



ACM/ARCV

Besonderheiten im Kindesalter

Univ. Prof. Dr. Ina Michel-Behnke

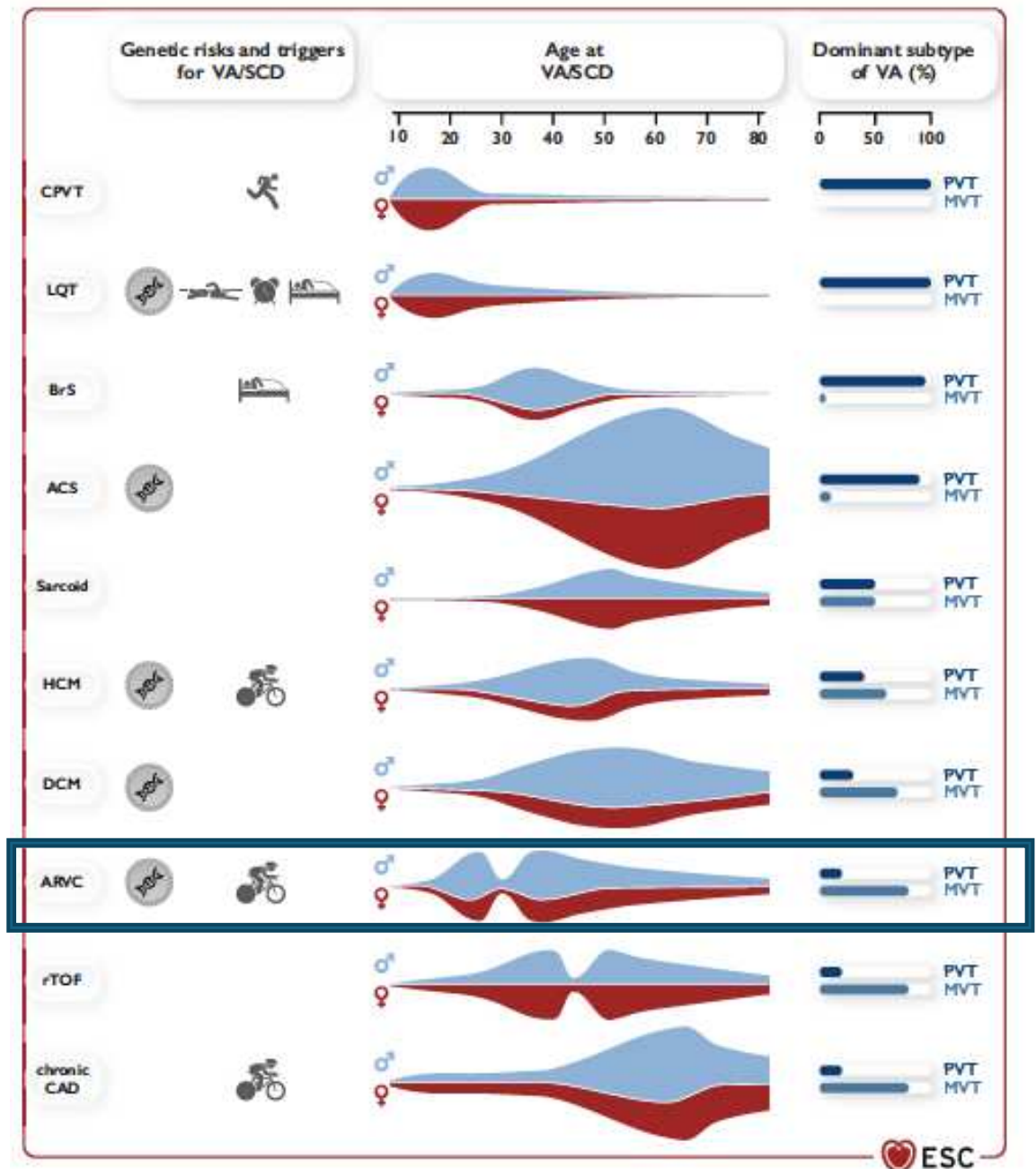
University Hospital for Children and Adolescents

Pediatric Cardiology – Pediatric Heart Center Vienna

Dpt. of

ACM bei Kindern

- Genetische Erkrankung mit unterschiedlicher Penetranz
- “Gendert” – häufiger bei Männern/Knaben
- Autosomal dominant oder seltener rezessiv
- Kleinkinder meist nicht symptomatisch
- Symptombeginn meist bei Schulkindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen
- Fortschreitende Erkrankung mit Schädigung des Herzmuskelgewebes durch Einlagerung von Fett und Bindegewebe



Naxos Erkrankung und Carvajal-Syndrom

- Afro-locken und Starke Verhornung (Hand- und Fusssohlen)
- Autosomal rezessiv
- 100% Penetranz
- Genetisch: Plakoglobingen (Deletion)

- Carvajal-Syndrom (Equador)
- Assoziiert mit einer dilatativen Kardiomyopathie
- Genetisch: Desmoplakingen (Mutation)



Diagnosestellung

Special Report

Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia

Proposed Modification of the Task Force Criteria

Frank I. Marcus, MD, Chair; William J. McKenna, MD, DSc, Co-Chair; Duane Sherrill, PhD;
Cristina Basso, MD, PhD; Barbara Bauce, MD; David A. Bluemke, MD, PhD; Hugh Calkins, MD;
Domenico Corrado, MD, PhD; Moniek G.P.J. Cox, MD; James P. Daubert, MD;
Guy Fontaine, MD, PhD; Kathleen Gear, RN; Richard Hauer, NW, MD; Andrea Nava, MD;
Michael H. Picard, MD; Nikos Protonotarios, MD; Jeffrey E. Saffitz, MD, PhD;
Danita M. Yoerger Sanborn, MD, MMSc; Jonathan S. Steinberg, MD; Harikrishna Tandri, MD;
Gaetano Thiene, MD; Jeffrey A. Towbin, MD; Adalena Tsatsopoulou, MD;
Thomas Wichter, MD; Wojciech Zareba, MD, PhD

Circulation. 2010;121:1533-1541

Echokardiographie

Kardio - MRT

Histologie

EKG /Rhythmusstörungen

Familienanamnese / Genetik

Definition (TFC 2010)

Definitive Diagnose

2 Major-Kriterien

1 Major-Kriterium
und
2 Minor-Kriterien

4 Minor-Kriterien

Borderline Diagnose

1 Major-Kriterium
und
1 Minor-Kriterium

3 Minor-Kriterien

Mögliche Diagnose

1 Major-Kriterium

2 Minor-Kriterien

Echokardiographie

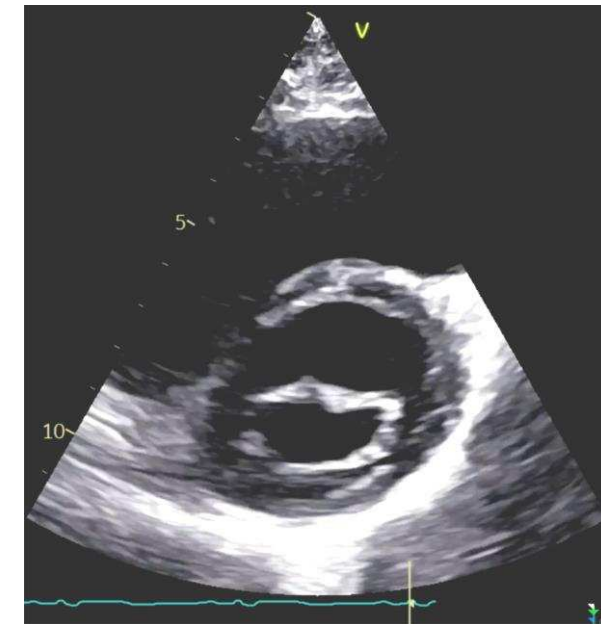
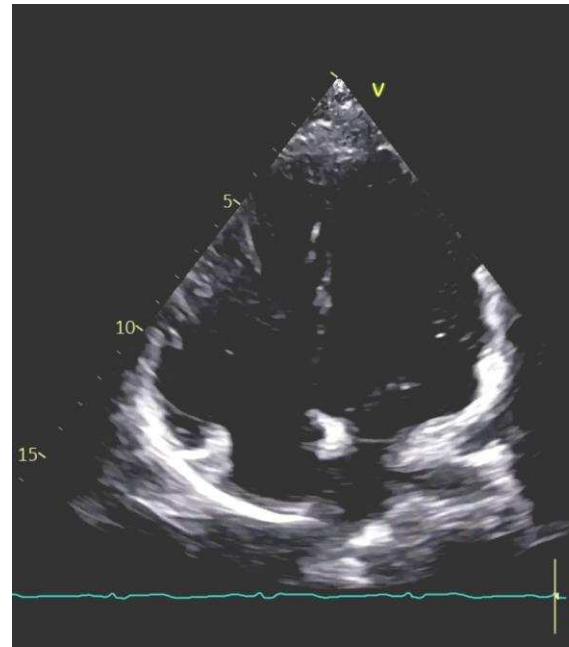
- **Regionale Akinesie, Dyskinesie, Aneurysma**

- RVOT > 19mm/m² (LAX)
- RVOT > 21mm/m² (SAX)
- FAC ≤ 33%

Major

- RVOT ≥ 16 bis < 19mm/m² (LAX)
- RVOT ≥ 18 bis < 21mm/m² (SAX)
- FAC > 33% bis ≤ 40%

Minor



Die Kombination aus Echo, CMR und EKG ist prädiktiv für
Die ACM im Kindesalter.

EKG

- **T-wellen-inversion**

- Majorkriterium bei Erwachsenen
- Normalbefund bei Kindern bis 14.LJ
 - Amplitude
 - T-wellen - diskontinuität

- **Epsilon-wellen**

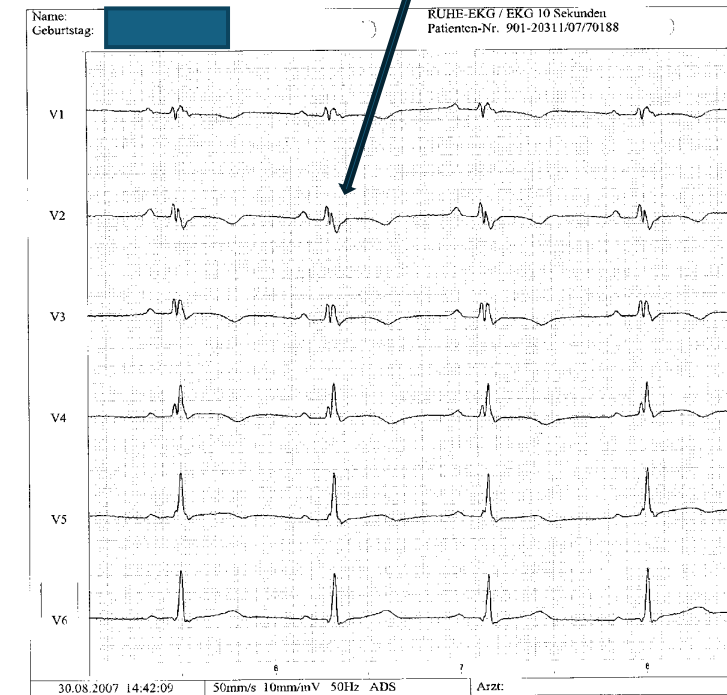
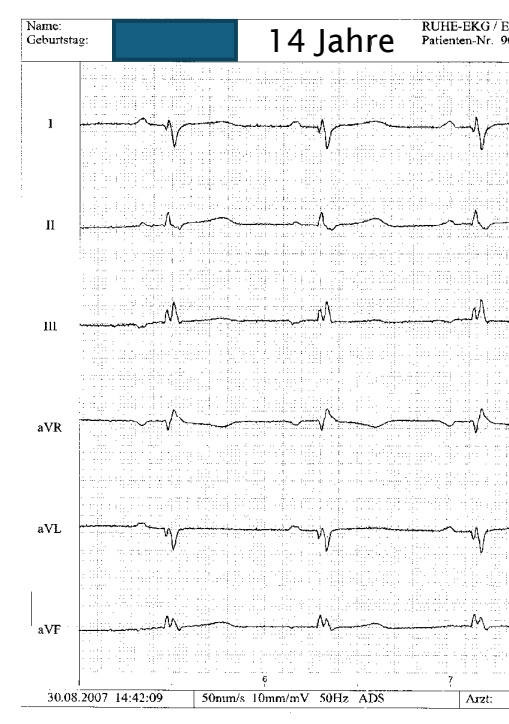
- Bei Kindern selten
- Häufig erst im fortgeschrittenen Stadium

- 90% aller Betroffenen zeichnen im EKG

Aufgesplitterter QRS-komplex

Epsilon-welle

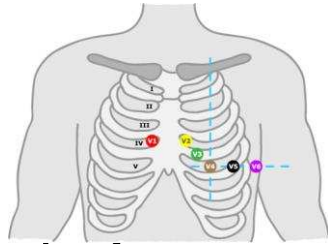
T-welleninversion



EKG

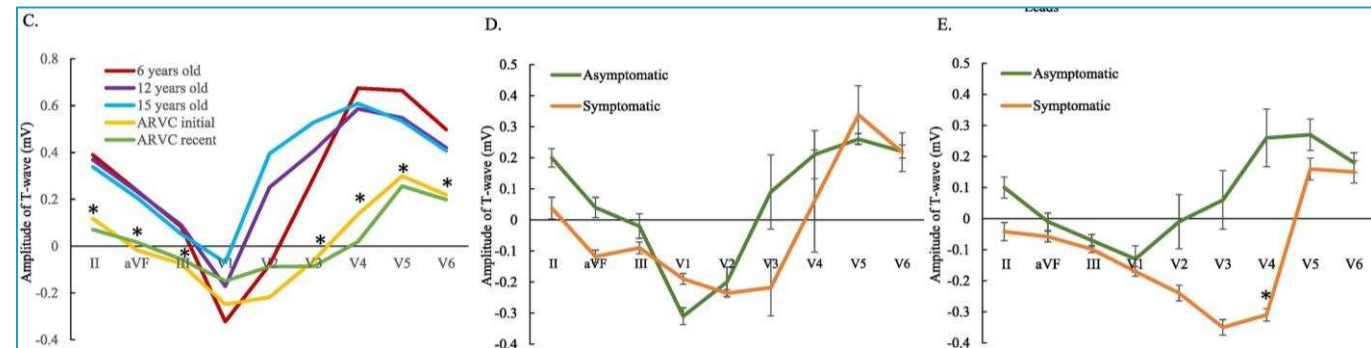
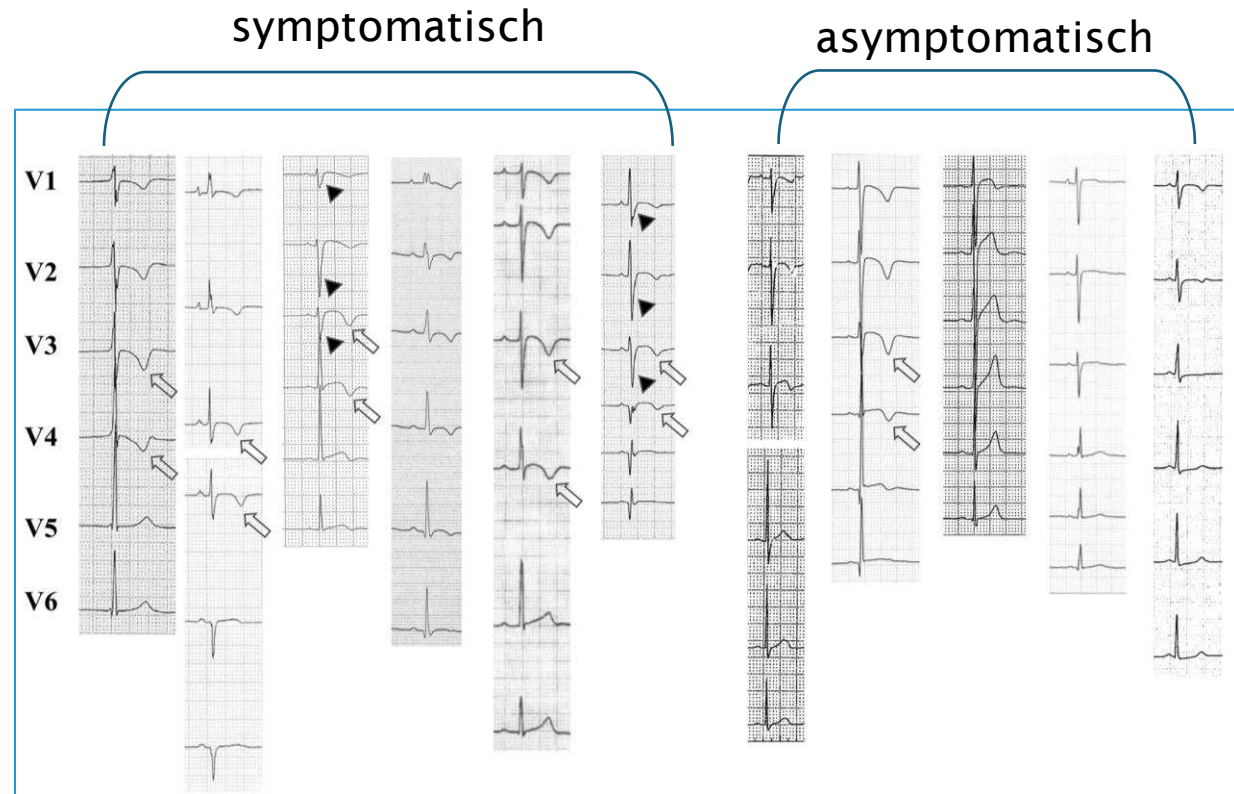
• T-wellen-inversion

- **ACM:** V1-V3
- Amplitude der T-welle niedriger (inf. anterolateral)
- **Gesund:** V1 o. V2 neg. V3, V4 pos



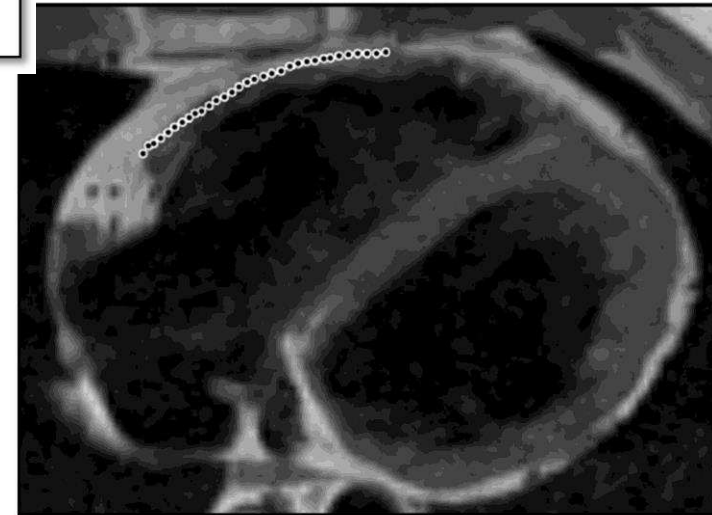
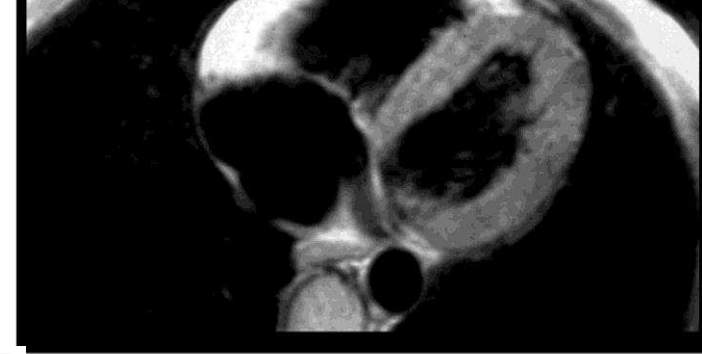
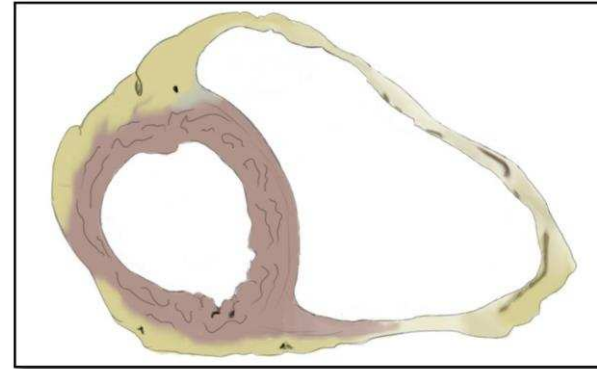
• T-wellen-amplitude im Verlauf

- Initial kein Unterschied zw. Symptomatisch und asymptomatisch
- Im fortgeschrittenen Stadium zunehmend tiefer in V4



Kardio-MRT

- Regionale Wandbewegungsstörungen RV
- RV-dilatation, global oder segmental
- Reduzierte RV-Ejektionsfraktion
- ~~Fetteinlagerungen im Myokard/Endokard~~
- Ausgedünnte RV-wand + Dyskinesien
- ~~Hypertrabekularisierung~~
- Late Gadoliniumenhancement
- Rechter Vorhof – Erweiterung
- Linker Ventrikel – Funktionsstörung, Dilatation



Kardio-MRT / Echo

deWitt et al. JACC 2019
Groeneweg et al. Circ Cardio Gen 2015
Grosse-Wortmann et al 2012
Deshpande, Ped. Cardiol. 2016

- Echo/MRT: Milde Strukturanomalien des RV

Selten RV-vergrößerung, Ejektionsfraktion meist normal

Dyskinesieareal unterhalb der Trikuspidalklappe

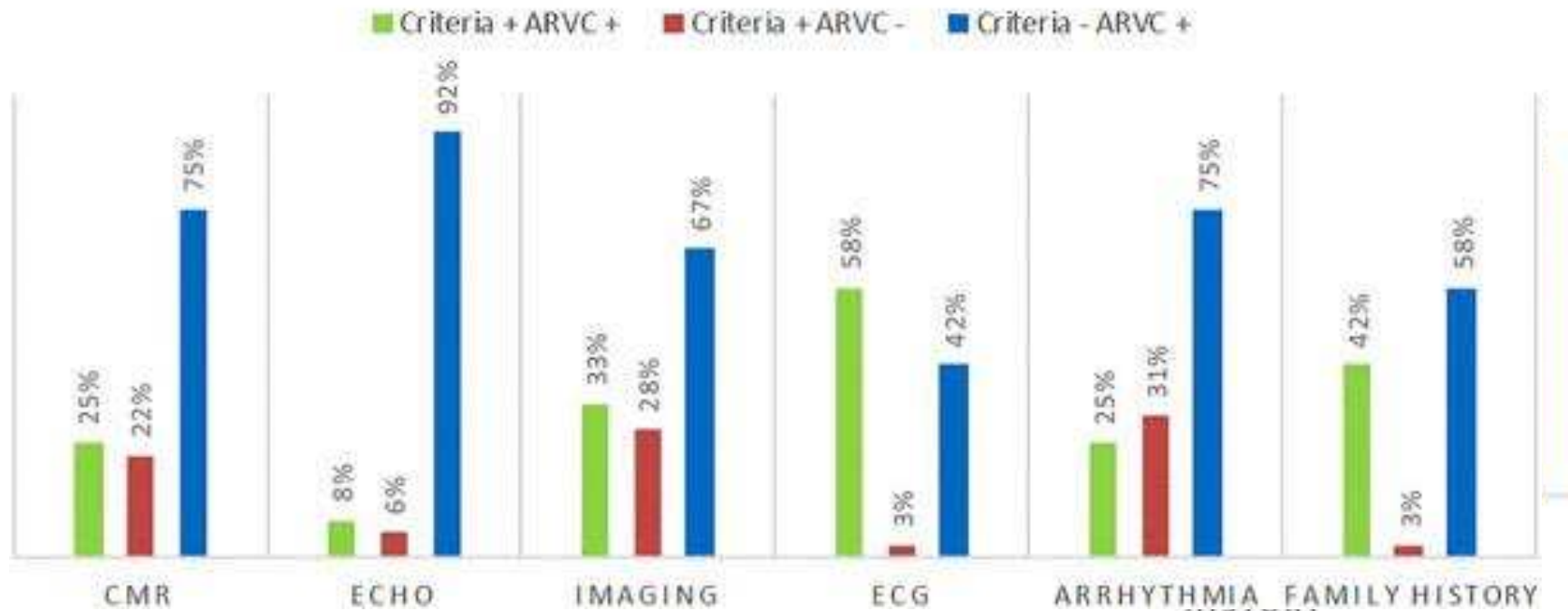
Falsch positive MRT

Linker Ventrikel häufiger betroffen oder biventrikuläre Formen

Differentialdiagnose der Myokarditis häufiger

Kardio-MRT

CONTRIBUTION OF MINOR CRITERIA TO "DEFINITE" ARVC

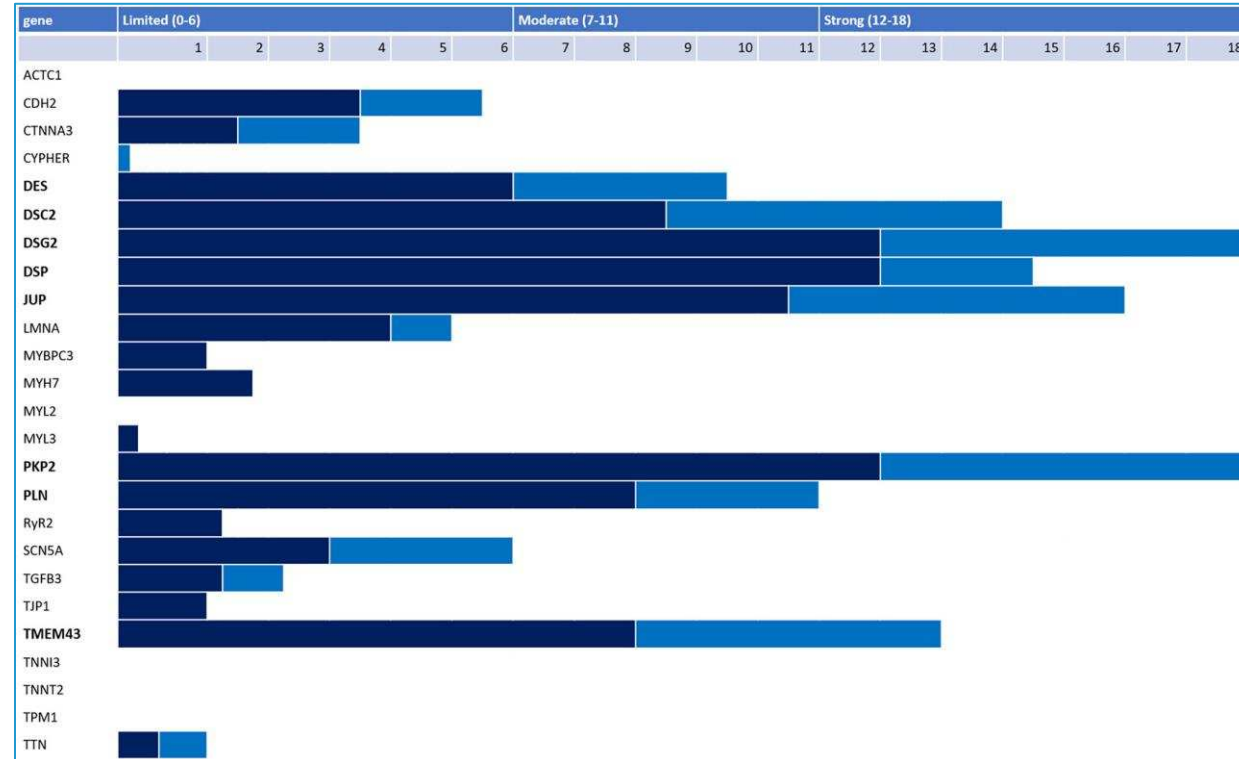


Im Kindesalter präsentiert sich die ACM heterogen
Die TFC – Kriterien sind eingeschränkt anwendbar

Genetik

- Diagnostische Ausbeute 50-60%
- 8 Gene mit moderater/starker Kausalität für ACM
- Homozygot? Heterozygot?
- Kinder/Jugendliche
 - 80% eine oder mehr signifikante Varianten vs. 60% bei Erwachsenen
 - Häufig erst im fortgeschrittenen Stadium
 - 30-40% der Gene ohne Penetranz
 - PK2-varianten – eingeschränkte Prognose

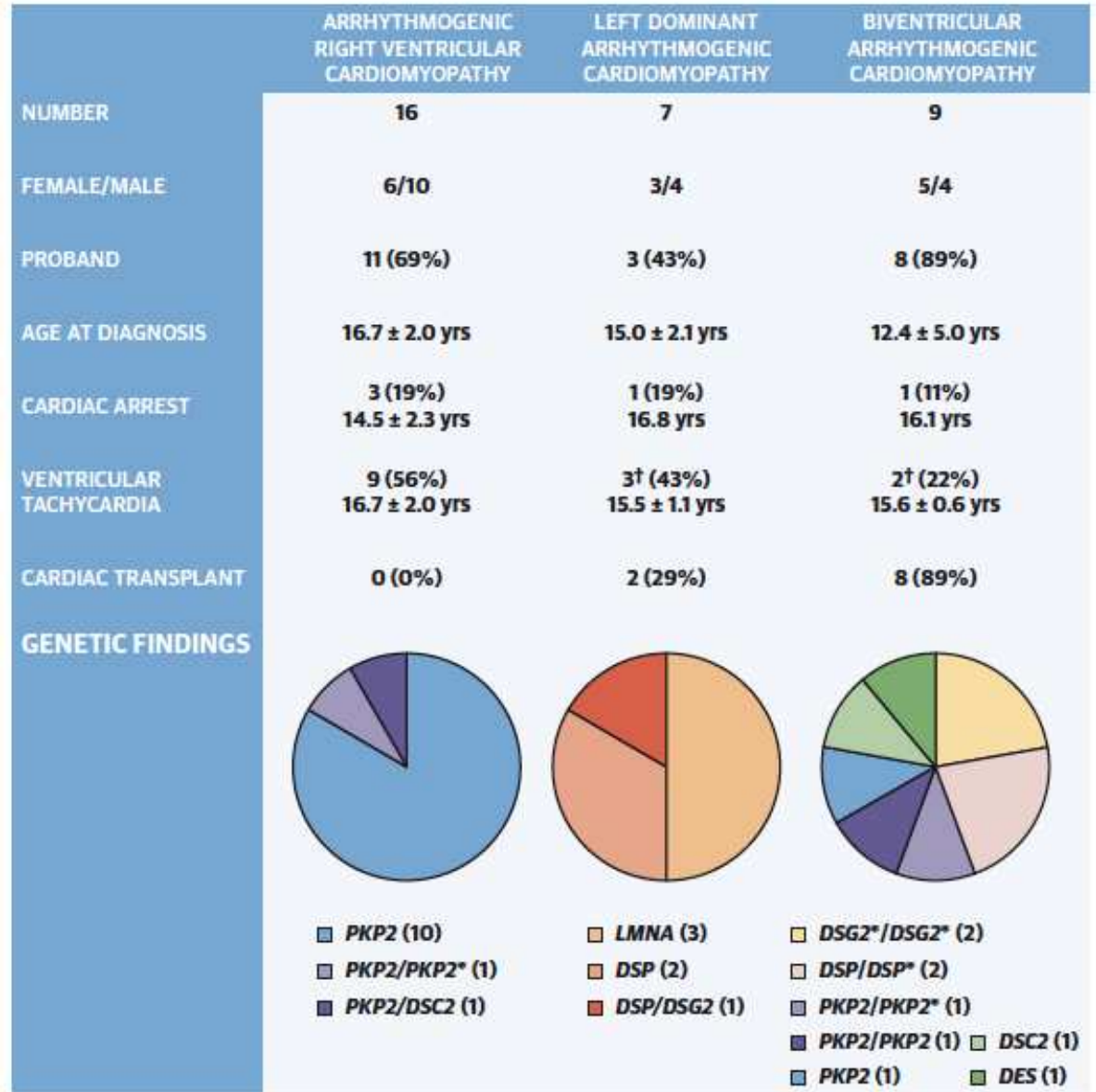
DES, DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2, PLN, TMEM43



Genetik

- RV-ACM
 - Häufiger VT
- BV-ACM
 - Jünger bei der Diagnose
 - Häufiger Mädchen
 - Weniger Arrhythmien
 - Häufiger Herzinsuffizienz/HTX
- LV-ACM
 - Seltener EKG-veränderungen, die dem MRT vorausgehen

CENTRAL ILLUSTRATION Phenotype and Genotype Data From 32 Patients With Manifest Arrhythmogenic Cardiomyopathy



Familienuntersuchung bei genet. Belastung

- EKG, Holter-EKG ab dem 6.LJ mit Intensivierung 13.-19.LJ

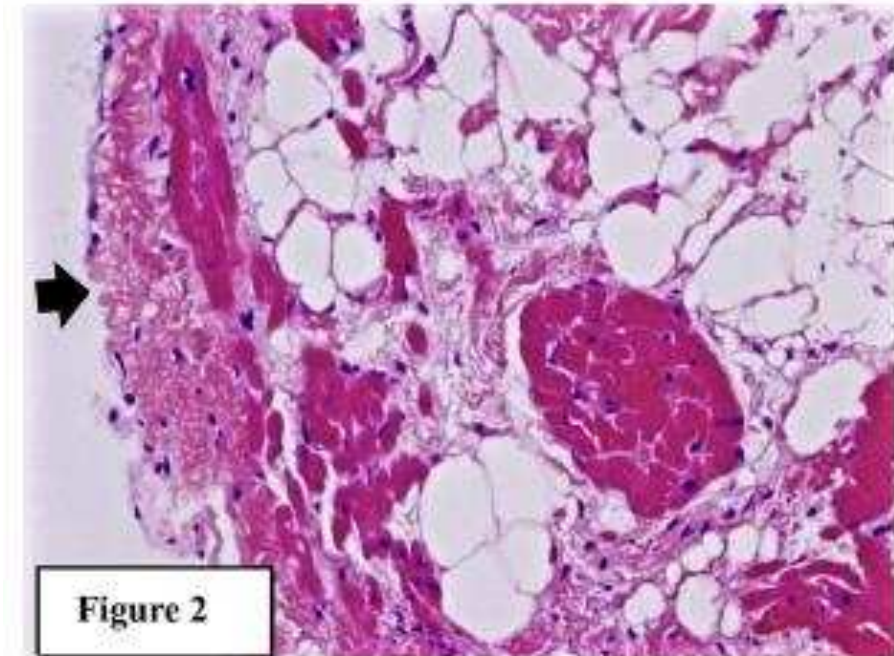
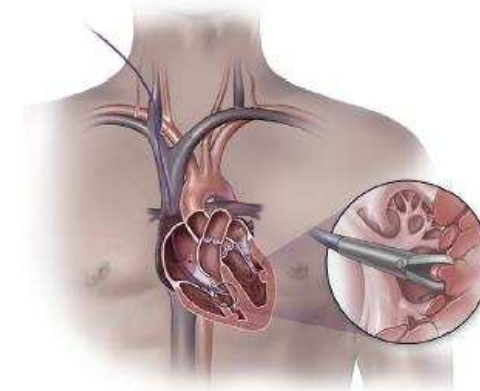
Hershberger et al. J Card fail 2018

	Wer ?	Wann ?	Wie ?	Warum ?
Indexpatient	Frühestes Auftreten Ungünstigster Phänotyp	Nach vollständiger kardialer Evaluierung Stammbaum	Komplette Genvarianten Anzahl Kopien	Planung Familienscreening Genotyp spezif. Betreuung
Familienscreening	Familien mit wahrscheinlichen Varianten Verwandte 1. Grades ab 6(10) Jahre	Gemeinsam mit kardialer Basisuntersuchung	gezielte Suche nach familiären Varianten	Festlegung kardiologischer Folgeuntersuchungen Beratung zu Sport/Aktivität

30% Progression, 14% Neumanifestationen innerhalb der Familien

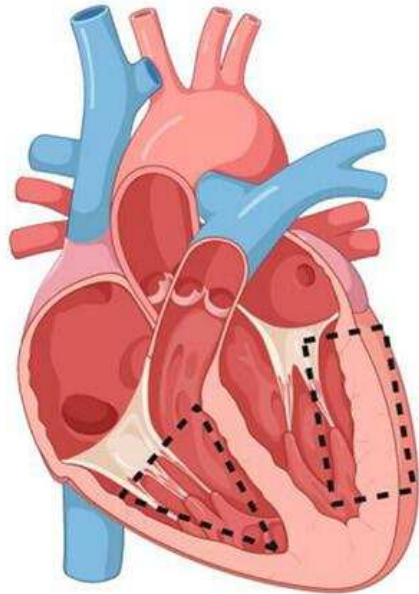
Histologie

- EMB bei noninvasiv nicht zu klärenden Befunden
- Gezielte Punktion im Bereich des “Dreiecks de Dysplasie”
↓
- Sicherung der Diagnose in bis zu 86%
Casella et al. J Am Heart Assoc 2021
- Risiko aufgrund des dünnwandigen Ventrikels erhöht



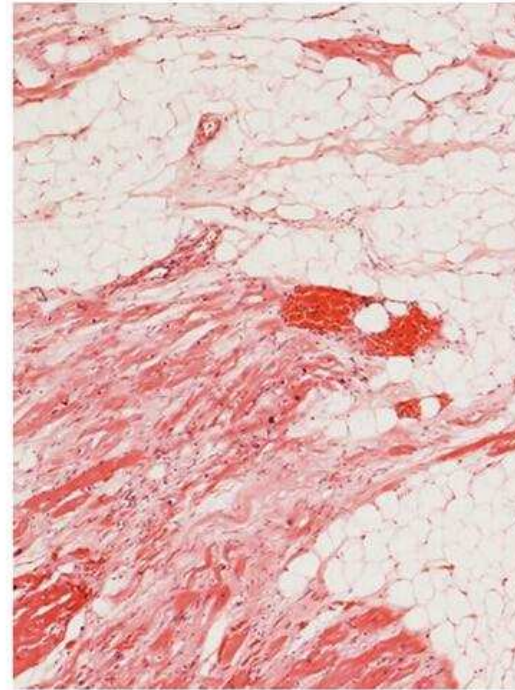
Herzmuskelveränderungen bei ACM

A



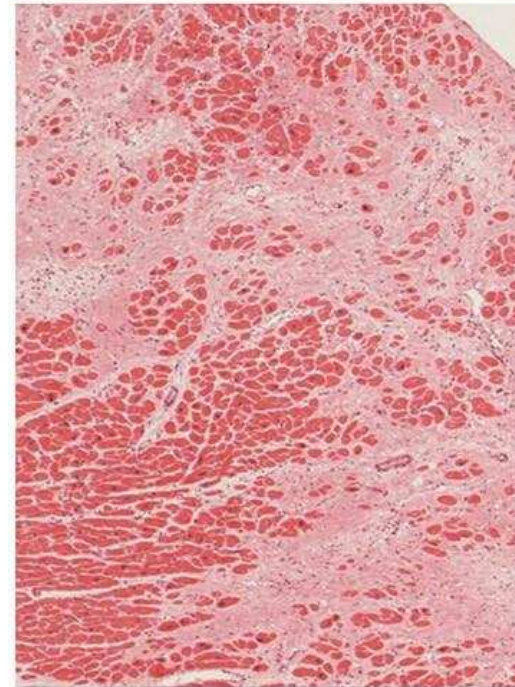
B

Adipogenesis



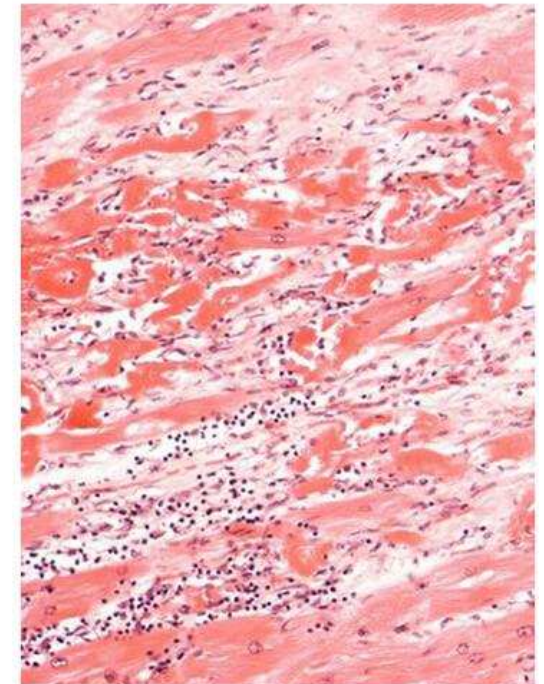
Fett

Fibrosis



Bindegewebe

Inflammation



Entzündung

Was ist anders?

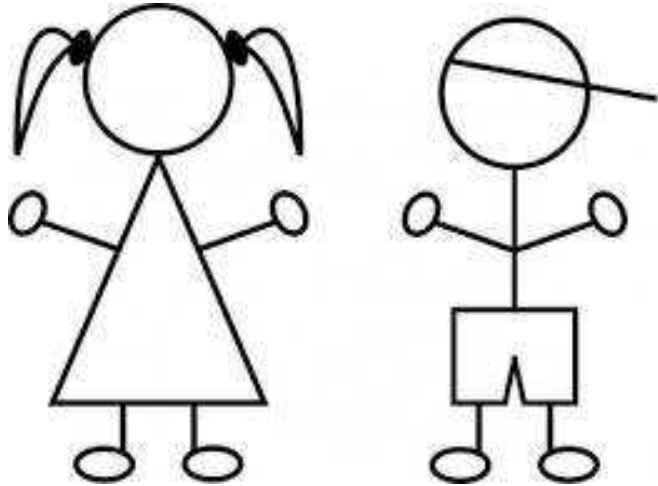


Table 1. Differences in the Modified pediatric criteria as compared to the Task force adult criteria.

Criteria	Modified pediatric criteria	Task force adult criteria
Tissue characterization	<p>Major: Residual myocytes 70% by morphometric analysis (or <60% if estimated) with fibrous replacement of the RV free wall in at least one sample, with or without fatty replacement of tissue in endomyocardial biopsy</p> <p>Minor: Residual myocytes 70–85% by morphometric analysis (or 60–75% if estimated) with fibrous replacement of the RV free wall in at least one sample, with or without fatty replacement of tissue in endomyocardial biopsy</p>	<p>Major: Residual myocytes 60% by morphometric analysis (or <50% if estimated) with fibrous replacement of the RV free wall in at least one sample, with or without fatty replacement of tissue in endomyocardial biopsy</p> <p>Minor: Residual myocytes 60–75% by morphometric analysis (or 50–65% if estimated) with fibrous replacement of the RV free wall in at least one sample, with or without fatty replacement of tissue in endomyocardial biopsy</p>
Ventricular arrhythmias	<p>Major: Presence of any ventricular arrhythmia (sustained or non-sustained)</p>	<p>Major: Non-sustained or sustained ventricular tachycardia of Left Bundle Branch Block morphology with superior axis</p> <p>Minor: Non-sustained or sustained ventricular tachycardia of Left Bundle Branch Block morphology with inferior axis or with unknown axis</p> <p>Major: inverted T-wave in right precordial leads (V₁-V₃) or epsilon wave in the same leads</p>
Repolarization/depolarization abnormalities	<p>Major: Although extremely uncommon, inverted T-waves and epsilon waves in the pediatric population are considered major criteria.</p>	<p>Major: inverted T-wave in right precordial leads (V₁-V₃) or epsilon wave in the same leads</p>
Family history	<p>Minor: Variations of unknown clinical significance mutations</p>	<p>Major: ARVC/D in a first degree relative using the TFC criteria or confirmed pathologically at autopsy or surgery Identification of ARVC/D associated or probably associated gene</p>

Mehr intakte Herzmuskelzellen

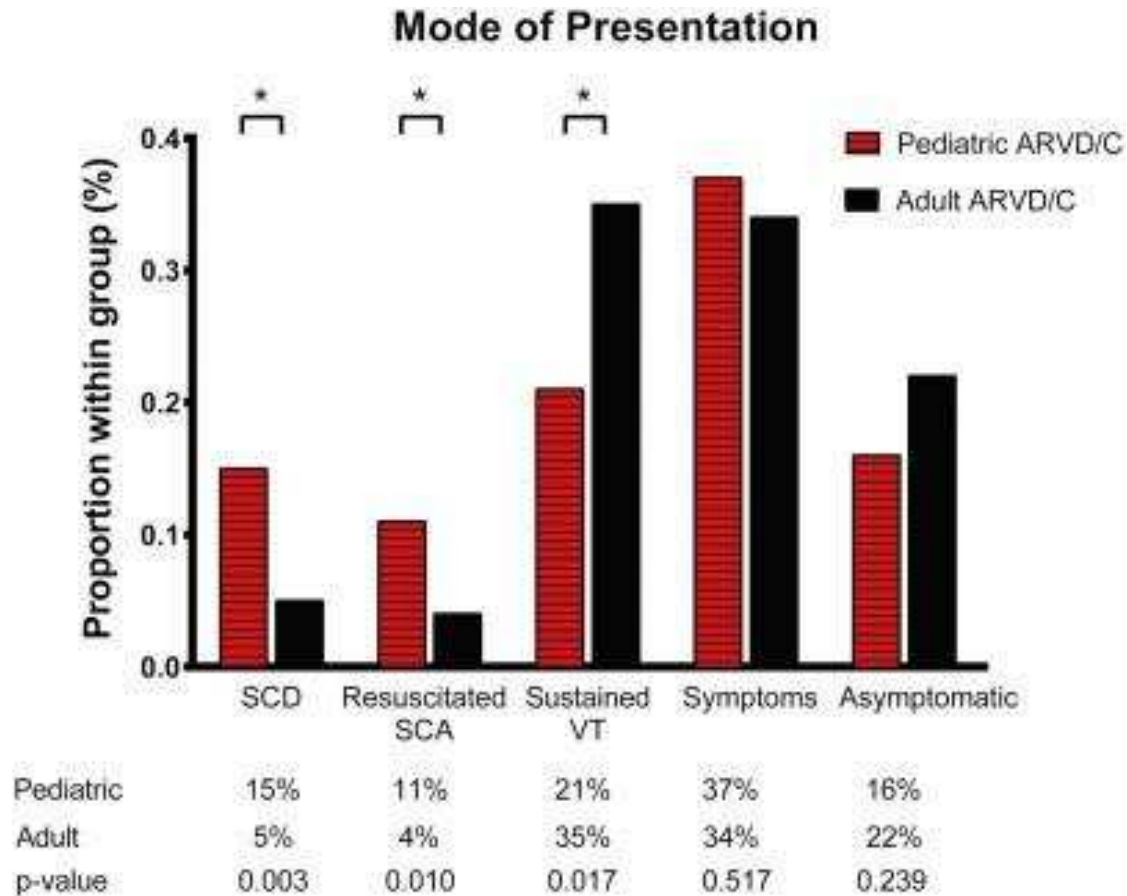
Jegliche ventrikuläre Arrhythmie

T-welleninversion, ε

Unklare Genvarianten
Minorkriterium

Erstmanifestation bei Kindern

Te Riele et al. JACC 2015



SCD: plötzlicher Herztod, SCA: überlebter Herzstillstand
VT-ventrikuläre Tachykardie

- Plötzlicher Herztod häufig das erste Symptom
- Frühe Arrhythmien – Stresshormon induziert
- Trotz frühem Auftreten von Symptomen ist der weitere Verlauf wie bei Erwachsenen (keine schlechtere Prognose)
- Die höhere sportliche Intensität und Dauer der sportl. Aktivität könnten zu einer erhöhten Penetranz der ACM führen.

ARCV/Krankheitsprogression

Asymptomatisch

Dennoch Risiko
für SCD

Genetik
positiv/negativ

Symptomatisch

EKG auffällig

MRT auffällig

Synkopen,

Arrhythmien,

SCD

Symptomatisch

Arrhythmien und
Herzinsuffizienz

Trigger durch

Körperl/psych.
Belastung

Entzündung
(Myokarditis)

Manifestation

Einzelberichte
Fetal positives
MRT

Geburt

Diagnose häufig
nur im Rahmen pos.
Familienanamnese

6-10
Jahre

EKG auffällig
Symptome,
vereinzelt

10-12
Jahre

EKG und MRT auffällig
Symptome, häufiger

12-18
Jahre

Symptomatisch
Höheres Risiko für
Arrhythmien und SCD
Trigger werden wirksam

>18-20
Jahre

Volle Ausprägung
im jungen
Erwachsenenalter

Therapie

- Medikation:
 - Betablocker
 - Langwirksam Kardioselektiv
 - Metoprolol
 - ACE-hemmer
 - Antiarrhythmika
 - (Flecainid, Sotalol, Amiodaron)
- Ablation von VT
 - Primär epikardial
 - Kombiniert endo-/epicardial
 - Hohe Rezidivrate bei progr. Erkrankung
- ICD-implantation
 - Risikostratifizierung (www.arvcrisk.com)
- Herztransplantation (HTX)

Medikation bei ARVC
(Johns Hopkins Protokoll)

Medikation



Therapiebeginn

Wiederholte ICD-schocks

Trotz optimaler β -Blocker therapie

Symptomatische ventrikuläre Arrhythmien

Bei zunehmender Anzahl vorzeitiger VES und

Nicht anhaltender SVT



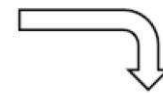
LVEF <40%

Amiodaron



LVEF 40-49%

Sotalol



LVEF \geq 50%

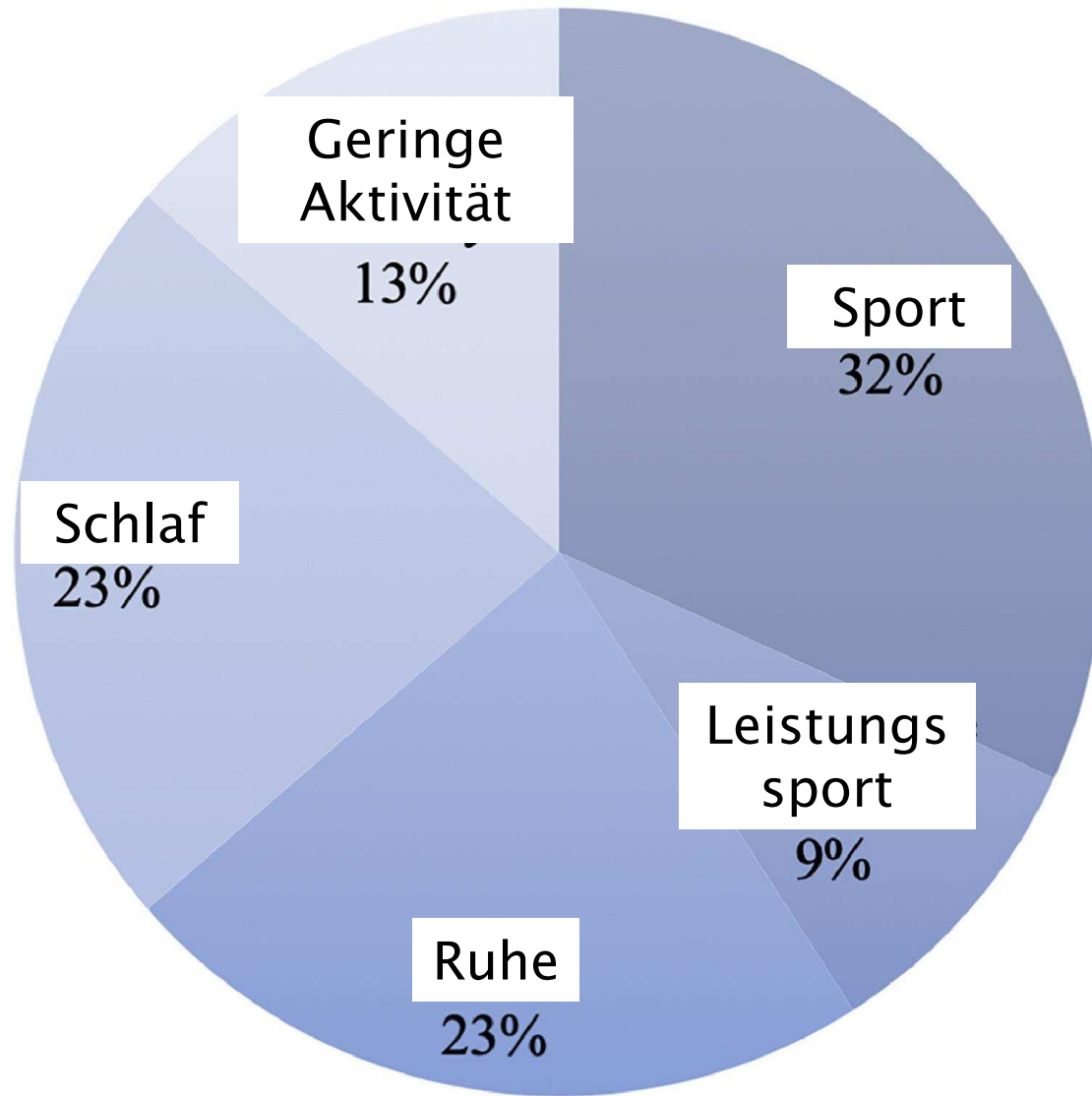
Flecainid

Falls therapierefraktär
Ablation, Kombinationstherapie, andere AA

ICD-implantation bei Kindern

Indikation	Indikations- klasse	Evidenz- grad
ICD-Therapie ist nach überlebtem Herzstillstand durch VT/VF nach Ausschluss reversibler Ursachen indiziert.	I	B
ICD-Therapie ist bei Patienten mit ARVC bei hämodynamisch nicht tolerierten anhaltenden ventrikulären Arrhythmien und einer Überlebensprognose von ≥ 1 Jahr indiziert.	I	B
Die ICD-Therapie sollte bei ARVC-Patienten mit hämodynamisch gut tolerierter anhaltender VT erwogen werden. Komplikationen der ICD-Therapie müssen dabei in Erwägung gezogen werden. Die Ablation gilt hier als Alternative.	IIA	C
Für asymptotische Patienten mit ARVC liegen keine evidenzbasierten Daten zur Risikoeinstufung vor; bei Indikation einer primär präventiven ICD-Therapie muss streng individuell vorgegangen werden unter Abwägung von Nutzen und Risiko sowie Diskussion mit der Familie. Als Risikofaktoren gelten: extensive Erkrankung mit LV-beteiligung, plötzlicher Herztod in der Familie. Synkope mit Verdacht auf VT/VF.	IIB	C

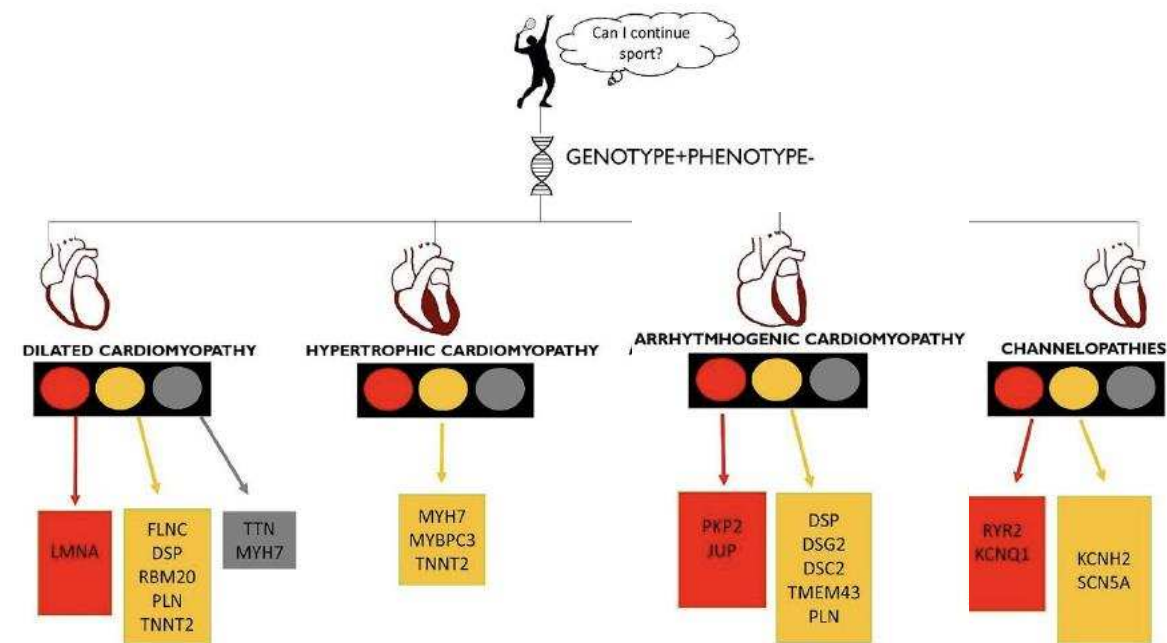
Risiko Plötzlicher Herztod



Körperliche Aktivität zum
Zeitpunkt Herztod
41%

Sport and exercise in genotype positive (+) phenotype negative (–) individuals: current dilemmas and future perspectives

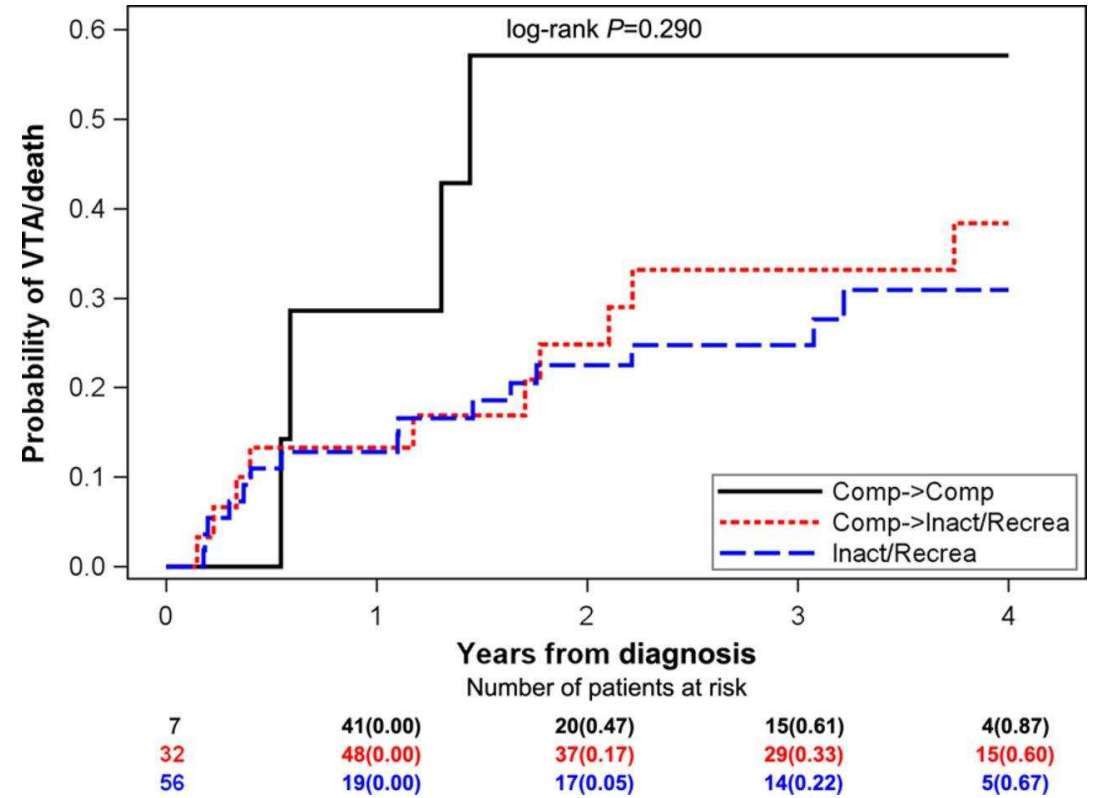
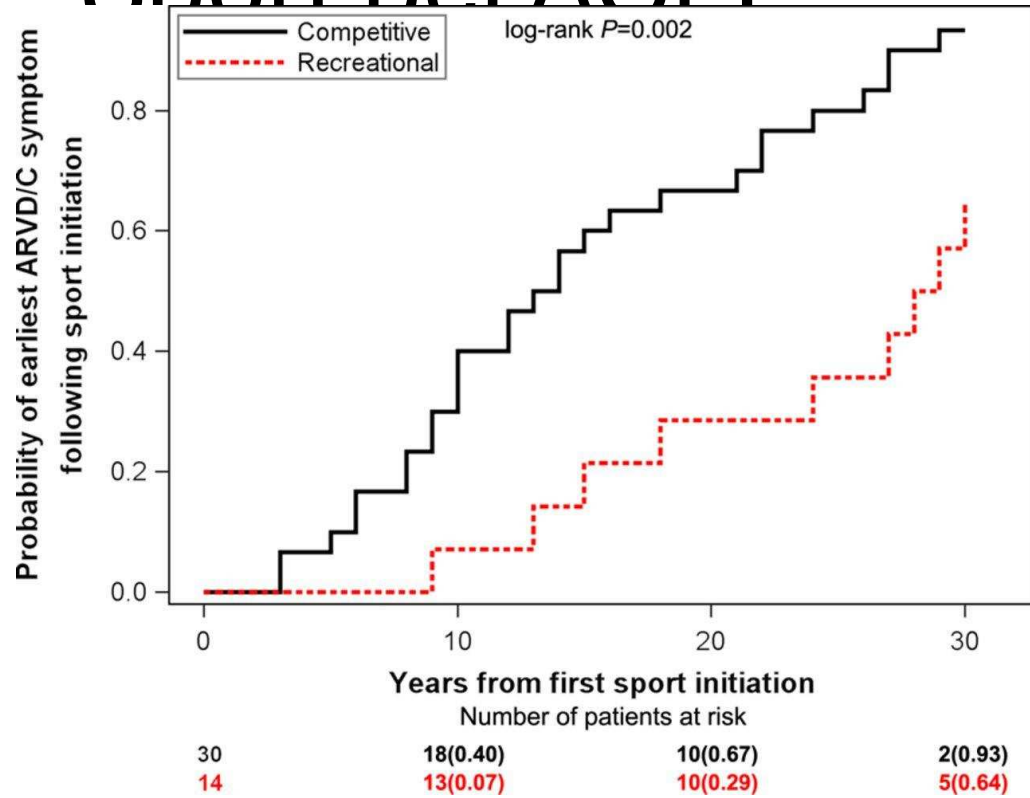
Alessia Paldino ^{1†}, Maddalena Rossi ^{1†}, Matteo Dal Ferro ¹, Irena Tavčar ¹,
Elijah Behr ², Sanjay Sharma ², Michael Papadakis ², Gianfranco Sinagra ^{1‡},
and Gherardo Finocchiaro ^{2*‡}



Sport bei ACM

- Anstrengende körperliche Aktivität kann den Phänotyp der ACM triggern.
- Genotyp – Patienten können durch exzessiven Sport eine ACM entwickeln.
- Leitlinien
 - Wenig Evidenz
 - Teilweise keine Differenzierung ob Genotyp -/+
 - Intensiver Sport generell nicht empfohlen

Sport bei ACM



Patienten Wien

- 16 Patienten (8 weiblich, 8 männlich)
- Alter: 1J, 7 J, 9J, 11J (n=2), 12J, 13J (n=2), 15J, 16J, 18J, 21J
- Genetik: 2x Genetik negativ/ausständig
KCNQ1 + RYR2 , 4x PKP2,RYR2
c.140G>A + DSP c.88GS>A, 2x
DSP heterozygot, 2xDSG2, DSP2-
heterozygot und homozygot, TMP4

EKG Zufall, Qtc 500

Mutter ICD SD surv.

VES unter Belastung

Bruder mit 18 verstorben

Mutter ICD, Kind VES,

Bruder Echo 18 Musterung RV+LV
Erkrankung

Bruder mit 21 verstorben

Zufall Synkope Sport, QTC 1 x 500

Vater + Onkel SCD

Mutter ICD (Dg. Kikli), Kind Screening

Nachsorge Wien

- Individuell zugeschnitten je nach Symptomatik
- EKG, Echo, 24-hr-EKG wenigstens 1x/Jahr
- Belastungs-EKG etwa alle 2 Jahre
- MRT etwa alle 3 Jahre

Sportempfehlung Kinderherzzentrum Wien

(Univ. Prof. Manfred Marx)

Risiko	Typ	Freizeitaktivität	Schulturnen	Wettkampfsport	Bemerkungen
HCMP					
LR	HCMP genetisch pos./phänotyp. neg.	+	+	+/-	
IR	HCMP Septum/HW < 30 mm (z < 6)	+/-	-	-	
HR	HCMP Septum/HW > 30 mm (z > 6)	-	-	-	Ev. ICD
ARVC					
IR	ARVC genetisch pos./phänotyp. neg.	+/-	+/-	-	
HR	ARVC genetisch pos./phänotyp. pos.	-	-	-	Ev. ICD
DCMP					
IR	EF > 35 %	+/-	-	-	
HR	EF < 35 %, QRS > 120 msec	-	-	-	Ev. ICD
LV-noncompaction					
LR	Keine Dilatation, normale Pumpfunktion	+	+	-	unklarer Verlauf
IR	Mit Dilatation, reduzierte Pumpfunktion	-	-	-	wie DCMP

Red flags



- Wiederkehrende “Myokarditis”
- Wiederkehrender Thoraxschmerz mit positivem Troponin im Blut ohne Fieber
- Positive Familienanamnese
- Belastung mit Ventrikulären Extrasystolen im Langzeit-EKG
- Palpitationen, kardiale Symptome



- Betreuung im Zentrum
- Risikostratifizierung im Verlauf wiederholen
- Generationenübergreifender Ansatz
- Screening-Untersuchung pro futuro ?

Observation period 1.1. 2021 - 1.1. 2022 Eastern Austria				
	“Real World” numbers	“Real world” prevalence 1:	Literature prevalence 1:	Expected numbers according to literature
LQTS 1-13	44	15373	2000	338
LQTS 1	24	28184		
LQTS 2	13	52032		
LQTS 3	4	169104		
BrS	24	28184	5000 - 2000	135 - 338
ARVC	11	61493	5000 - 2000	135 - 338
CPVT	4	169104	10000	68
Lamin A/C	3	225472	Extremely rare	?

Vielen Dank !

