er, dilateret kardiomyopati, kardial sarkoidose, kardiel dystrophia myotonica, kongenitte hjertesygdomme og andre arvelige arytmisyndromer (langt QT-syndrom, Brugada syndrom og katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi).

#### SYGDOMMENS FORLØB OG RISIKOSTRATIFICERING

ARVC er beskrevet hos småbørn og hos patienter over 80 år, men den gennemsnitlige debutalder er ca. 35 år med en mindre overvægt af mænd og fysisk aktive individer [1, 13, 24]. Et klassisk forløb er en arytmisk *hot phase* med stor arytmisk aktivitet, der medfører,



#### FAKTABOKS

Arytmogen højre ventrikel-kardiomyopati er en progressiv, arvelig hjertemuskel sygdom.

De typiske symptomer er palpitationer, besvimelser og pludselig hjertedød.

Sygdommen diagnosticeres som et syndrom på baggrund af et bredt spektrum af undersøgelser. Særligt i de tidlige faser af sygdommen kan diagnosen være vanskelig at stille.

De metoder, man har til risikostratificering, er begrænsede, og generelt anbefales en implanterbar kardioverter-defibrillator som sikkerhed mod pludselig arytmidød.

Det anbefales, at førstegenerationsslægtninge tilbydes undersøgelse.

I ny forskning har man påvist, at ca. 40% af patienterne har sygdomsfremkaldende mutationer i gener, der koder for desmosomproteiner.

at diagnosen ARVC stilles. Herefter kan der være et roligt forløb i op til flere årtier inden næste hændelse. Andre patienter har kontinuerlig voldsom arytmienheds og behov for talrige terapier [13].

Risikostratificering er vanskelig. Resultaterne fra flere retrospektive studier har vist, at synkope, ventrikulær takykardi, positiv familiehistorie, *QRS-dispersion* > 40 ms, tidlig symptomdebut, *transmembranprotein-43 (TMEM43)*-genotype og hjertesvigt er risikomarkører [17, 24-27]. I en kohorte på 130 patienter var kliniske tegn på højre- eller venstresidigt hjertesvigt sammenholdt med dokumenteret ventrikulær arythmi en stærk prædikator for dårlig prognose [24].

#### MOLEKYLÆRGENETISK BAGGRUND

Store fremskridt er opnået inden for den molekylærgenetiske forståelse af ARVC i det seneste årti. Der har været særligt fokus på gener, som koder for celleadhænsionsproteiner (desmosomer). ARVC nedarves autosomal dominant, men sjældne recessive former er beskrevet [28, 29]. Disse recessive former har ofte kutan involvering og ses oftest hos konsangvine familier. Til dato er otte gener associeret med ARVC.

De fem vigtigste gener koder for desmosomproteiner: desmocollin-2 (DSC2) [30] desmoglein-2 (DSG2) [31], desmoplakin (DSP) [32], plakoglobin (JUP) [29] og plakophilin-2 (PKP2) [33]. Prævalensen af mutationer i disse fem gener varierer meget mellem forskellige kohorter, men PKP2-mutationer er generelt de hyppigst forekommende [7]. Ud fra vores aktuelle viden kan den kliniske præsentation, forløbet eller behovet for implanterbar kardioverter-defibrillator (ICD)-enhed ikke forudsiges ud fra, hvilket af disse fem gener der er involveret. Penetransen er meget varierende og kan være så lav som 30% [34]. Ydermere kan sygdommen have meget forskellig sværhedsgrad, selv inden for samme familie.

To andre gener er ligeledes foreslået som syg-

domsfremkaldende ved sjældne former for ARVC: hjertets ryanodinreceptor (RYR2) [35] og *transforming growth factor beta-3* (TGF $\beta$ 3). Der er ikke enighed om, hvorvidt disse gener reelt er sygdomsfremkaldende ved ARVC.

I en enkelt rapport har man associeret *TMEM43* [26] med ARVC. Dette gens funktion er ukendt. Fænotypen, der er associeret med mutationer i genet, er speciel og kendetegnet ved fuld penetrans og forekomst af pludselig hjertedød og hjertesvigt. Særligt mænd har en meget alvorlig prognose med en median forventet levetid på 41 år.

Ved intensiv molekylærgenetisk diagnostik (Figur 2) kan en mutation påvises hos ca. 40% af patienterne [7]. Diagnostikken begrænses af de omkostninger og den arbejdsbyrde, der er forbundet med at screene over 45 kilobaser DNA. Ydermere kan patienterne have flere mutationer i samme gen [31] eller i mere end et gen [36] (*compound* og *digenic* mutationsbærere). Påvisning af en mutation er ikke ensbetydende med, at den er sygdomsfremkaldende, og fortolkningen kan være yderst vanskelig. Det er denne artikels forfatteres estimat, at ca. 10% af de rapporterede mutationer ikke er direkte sygdomsfremkaldende. For indeværende er funktionelle ekspressionssystemer ikke alment tilgængelige, og det er i øjeblikket ikke realistisk, at samtlige mutationer udtrykkes funktionelt.

Det er ikke endeligt klarlagt, hvilken molekylær mekanisme, det er, der på baggrund af ovennævnte genmutationer medfører ARVC-fænotypen. En mulighed er svækket adhæsion mellem kardiomyocytterne, som skulle medføre sekundær fibrose. En anden fore-

slået mekanisme er en mere grundlæggende fejl i den cellulære differentiering, som skulle opstå ved ændret signalering gennem Wnt/ $\beta$ -catenin-kaskaden som følge af defekt samling af desmosomet [37]. Det er uafklaret, hvilken rolle hæmodynamiske forhold (herunder fysisk aktivitet) og infektiøse agenser spiller i modificering af fænotypen.

### Behandling og familieudredning

Der findes ingen kausal behandling af ARVC. I dag anbefales implantation af en ICD-enhed til symptomatiske patienter, der opfylder de diagnostiske kriterier for ARVC [38]. Denne behandling har dokumenteret effekt på overlevelsen [17]. Generelt er der dog større tilbageholdenhed med implantation af ICD-enhed til asymptomatiske slægtninge uden dokumenteret arytmi. Potentielle problemer ved implantation af ICD er lang forventet restlevetid, der nødvendiggør talrige batteriskift og livslang stigmatisering. Ydermere er højre ventrikels væg ofte tynd hos denne patientkategori, hvilket kan vanskeliggøre god elektrisk kontakt mellem den implanterede elektrode og myokardiet. Behandling med kateterablation kan være pallierende, men er ikke kurativ. Medicinsk antiarytmisk behandling kan ligeledes have symptomatisk effekt, men yder ikke beskyttelse mod pludselig hjertedød. Amiodaron menes at være det mest effektive middel til behandling af ventrikulære arytmier hos disse patienter [39]. Der er konsensus om, at kraftig fysisk aktivitet frarådes hos ARVC-patienter [38].

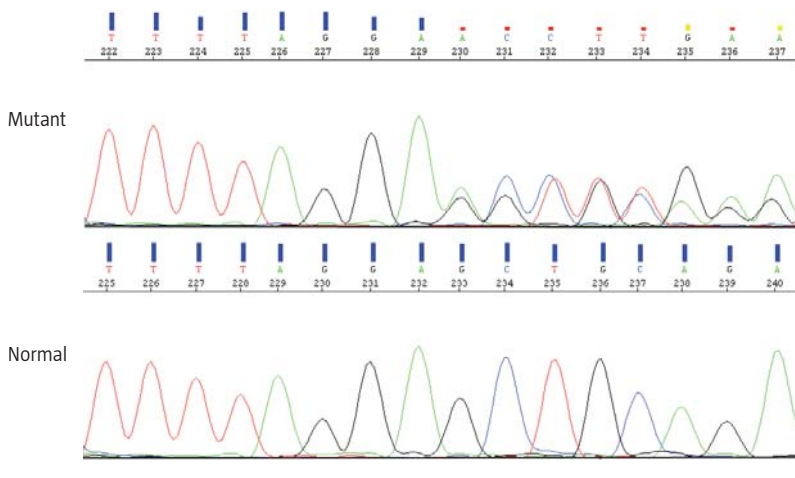
Det anbefales, at førstegenerationsslægtninge tilbydes udredning [38]. Denne udredning tilbydes fra ca. 15-års-alderen. Ud fra et pragmatisk synspunkt kan udredning af slægtninge eventuelt undlades, hvis de er asymptomatiske og har høj alder. Udredningen består af klinisk undersøgelse, 12-aflednings-EKG, Holtermonitorering, ekkokardiografi, *signal-averaged* EKG og evt. MR-skanning. Ved normale eller ukarakteristiske fund følges familiemedlemmerne med ca. treårige intervaller. Ved patologiske fund suppleres med invasive undersøgelser og evt. implantation af ICD. Hvis familiens mutation er kendt, tilbydes slægtninge endvidere genetisk undersøgelse. Hos familier, i hvilke den sygdomsfremkaldende mutation er identificeret, kan alle slægtninge med negativ genetik afsluttes. Positivt genetisk fund, men normal fænotype medfører isoleret set ikke indikation for behandling, men for fortsat kontrol.

### Fremtidsperspektiver

Der er et stort behov for bedre diagnostik ved ARVC, særligt tidligt i sygdommens forløb. En række nye, lovende diagnostiske modaliteter er under validering. Den øgede molekylærgenetiske indsigt rummer lige-

FIGUR 2

Molekylærgenetisk diagnostik for 49-årig kvinde med arytrogen højre ventrikel-kardiomyopati. Der blev fundet en sygdomsfremkaldende ottebaseparsdeletion i plakophilin-2-genet. Til sammenligning vises den normale sekvens.



ledes håb for bedre diagnostik, risikostratificering og udvælgelse af patienter til behandling. Farmakologisk behandling (f.eks. *preload*-reducerende eller antiinflammatorisk) af fænotypisk raske mutationsbærere udgør teoretisk en mulighed for at bremse sygdommens udvikling.

**KORRESPONDANCE:** Alex Hørby Christensen, Hjertemedicinsk Afdeling B, Hjertecentret, Rigshospitalet, 2100 København Ø. E-mail: alexhc@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 17. maj 2010

**FØRST PÅ NETTET:** 16. august 2010

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

**TAKSIGELSE:** Danmarks Nationale Grundforskningsfond for Hjertearytmi (DARC), Danish Cardiovascular Research Academy (DaCRA), Hjertecentrets Forskningsfond på Rigshospitalet, Villadsen Family Foundation, Brødrene Hartmanns Fond og The John and Birthe Meyer Foundation takkes for generel projektstøtte.

#### LITTERATUR

- Peters S, Trummel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol* 2004;97:499-501.
- Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982;65:384-98.
- Tabib A, Loire R, Chalabreysse L 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;108:3000-5.
- Thiene G, Nava A, Corrado D et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129-33.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D et al. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007;115:1710-20.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2175-87.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1813-21.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;71:215-8.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed modification of the task force criteria. *Eur Heart J* 2010, 19. februar (Epub ahead of print).
- Corrado D, Basso C, Leonì L et al. Three-dimensional electroanatomical voltage mapping and histologic evaluation of myocardial substrate in right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:731-9.
- Asimaki A, Tandri H, Huang H et al. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2009;360:1075-84.
- www.arvc.dk (20. juni 2010).
- Dalal D, Nasir K, Bomma C et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation* 2005;112:3823-32.
- Cox MG, Nelen MR, Wilde AA et al. Activation delay and VT parameters in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: toward improvement of diagnostic ECG criteria. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:775-81.
- Peters S, Trummel M, Koehler B et al. The value of different electrocardiographic depolarization criteria in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 2007;40:34-7.
- Nasir K, Bomma C, Tandri H et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation* 2004;110:1527-34.
- Corrado D, Leonì L, Link MS et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084-91.
- Bomma C, Rutberg J, Tandri H et al. Misdiagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:300-6.
- Bomma C, Dalal D, Tandri H et al. Evolving role of multidetector computed tomography in evaluation of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;100:99-105.
- Basso C, Ronco F, Marcus F et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J* 2008;29:2760-71.
- Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? *Cardiovasc Pathol* 2005;14:37-41.
- Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM et al. Prevalence of abnormal electrocardiograms in a large, unselected population undergoing pre-participation cardiovascular screening. *Eur Heart J* 2007;28:2006-10.
- Henriksen E, Kangro T, Jonason T et al. An echocardiographic study of right ventricular adaptation to physical exercise in elite male orienteers. *Clin Physiol* 1998;18:498-503.
- Hulot JS, Jouven X, Empana JP et al. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:1879-84.
- Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999;71:243-50.
- Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet* 2008;82:809-21.
- Turrini P, Corrado D, Basso C et al. Noninvasive risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:161-9.
- Uzumcu A, Norgett EE, Dindar A et al. Loss of desmoplakin isoform I causes early onset cardiomyopathy and heart failure in a Naxos-like syndrome. *J Med Genet* 2006;43:e5.
- McKoy G, Protonotarios N, Crosby A et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;355:2119-24.
- Heuser A, Plovie ER, Ellinor PT et al. Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2006;79:1081-8.
- Pilichou K, Nava A, Basso C et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2006;113:1171-9.
- Rampazzo A, Nava A, Malacrida S et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002;71:1200-6.
- Gerull B, Heuser A, Wichter T et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004;36:1162-4.
- Dalal D, James C, Devanagondi R et al. Penetrance of mutations in plakophilin-2 among families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1416-4.
- Tiso N, Stephan DA, Nava A et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* 2001;10:189-94.
- Bhuiyan ZA, Jongbloed JDH, van der Smagt J et al. Desmoglein-2 and desmocollin-2 mutations in dutch arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients: results from a multicenter study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:418-27.
- Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2006;116:2012-21.
- Arvelige Hjertesygdomme. En vejledning udgivet af Dansk Cardiologisk Selskab. www.cardio.dk (1. marts 2010).
- Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:609-15.