

# ARVC/D bei Kindern und jungen Erwachsenen

Thomas Paul

Klinik für Pädiatrische Kardiologie,  
Pädiatrische Intensivmedizin und  
Neonatologie  
Kinderherzklinik  
Georg-August-Universität Göttingen

Göttingen, 11. Januar 2021

# ARVC/D

- Progressiv verlaufende Cardiomyopathie
- Fortschreitender Verlust von Herzmuskelzellen, die durch Fett- und Bindegewebszellen ersetzt werden
- Insbesondere der rechte Ventrikel betroffen, auch biventrikuläre Manifestation möglich
- Ventrikuläre Arrhythmien, Synkopen und Risiko des plötzlichen Herztods schon bei Kindern/Jugendlichen und jungen Erwachsenen
- Einschränkung der Pumpfunktion, Herzinsuffizienz

# ARVC/D

- Geschätzte Prävalenz 1/5.000
- Mutationen im Desmosomen- bzw. Plakophilin2-Gen
- Autosomal dominanter Erbgang
- Positiver genetischer Nachweis bei ca. 60% der Patienten
- Unvollständige Penetranz und unterschiedliche klinische Ausprägung; Männer 3x häufiger als Frauen betroffen
- Beginn der Erkrankung häufig im 2. Lebensjahrzehnt

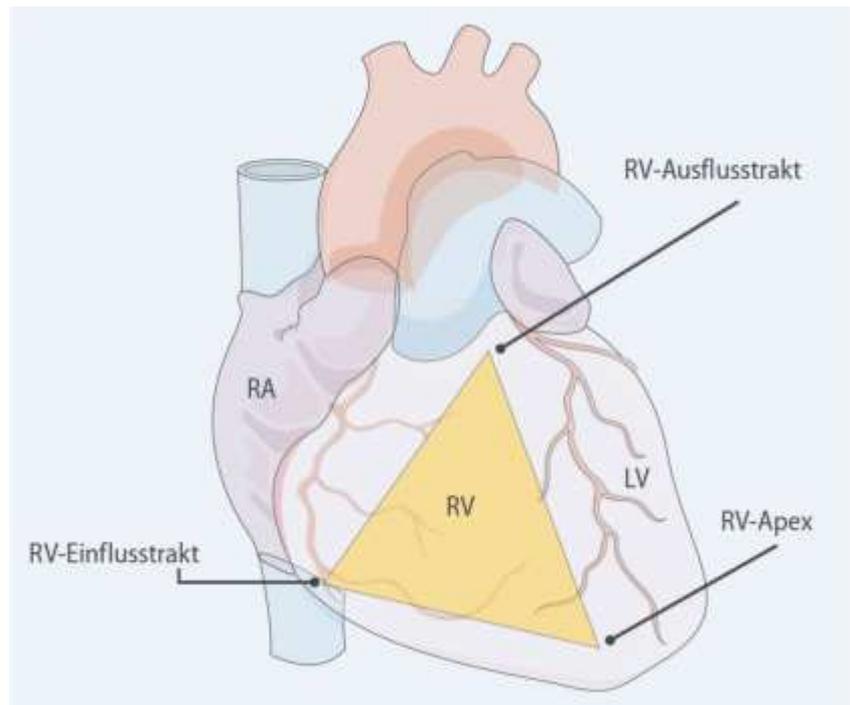
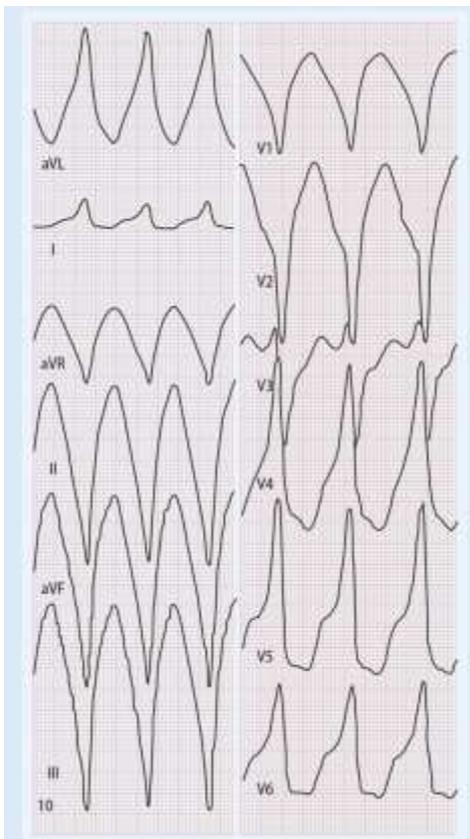
# Plötzlicher Herztod bei Kindern und Jugendlichen

Pilmer CM et al., Heart Rhythm 2014

Diagnosis	n	% of SCD
ARVC	9	16
Possible ARVC	5	9
Myocarditis	14	25
Other myocardial disease	9	16
HCM	8	14
Aortic dissection	3	5
ALCA	2	4
DCM	2	4
BAV	1	2
Aortitis	1	2
Arteritis	1	2
KD coronary	1	2

N=59 Kinder und Jugendlichen mit struktureller Herzerkrankung

# Ventrikuläre Tachykardie bei ARVC



„Dysplasiedreieck“: subtrikuspidal, apikal, RVOT; IVS häufig nicht betroffen

# 3 Phasen des Krankheitsverlaufs

- „Verborgene Phase“: keine Symptome, aber Risiko für VT und plötzlichen Herztod
- „Elektrische Phase“: symptomatische Arrhythmien, Auffälligkeiten bei RV-Bildgebung
- „Diffuse, progressive Phase“: Herzinsuffizienz, oft in Kombination mit ventrikulären Arrhythmien
- „Heiße Phasen“: Einfluß von körperlicher Belastung und Entzündung

# Verdacht auf ARVC bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen

- Palpitationen, ventrikuläre Extrasystolen
- Nicht-anhaltende VT
- Synkopen, überlebter plötzlicher Herztod
- VT mit superiorer Achse und Linksschenkelblock

# Kasuistik

## F.G., Alter 9 Jahre

- Keine signifikanten Vorerkrankungen, Familienanamnese leer
- Im Alter von 6 Jahren 2x Synkope bei Schmerzereignissen

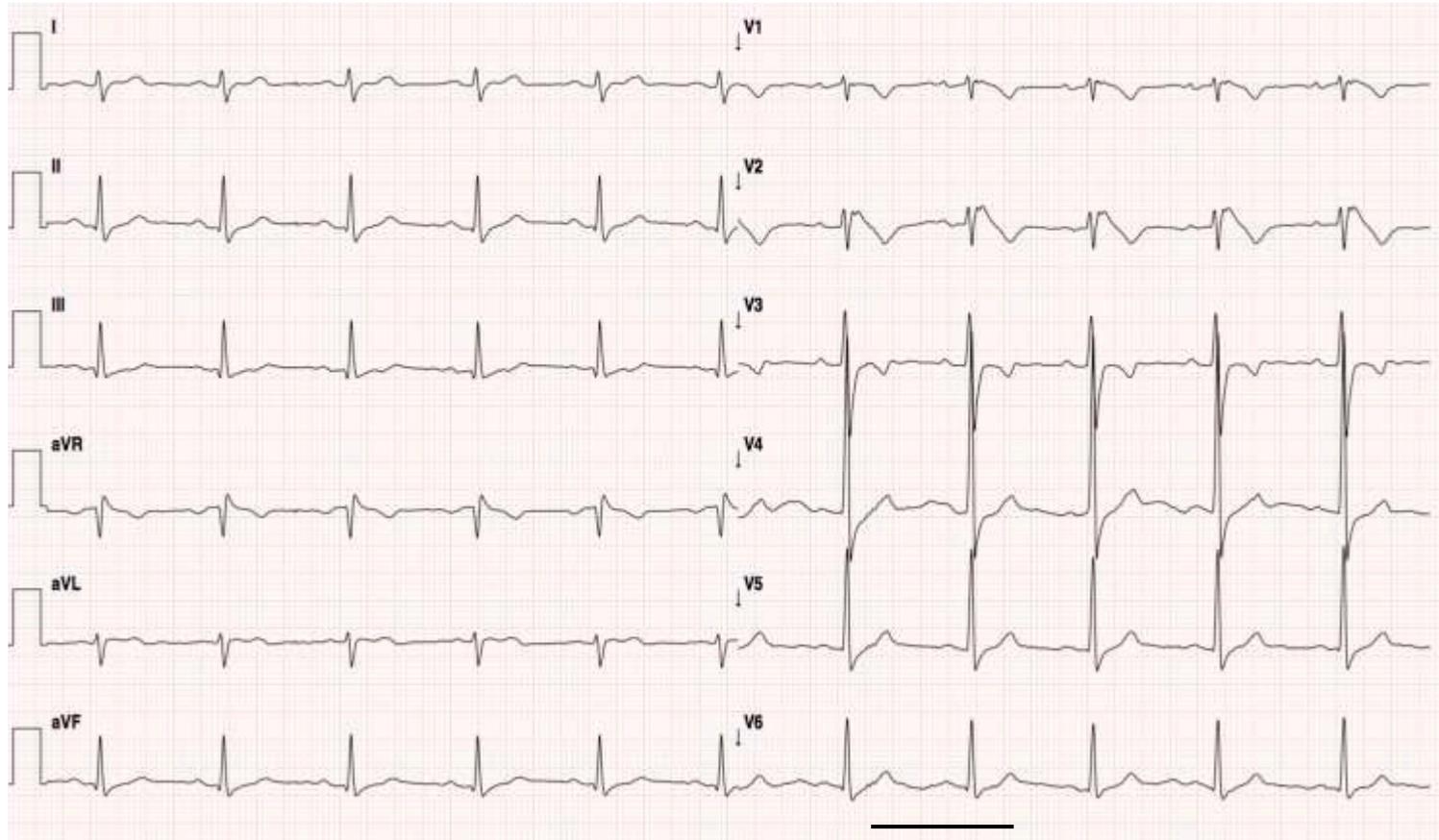
Sturz von der Schaukel

→ Synkope

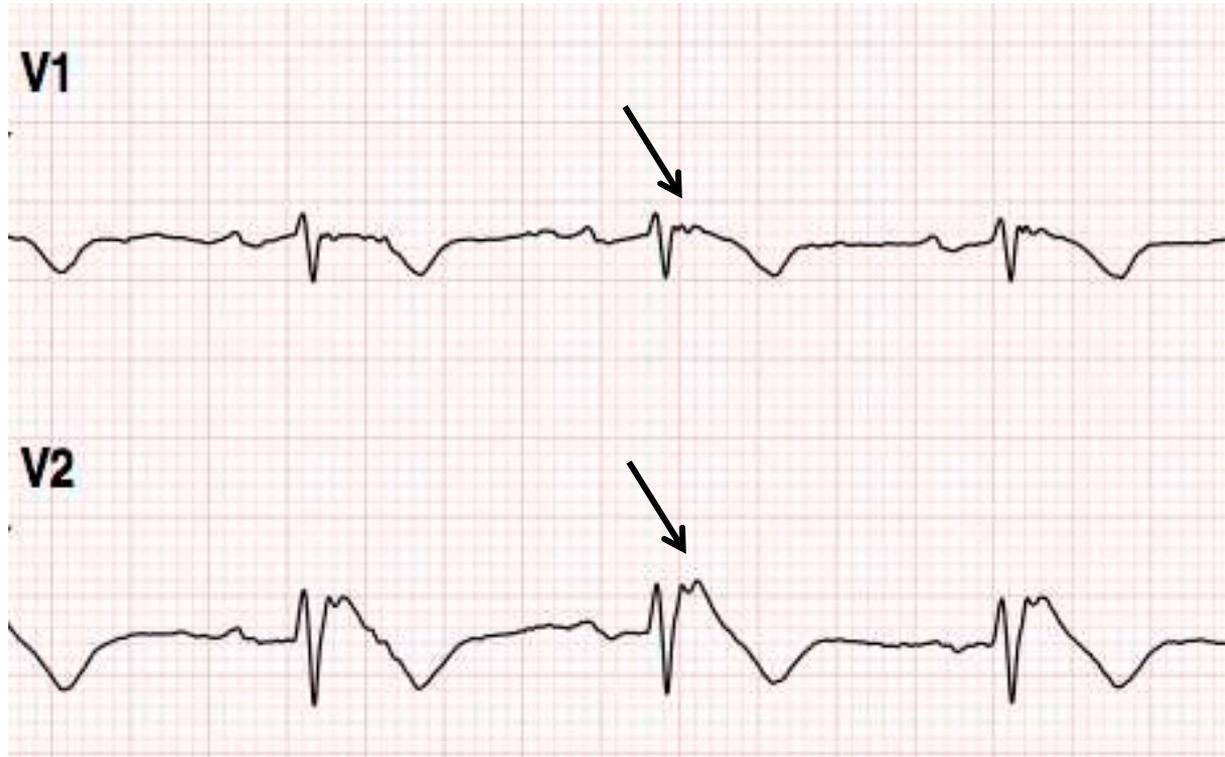
Kollision mit dem Couchtisch

→ Synkope

# EKG



# EKG



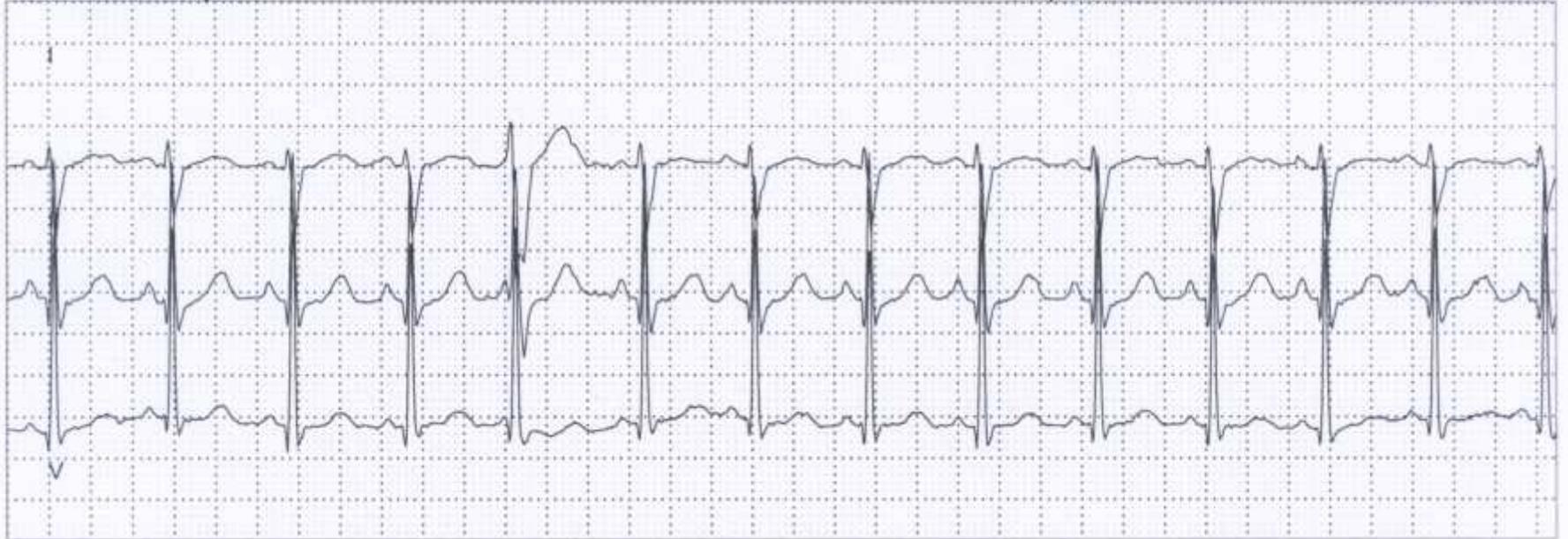
# Weitere Befunde

Ventrikuläre Extrasystole

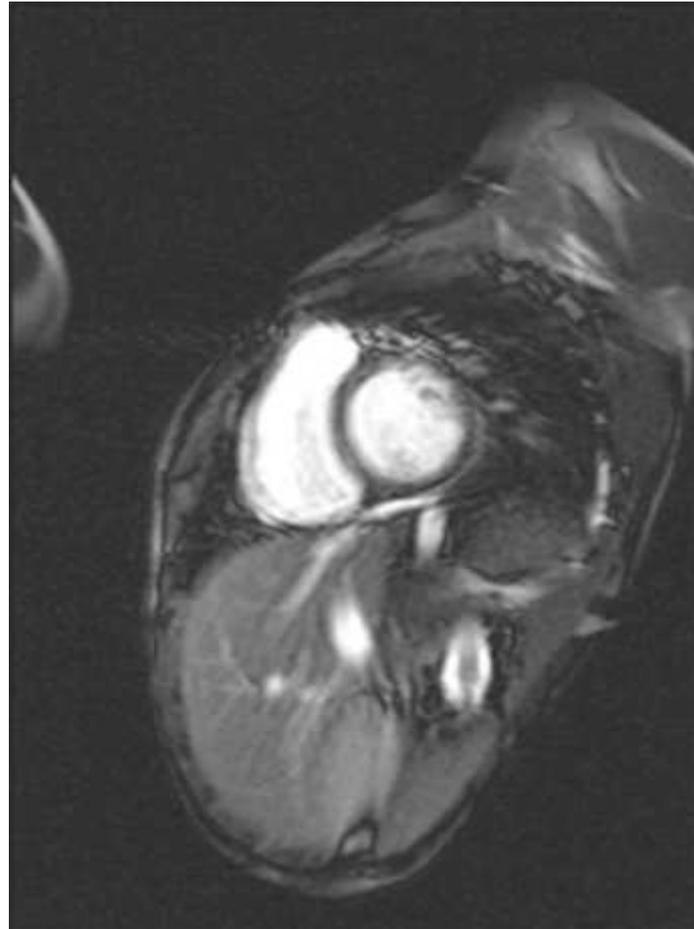
Frequenz 108

10 mm/mV

12:50:52 18.08.2008



# Kardiales MRT

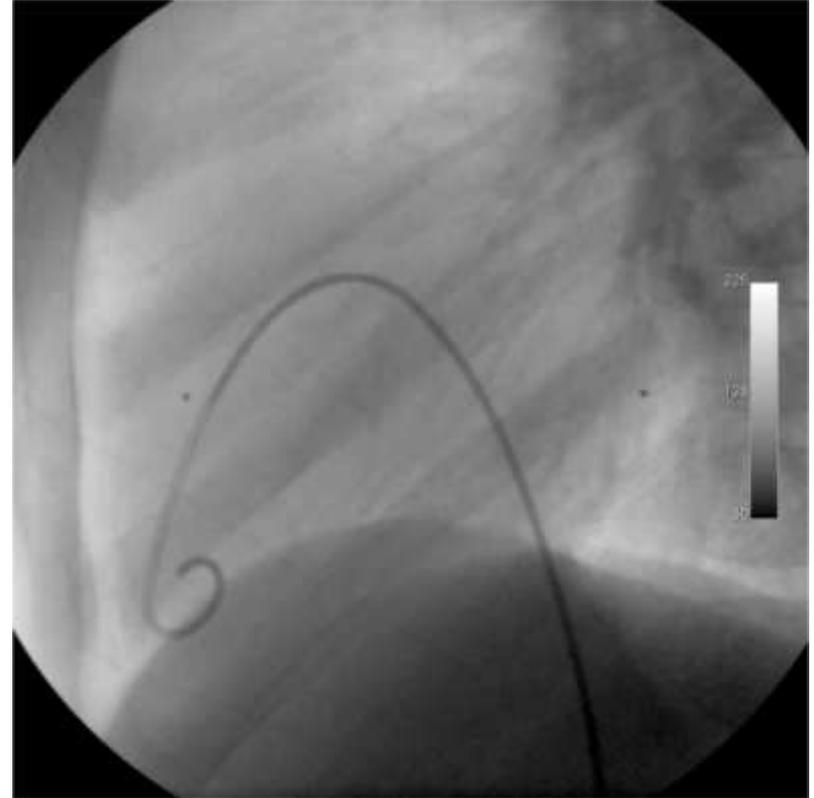
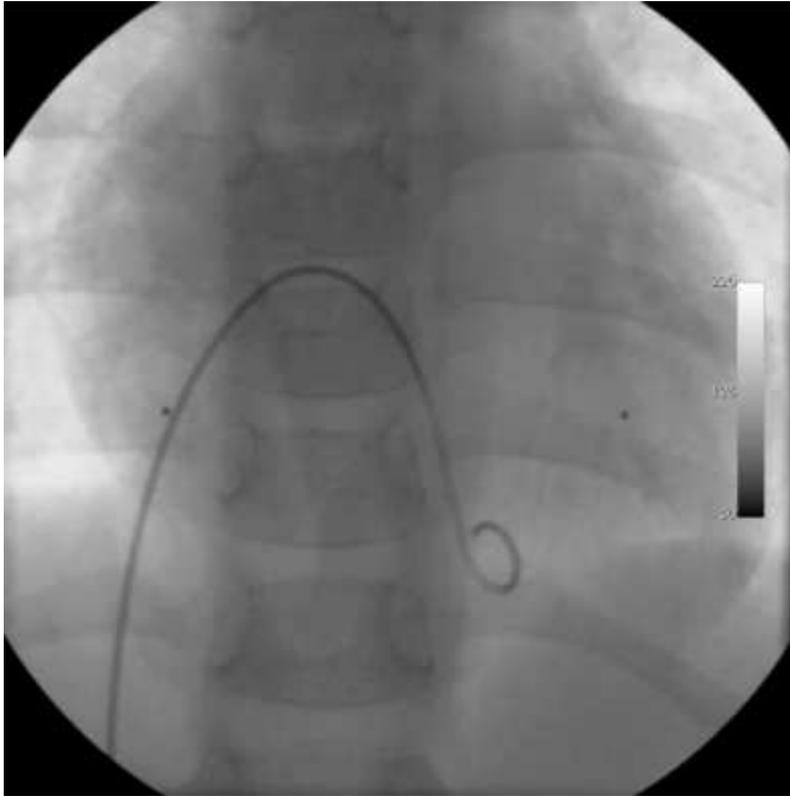


# Invasive Diagnostik zur Diagnosefindung und Risikostratifizierung

## **Herzkatheteruntersuchung:**

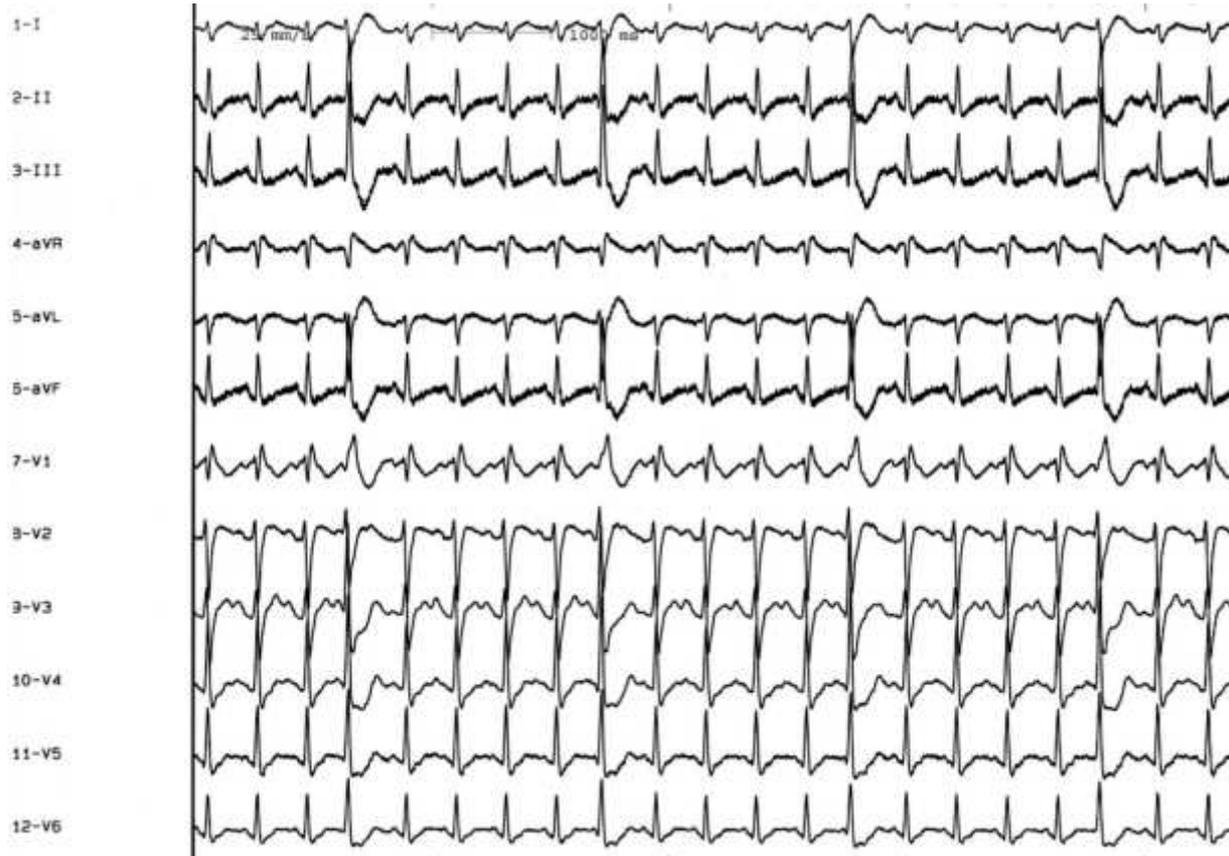
- Hämodynamik
- Ventrikulographien, Koronarangiographien
- Epinephrintest
- Ajmalintest
- Programmierte Vorhof- und Ventrikelstimulation
- Myokardbiopsien

# RV-Angiographie

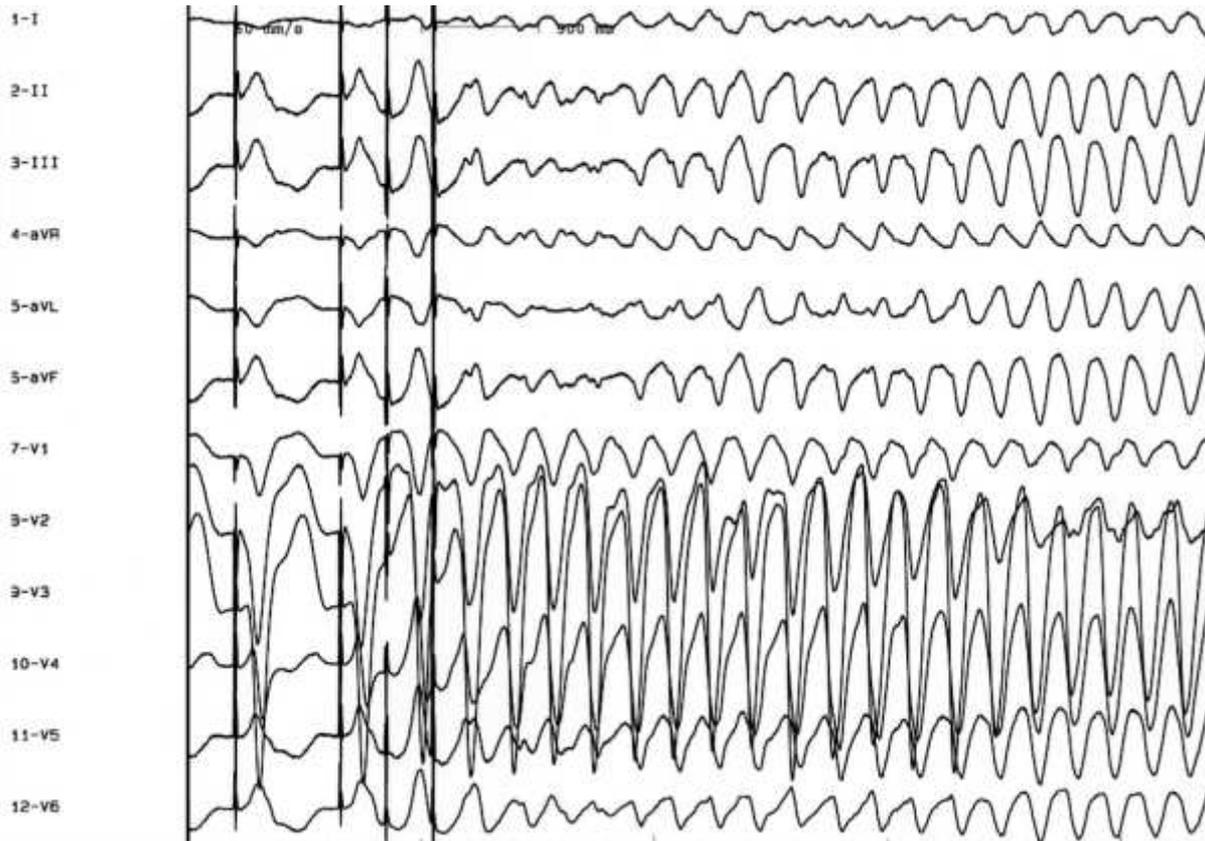


# Epinephrin-Test

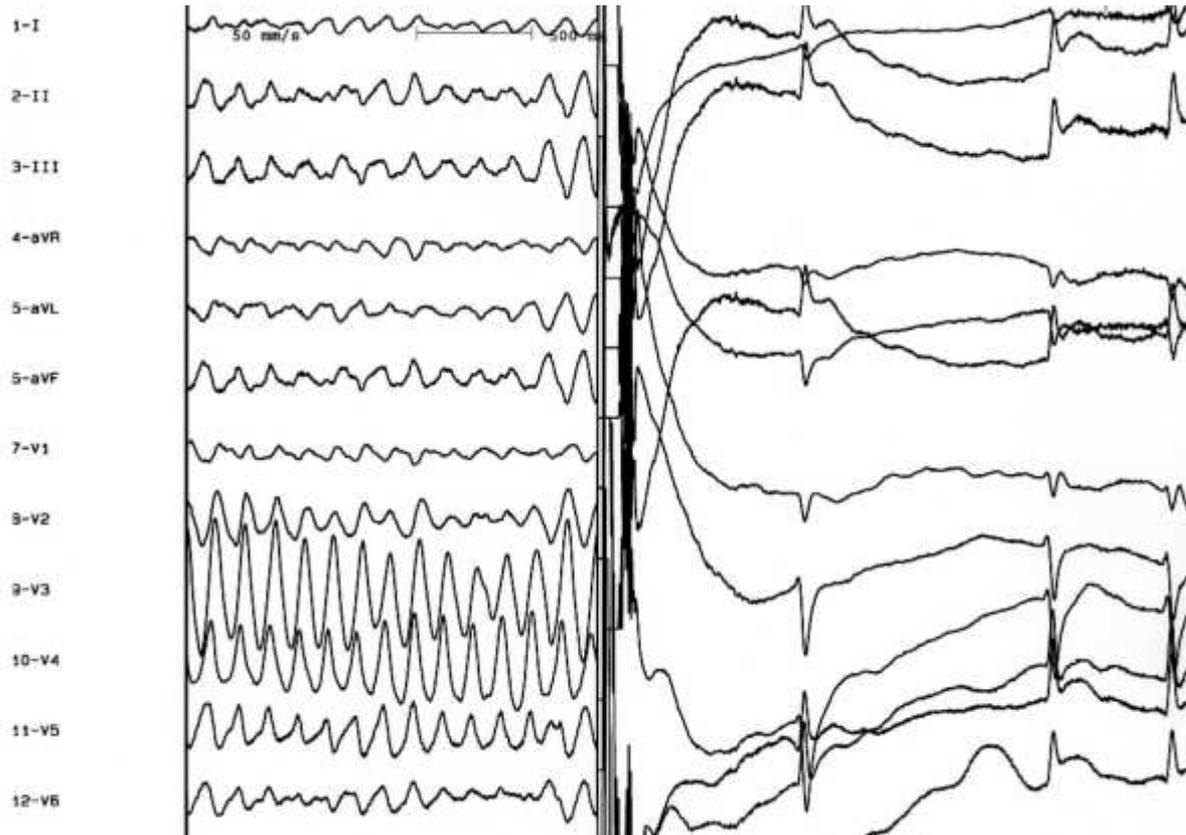
(0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )



# Programmierte Ventrikelstimulation



# Defibrillation



# Weitere Untersuchungen

- Ajmalintest:

Keine Induktion eines Brugada Typ 1-EKG

- Endomyokardbiopsie:

Kein Anhalt für DCM, HCM, Myokarditis

Keine pathologischen Fetteinlagerungen

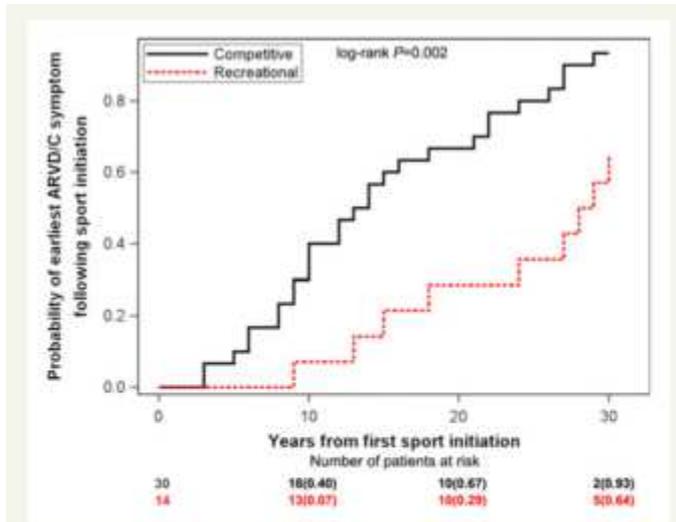
# Molekulargenetik

- Mutation c.1577C>T (p.Thr526Met, Exon 7, PKP2-Gen) und c.3815A>G (p.Glu1272Gly, Exon 23, DSP-Gen) in heterozygoter Form
- Plakophylin-2 Gen-Mutation
- Desmoplakin-Mutation
- Dx: ARVD

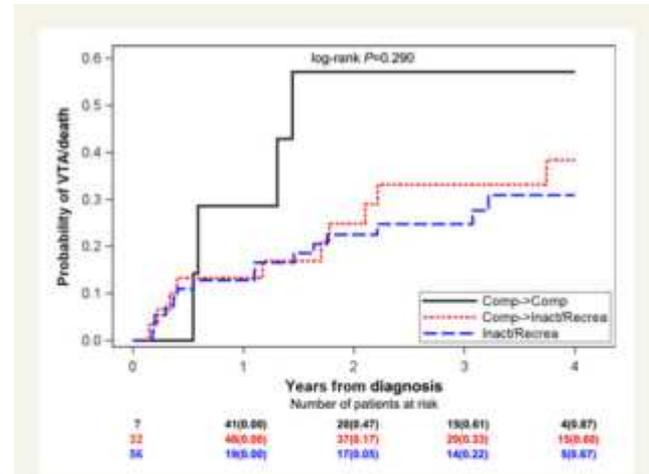
# Therapie

- Ziel: Verhütung des plötzlichen Herztods, Suppression von ventrikulären Arrhythmien, Verhütung eines Fortschreitens der Erkrankung
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Sotalol,  $\beta$ -Blocker
- Implantierbarer Cardioverter/Defibrillator (ICD)
- Katheterablation: nicht kurativ, zur Verminderung der Häufigkeit von ventrikulären Arrhythmien
- Körperliche Schonung
- Herztransplantation

# ARVC/D und Sport



**Figure 2** Kaplan–Meier graph showing the time relationship between first sport initiation and the time of first ARVC symptom in probands who participated in sports on a competitive (black) or recreational (red) level. The x-axis shows years from first sport initiation, and the y-axis shows the cumulative probability of earliest ARVC symptom. ARVC, arrhythmic right-ventricular cardiomyopathy.

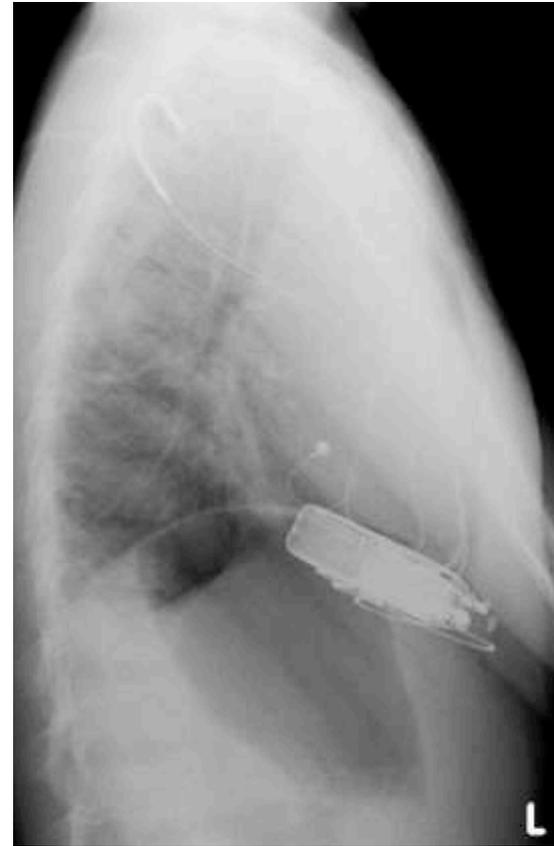
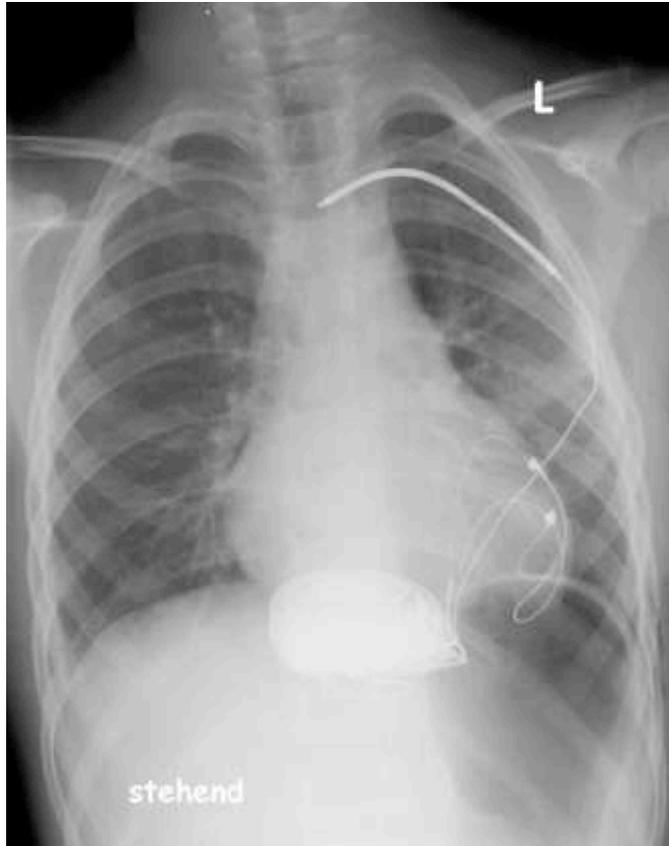


**Figure 3** Kaplan–Meier graph showing the cumulative probability of VTA/death from the time of ARVC diagnosis in probands who participated in sports on a competitive level, both before and after diagnosis (black), who participated in sports on a competitive level before diagnosis and changed sport level to either inactive or recreational after diagnosis (red), or who were inactive or participated in sports on a recreational level both before and after diagnosis (blue). The x-axis shows years from diagnosis. VTA, ventricular tachyarrhythmia; ARVC, arrhythmic right-ventricular cardiomyopathy.

# Therapie des Patienten

- ICD-Implantation
- $\beta$ -Blocker
- Körperliche Schonung, Befreiung vom Schulsport

# Extrakardiales ICD-System plus $\beta$ -Blocker



# Diagnosekriterien ARVD

## 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

# Diagnosekriterien ARVD

- Morphologische und funktionelle Veränderungen (Echo, MRT, Angio)
- Histologische Veränderungen
- EKG-Veränderungen: Depolarisations- und Repolarisationsstörungen
- Arrhythmien
- Familienanamnese/Genetik

# Modifizierte Task Force Kriterien 1

Marcus FI et al, 2010

**Table 2 Modified task force criteria from 2010**

## Global or regional dysfunction and structural alterations

### MAJOR

#### 2D echo criteria

Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm and one of the following measured at end diastole

PLAX RVOT  $\geq 32$  mm (BSA corrected  $\geq 19$  mm/m<sup>2</sup>)

PSAX RVOT  $\geq 36$  mm (BSA corrected  $\geq 21$  mm/m<sup>2</sup>)

Fractional area change  $\leq 33\%$

#### MRI criteria

Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction and one of the following

Ratio of RV end-diastolic volume to BSA  $\geq 110$  mL/m<sup>2</sup> (male) or  $\geq 100$  mL/m<sup>2</sup> (female)

RV ejection fraction  $\leq 40\%$

#### RV angiography criteria

Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm

### MINOR

#### 2D echo criteria

Regional RV akinesia or dyskinesia and one of the following measured at end diastole

PLAX RVOT  $\geq 29$  to  $< 32$  mm (BSA corrected  $\geq 16$  to  $< 19$  mm/m<sup>2</sup>)

PSAX RVOT  $\geq 32$  to  $< 36$  (BSA corrected  $\geq 18$  to  $< 21$  mm/m<sup>2</sup>)

Fractional area change  $> 33$  to  $\leq 40\%$

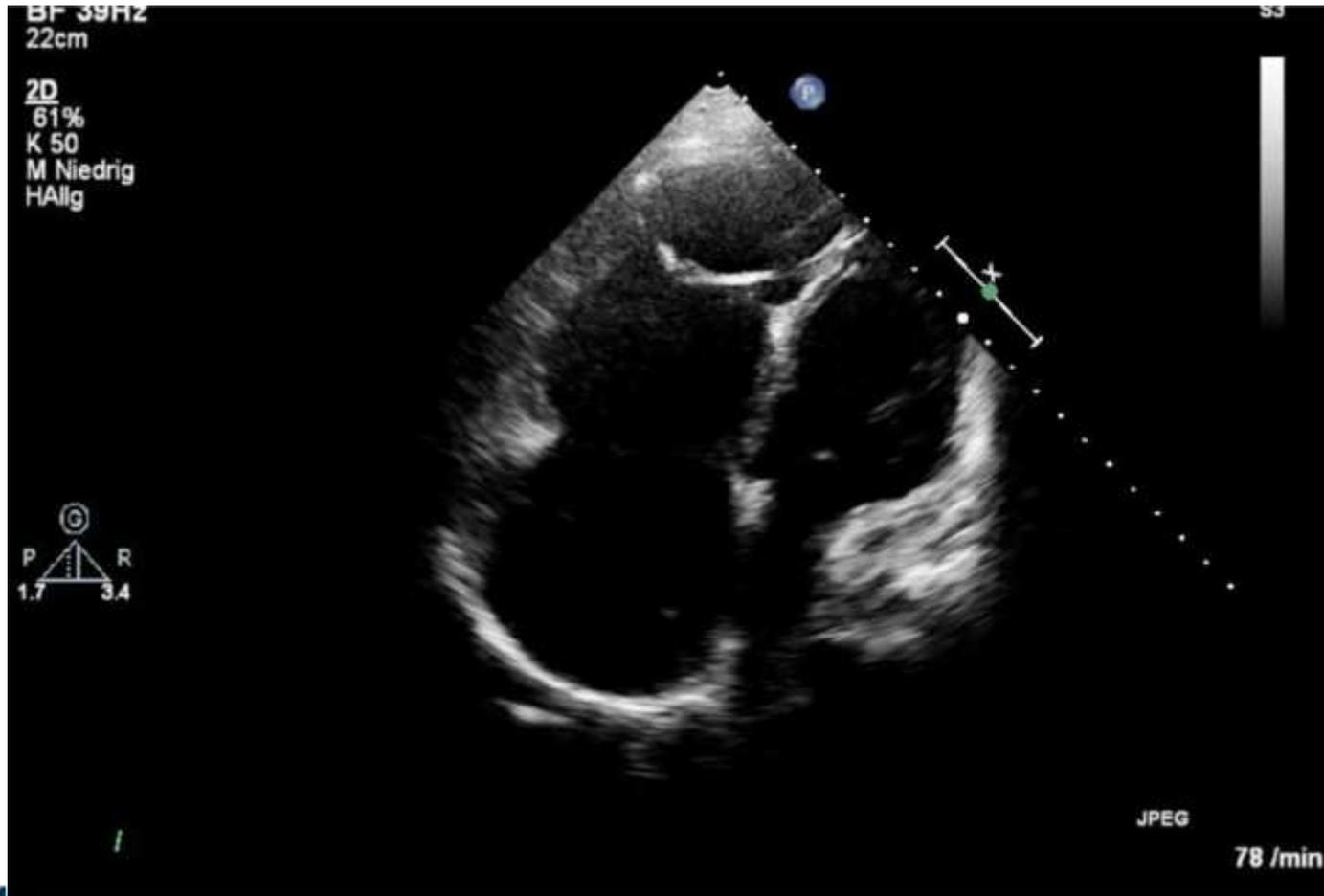
#### MRI criteria

Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction and one of the following

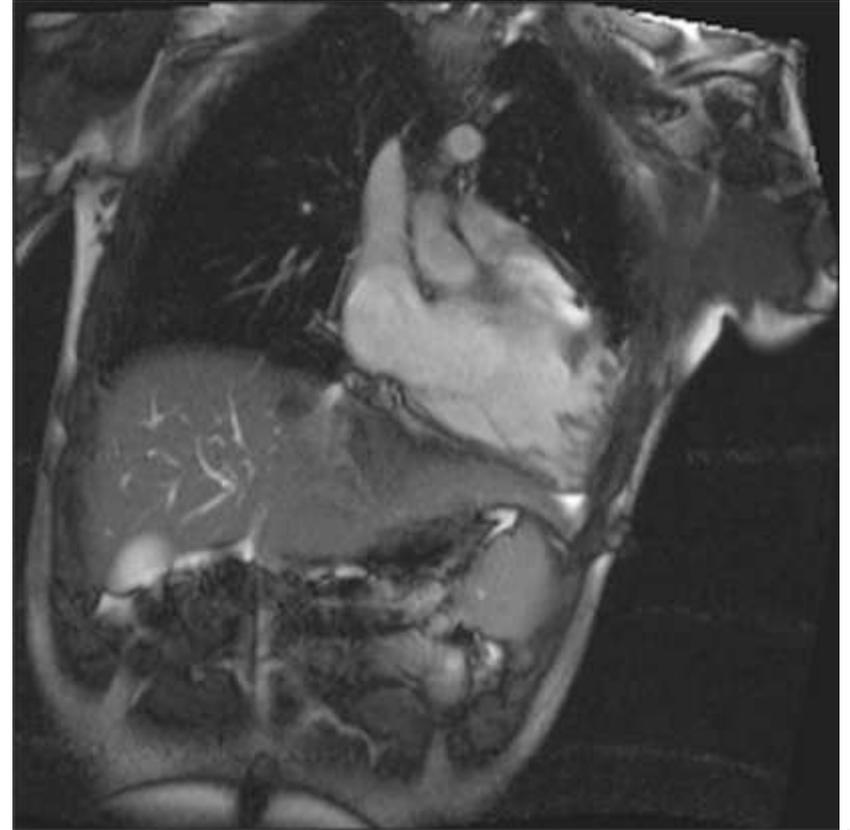
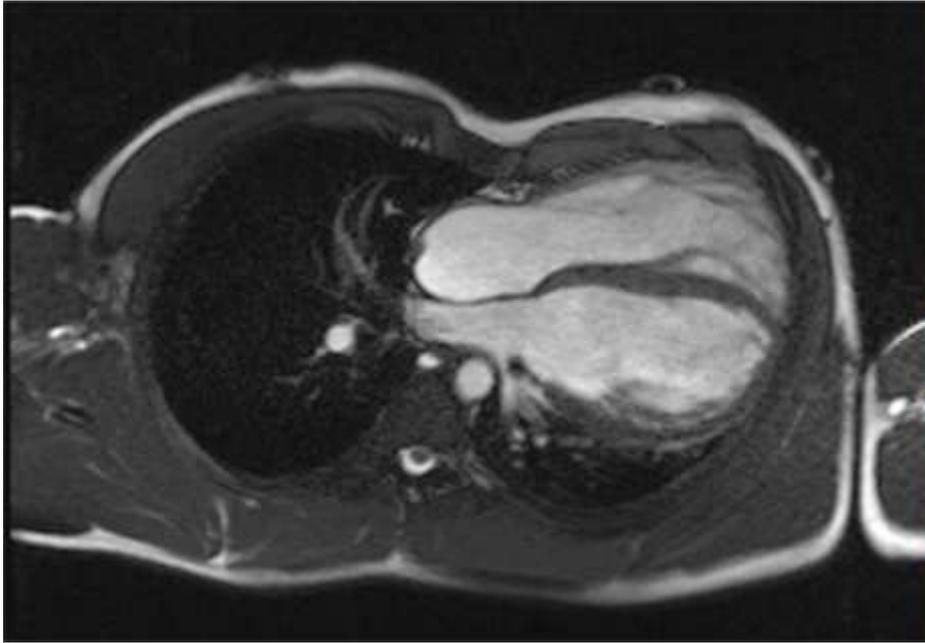
Ratio of RV end-diastolic volume to BSA  $\geq 100$  to  $< 110$  mL/m<sup>2</sup> (male) or  $\geq 90$  to  $< 100$  mL/m<sup>2</sup>

RV ejection fraction  $> 40$  to  $\leq 45\%$

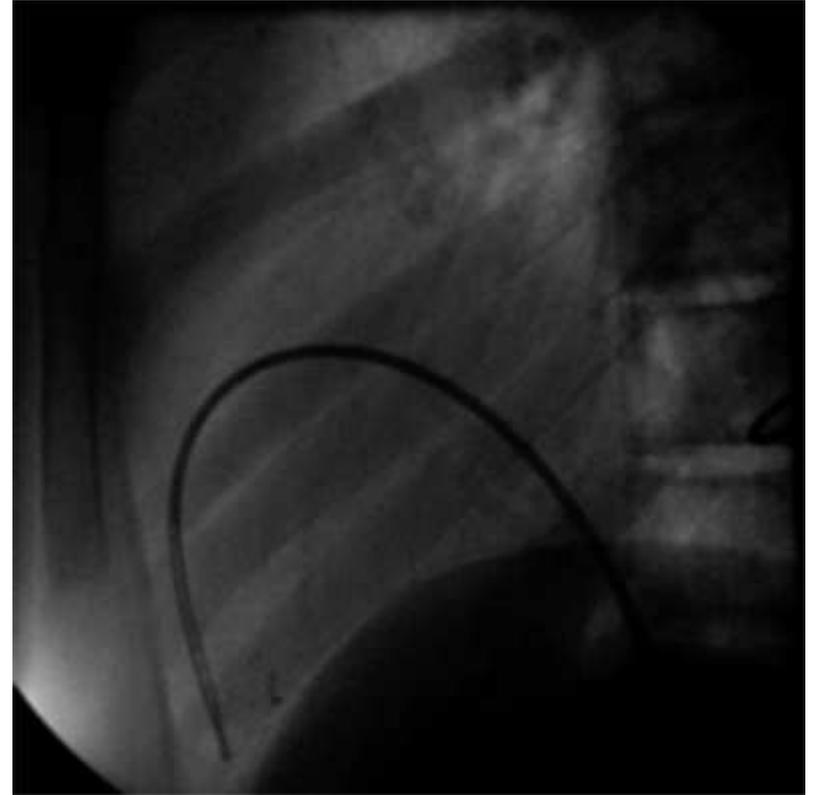
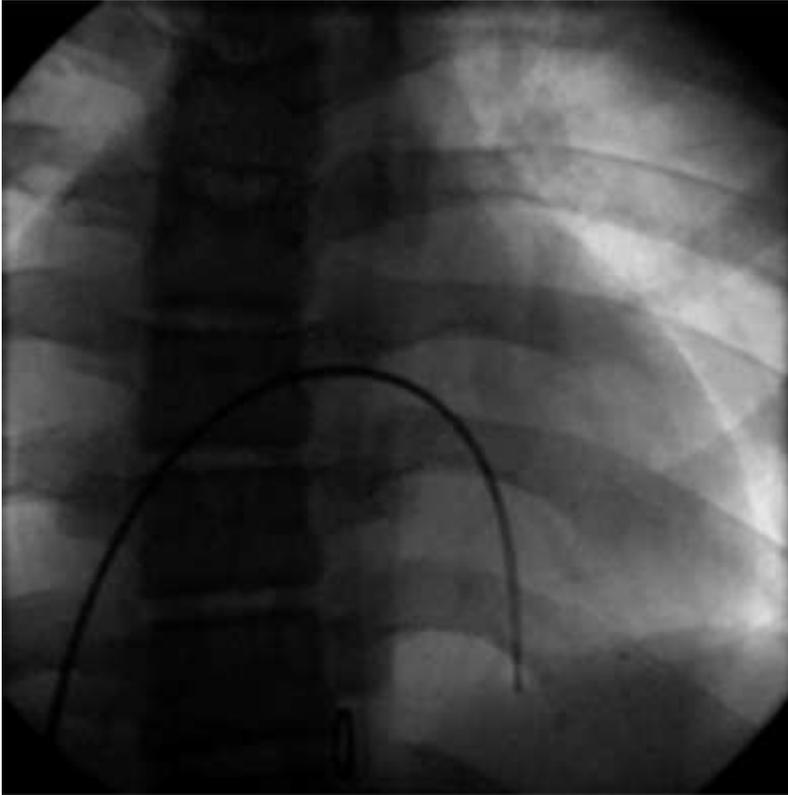
# Echokardiographie bei ARVD



# MRT bei ARVD



# RV-Angiographie bei ARVD



# Modifizierte Task Force Kriterien 2

Marcus FI et al, 2010

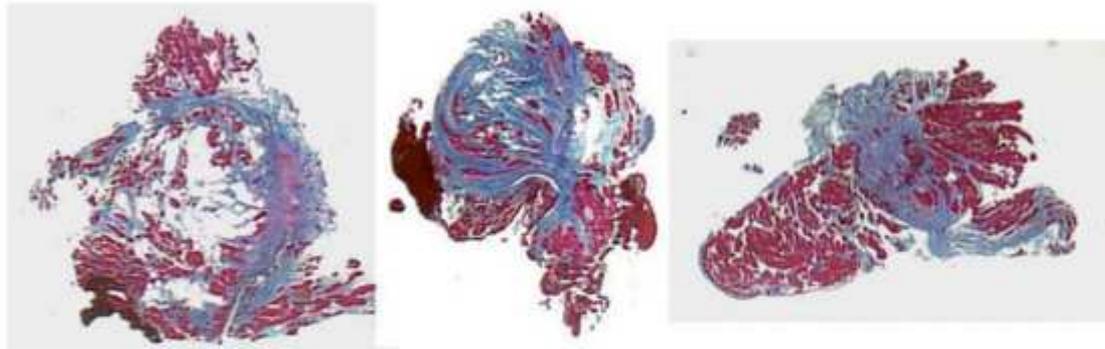
## Tissue characterization of wall

### MAJOR

Residual myocytes < 60% by morphometric analysis (or < 50% if estimated) with fibrous replacement of the RV-free wall myocardium in  $\geq 1$  sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy

### MINOR

Residual myocytes 60–75% by morphometric analysis (or 50–65% if estimated), with fibrous replacement of the RV-free wall myocardium in  $\geq 1$  sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy



# Modifizierte Task Force Kriterien 3

Marcus FI et al, 2010

## Repolarization abnormalities

### MAJOR

Inverted T waves in right precordial leads (V1, V2, and V3) or beyond in individuals >14 years of age (in the absence of complete RBBB  
 $QRS \geq 120$  ms)

### MINOR

Inverted T waves in V1 and V2 in individuals >14 years of age (in the absence of complete RBBB) or in V4, V5, or V6  
Inverted T waves in leads V1, V2, V3, and V4 in individuals >14 years of age in the presence of a complete RBBB

## Depolarization/conduction abnormalities

### MAJOR

Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of T wave) in the right precordial leads (V1 to V3)

### MINOR

Late potentials by SAEKG in  $\geq 1$  of three parameters in the absence of a QRS duration of  $\geq 110$  ms on standard ECG  
Filtered QRS  $\geq 114$  ms  
Duration of terminal QRS  $< 40 \mu\text{V} \geq 38$  ms  
Root-mean-square voltage of terminal 40 ms  $\leq 20 \mu\text{V}$   
Terminal activation duration  $\geq 55$  ms measured from the nadir of the S wave to the last depolarization deflection<sup>29</sup>

## Arrhythmias

### MAJOR

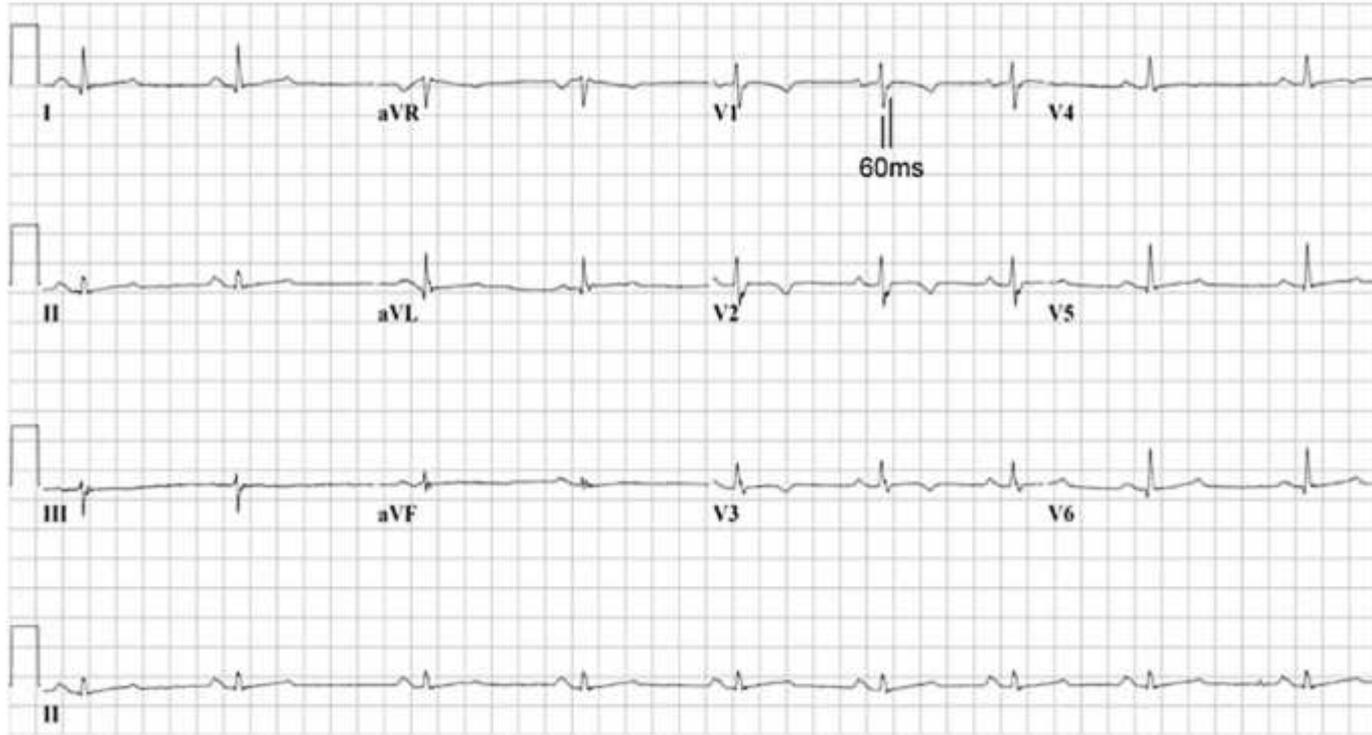
Non-sustained or sustained VT of LBBB morphology with superior axis

### MINOR

Non-sustained or sustained VT of RVOT configuration, LBBB morphology with inferior axis or of unknown axis  
>500 PVCs per 24 h (Holter)

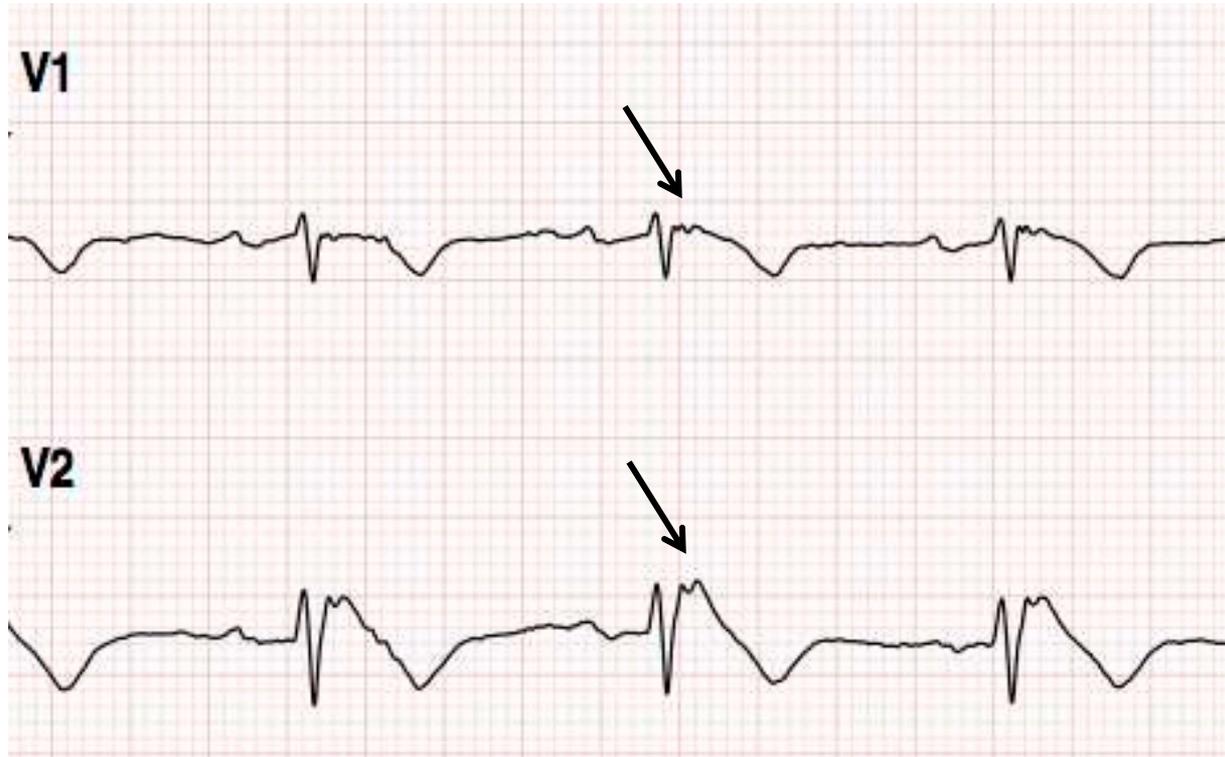
# Modifizierte Task Force Kriterien

## T-Wellen-Inversion

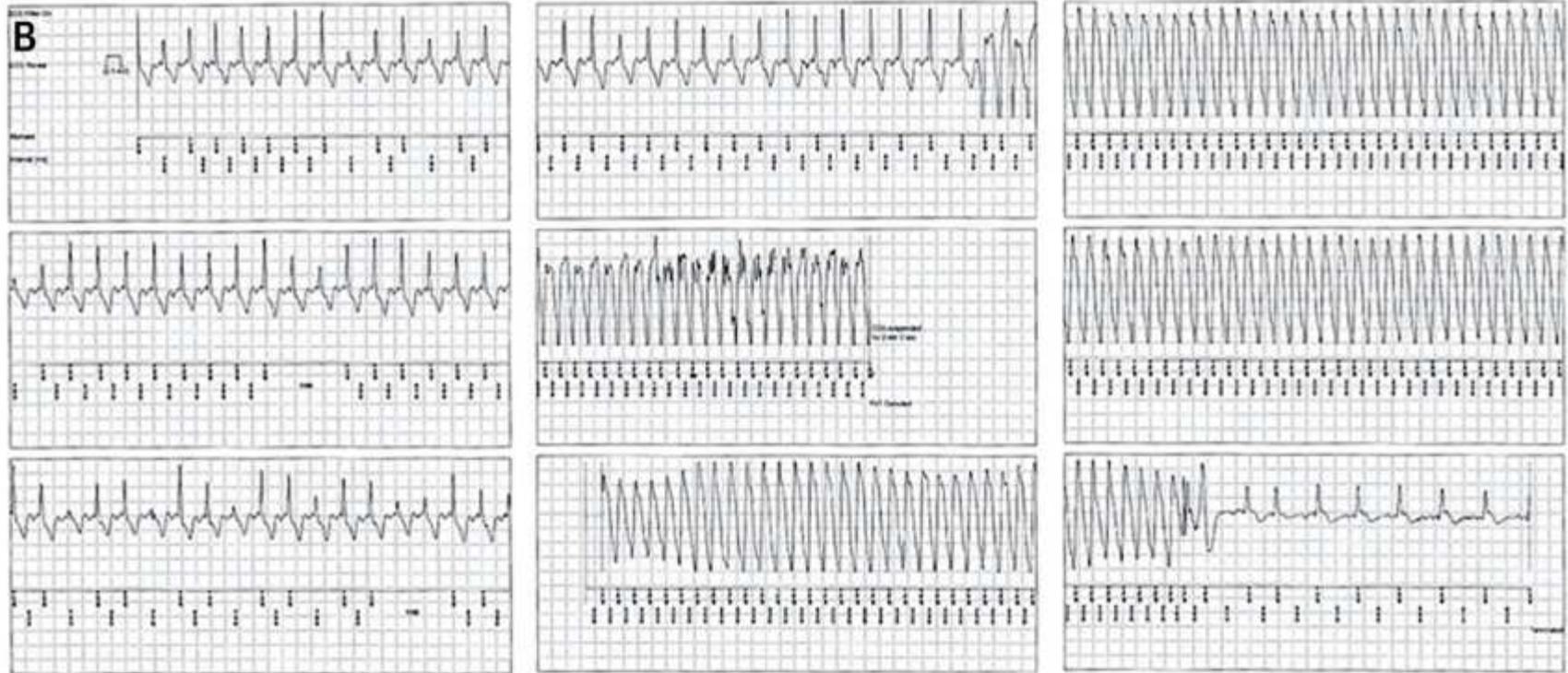


Marcus FI et al., 2010

# EKG



# Ventrikuläre Tachykardien



DeWitt ES et al., JACC 2019

# Modifizierte Task Force Kriterien 3

Marcus FI et al, 2010

## Family history

### MAJOR

ARVC in first-degree relative who meets Task Force criteria

ARVC confirmed pathologically at autopsy or surgery in first-degree relative

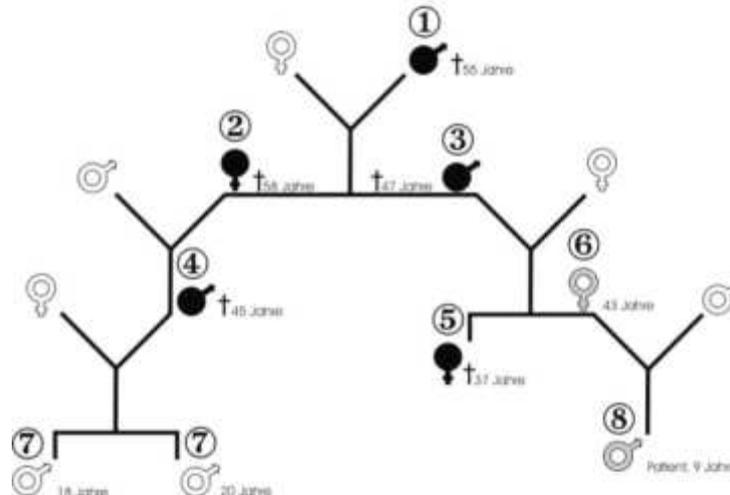
Identification of pathogenic mutation categorized as associated or probably associated with ARVC in the patient under evaluation

### MINOR

History of ARVC in first-degree relative in whom it is not possible to determine whether the family member meets Task Force criteria

Premature sudden death (<35 years of age) due to suspected ARVC in a first-degree relative

ARVC confirmed pathologically or by current Task Force criteria in second-degree relative



Kriebel T et al., 2003

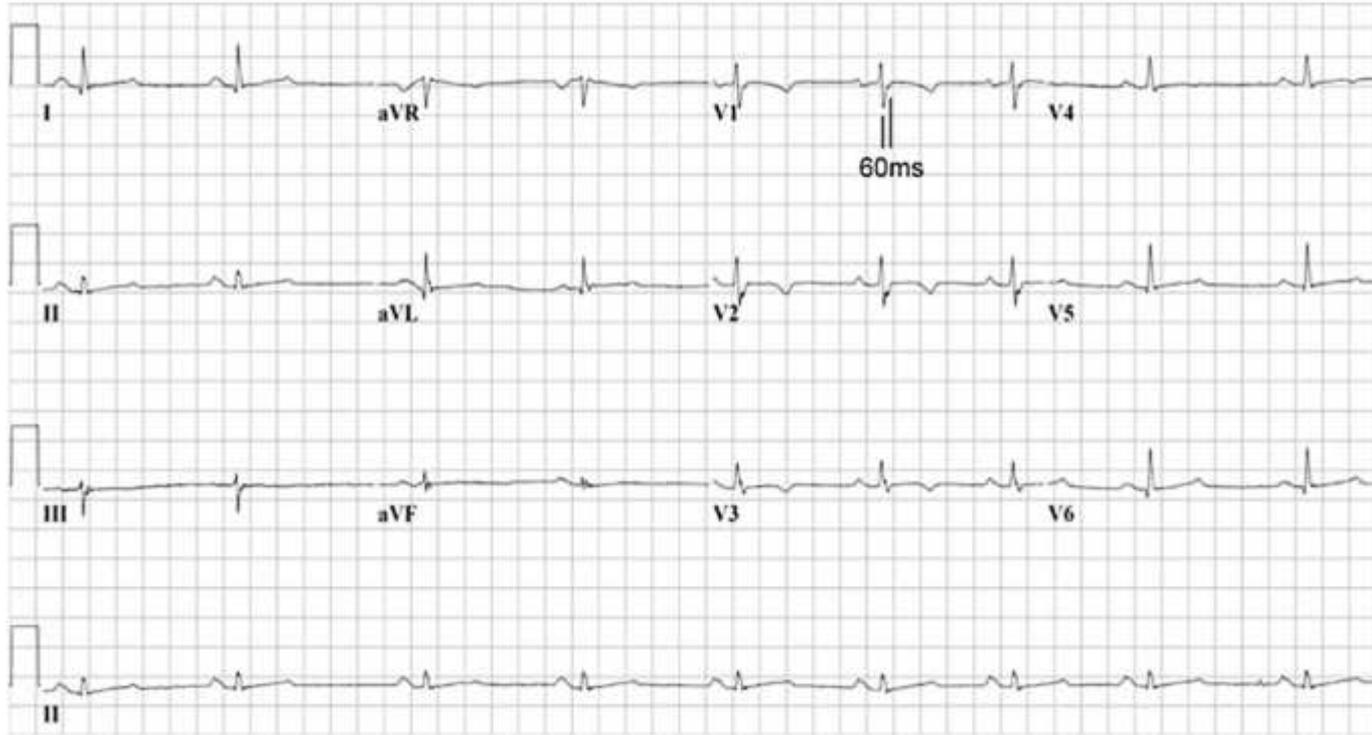
# Diagnosekriterien ARVD

(Marcus FI et al., 2010 )

- **Diagnose sicher:** 2 Major-Kriterien *oder*  
1 Major- + 2 Minor-Kriterien *oder*  
4 Minor-Kriterien
- **Borderline:** 1 Major- + 1 Minor-Kriterium *oder*  
3 Minor-Kriterien
- **Diagnose möglich:** 1 Major-Kriterium *oder*  
2 Minor-Kriterien

# Modifizierte Task Force Kriterien

## T-Wellen-Inversion



Marcus FI et al., 2010

# Modifizierte Task Force Kriterien

## Histologie

### Clinical utility of endomyocardial biopsies in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in children

Shayenthiran Sreetharan<sup>1,2</sup>, Ciorsti J. MacIntyre<sup>1,3</sup>, Meena Fatah<sup>1,4</sup>, Andrew E. Warren<sup>5</sup>, Gregory J. Wilson<sup>6</sup> and Robert M. Hamilton<sup>1,4</sup>

**BACKGROUND:** Histomorphometry of endomyocardial biopsies is one component of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) diagnosis, although there is a need for stricter diagnostic criteria for this disease in pediatrics. The clinical utility of biopsy analysis as a component of ARVC diagnosis was evaluated in pediatric patients.

**METHODS:** Histomorphometric analysis of fibrofatty infiltrate was completed on pediatric right ventricular endomyocardial biopsy samples. Myocardial replacement by fat and fibrosis was quantified. ARVC diagnosis was established using the 2010 ARVC Task Force criteria, with the biopsy measures compared across various ARVC diagnoses (definite, borderline, possible, or no ARVC). Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis was also completed using biopsy measures.

**RESULTS:** The greatest proportion of fat, fibrosis, and myocardial replacement was in the definite ARVC cohort, and was significantly larger than for the other diagnosis cohorts. ROC curve analysis (with the biopsy analysis removed from the diagnostic classification) produced cutoff values of 15 and 25% myocardial replacement, which is lower than current adult diagnosis criteria.

**CONCLUSION:** We propose modifications in pediatric major and minor biopsy diagnosis criteria to allow for improved sensitivity. This study suggests that biopsy analysis in children is most significant for subjects with a more severe disease presentation.

*Pediatric Research* (2018) 84:552–557; <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0093-x>

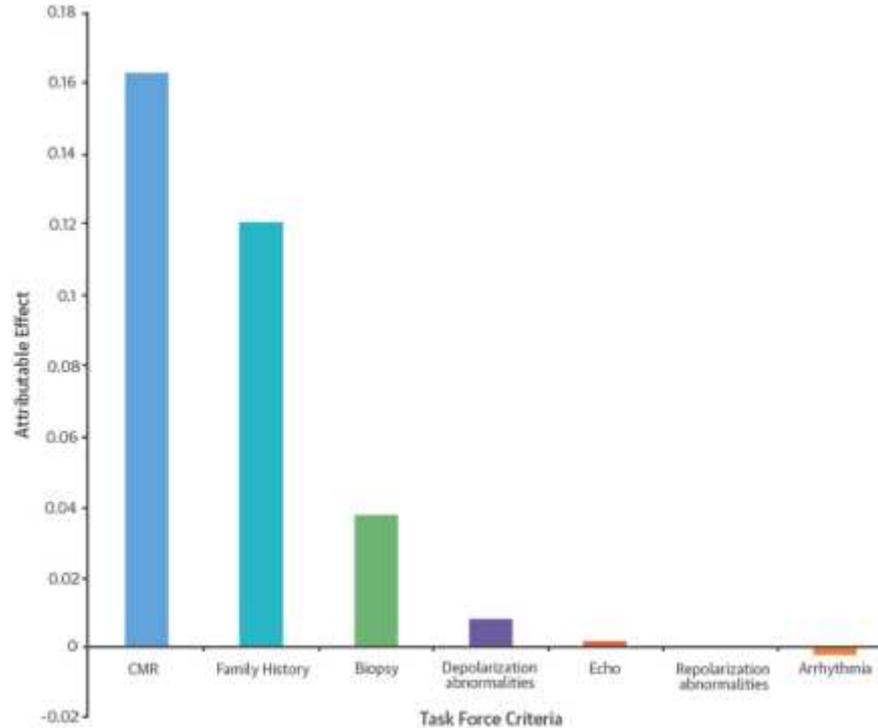
# Klinischer Phänotyp und Diagnose der ARVC bei Kindern mit Desmosomen-Mutationen

Bauce B et al., Heart Rhythm 2011

- 53 Kinder, mittleres Alter 12.3 Jahre
- Diagnostik: EKG, 24-h-EKG, Echo, MRT
- 53% der Patienten klinisch unauffällig gemäß Task Force Kriterien
- Auffällige Untersuchungsbefunde:
  - EKG: 34%
  - Echo: 23%
  - VT: 32% (5/17 Pat. mit anhaltender VT)
  - MRT: 43% (bei 21/53 Patienten)

# Bedeutung des MRT in den Task Force Kriterien in der Diagnostik der ARVC bei Kindern und Jugendlichen

Etoom Y et al., JACC 2015



N=142 Patienten

# Indikationen zur ICD-Implantation

	Empfehlung	
I	Die ICD-Implantation ist bei Patienten mit ARVC nach einem Reanimationsereignis/ überlebtem plötzlichem Herztod indiziert.	
I	Die ICD-Implantation ist bei Patienten mit ARVC mit anhaltender VT mit hämodynamischer Beeinträchtigung indiziert.	
II A	Die ICD-Implantation sollte bei Patienten mit ARVC mit einer hämodynamisch stabilen VT, arrhythmogenen Synkopen bzw. einer LVEF $\leq 35\%$ erwogen werden.	
II B	Die ICD-Implantation kann bei Patienten mit vererbter ARVC mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod erwogen werden.	

# Zusammenfassung

- Die ARVC ist eine der wesentlichen Ursachen für den plötzlichen Herztod bei Kindern und Jugendlichen.
- Die Diagnosestellung einer ARVC ist bei Kindern und Jugendlichen erschwert. Das MRT hat eine hohe Bedeutung bei der Diagnostik in dieser Altersklasse.
- Die Therapie muß sich nach der individuellen Situation des Patienten richten. Die Indikation zur ICD-Implantation wird anhand der individuellen Risikoparameter gestellt.

