

Bir Ani Ölüm Nedeni Olarak Aritmojenik Kardiyomiyopati

91. BÖLÜM

*Kubilay KINOĞLU
Hasan Candaş KAFALI
Ayşe ÖZGÜN ŞAHİN
Erdoğan KARA
Yakup ERGÜL
Arzu AKÇAY*

Aritmojenik Kardiyomiyopati (ACM), miyokardın kaybı ve bu kaybın yerini alan fibröz ya da fibro-adipoz doku infiltrasyonu ile karakterize bir hastalıktır(1). Tarihsel süreç içerisinde ACM'nin tanımı ve sınıflandırılması farklılık göstermiştir. İlk kez 1982 yılında Frank Marcus ve Guy Fontain tarafından 24 hastada mevcut bulguların detaylı olarak tanımlanması ile sağ ventrikül duvarlarının ileri derecede incelendiği ve sağ ventrikül boşluğunun dilate olduğu gelişimsel bir anomali olarak kabul edilmiş ve Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi olarak adlandırılmıştır(2). 1994 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından "non-iskemik kardiyomiyopatiler" arasında sınıflandırılmıştır(1). "Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati" tanımı ise hastalığın ön planda sağ ventrikülü tutulumu yaptığı varsayımı üzerine kullanılmıştır. Zaman içinde hastalığın her iki ventrikülü de tutabileceği hatta izole sol ventrikül tutulumu gösteren olguların da bulunduğu gösterilmiştir. Günümüzde hastalığın heterojen fenotipik özelliklerini ifade eden "Aritmojenik Kardiyomiyopati" terimi daha sık kullanılmaya başlanmıştır(3).

ACM 35 yaş altı ani kardiyak ölümlerin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır(3). Genç erişkin ve adolesanlarda, özellikle atletlerde görülen ani ölümlerin %20'sinden sorumlu olduğu bildirilmektedir(4). Düzenli spor yapan ACM olgularının, spor yapmayanlara oranla 5,4 kat daha fazla ani ölüm riski taşıdığı da bilin-

mektedir(5). ACM'nin görülme sıklığı toplumlara göre belirgin farklılaşma göstermektedir. Özellikle Akdeniz ülkelerinde hastalığın oldukça sık görüldüğü ve görülme sıklığının 1:1000-5000 arasında değiştiği bildirilmektedir. Ancak asemptomatik klinik seyir gösterebilmesi nedeni ile gerçek sıklığının çok daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın temel fenotip özellikleri olan ventrikül duvarında incelmeye, ilerleyici miyosit kaybı, fibroadipöz doku infiltrasyonu sıklıkla adolesan ve genç erişkinlerde ortaya çıkmaktadır. İnfan ve çocuklarda, henüz fenotipik özellikler gelişmeden de aritmojenik duyarlılığın arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(6). Hastalığın klasik formunda sağ ventrikül epikardiyal yüzeyde band şeklinde ortaya çıkan bu değişiklikler, sağ ve sol ventrikülün birlikte tutulumu ya da sol ventrikülün izole tutulumu ile de karşımıza çıkabilmektedir(7).

Otozomal dominant olarak kalıtılan ancak sıklıkla inkomplet penetrans gösteren ACM olgularının %60'ından fazlasında mutasyonlar, plakogloblin, desmoplakin, plakophilin2, desmoglein2 ve desmocollin 2 gibi desmosomal proteinleri kodlayan genlerde gösterilmiştir. Bununla birlikte TMEM43, Titin, Lamin, Ankyrin gibi non-desmosomal proteinleri kodlayan genler de ACM morfolojisinden sorumlu olabilmektedir. %25'in üzerinde olguda bileşik ve digenik mutasyonlar da bildirilmiştir. Desmozomal genler üzerinde şimdiye kadar 1400 den fazla mutasyon

pılan değerlendirmelerde, her biri ailesel ve toplumsal trajedilere, büyük ekonomik ve sosyal kayıplara neden olabilen bu hastalıklar, erken tanı ve izlem şansı bulabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *British heart journal*. 1994;71(3):215-8.
2. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65(2):384-98.
3. Quarta G, Elliott PM. Diagnostic criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Revista espanola de cardiologia (English ed)*. 2012;65(7):599-605.
4. Akçay A. Makroskopiden Genlere; Ani Kalp Ölümü. *Türkiye Klinikleri J Foren Med-Special Topics* 2016;2(1).
5. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Sudden death from genetic and acquired cardiomyopathies. *Circulation*. 2012;125(12):1563-76.
6. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation research*. 2017;121(7):784-802.
7. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, de Gouveia RH, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2017;471(6):691-705.
8. Lazzarini E, Jongbloed JD, Pilichou K, Thiene G, Basso C, Bikker H, et al. The ARVD/C genetic variants database: 2014 update. *Human mutation*. 2015;36(4):403-10.
9. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet (London, England)*. 2000;355(9221):2119-24.
10. Huber O. Structure and function of desmosomal proteins and their role in development and disease. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2003;60(9):1872-90.
11. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation*. 1996;94(5):983-91.
12. Orgeron GM, Crosson JE. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Cardiology in the young*. 2017;27(S1):S57-s61.
13. Asimaki A, Kleber AG, Saffitz JE. Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *The Canadian journal of cardiology*. 2015;31(11):1313-24.
14. Chen L, Song J, Chen X, Chen K, Ren J, Zhang N, et al. A novel genotype-based clinicopathology classification of arrhythmogenic cardiomyopathy provides novel insights into disease progression. *European heart journal*. 2019;40(21):1690-703.
15. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2017;376(1):61-72.
16. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9671):1289-300.
17. Graziosi M, Leone O, Foà A, Agostini V, Ditaranto R, Foroni M, et al. Postmortem diagnosis of left dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: the importance of a multidisciplinary network for sudden death victims. "HIC mors gaudet succurrere vitae". *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2020;44:107157.
18. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, Callis TE, Pollevick GD, Tester DJ, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(23):2317-27.