

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Αρρυθμογόνος Μυοκαρδιοπάθεια/Δυσπλασία Δεξιάς Κοιλίας

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΑΒΡΑΜΙΔΗΣ,¹ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΡΩΤΟΝΟΤΑΡΙΟΣ,² ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΑΣΗΜΑΚΗ,³
ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΜΑΤΣΑΚΑΣ¹¹Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς», Αθήνα, ²Ιατρικό Κέντρο «Γιάννης Πρωτονοτάριος», Νάξος,
³Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston

Λέξεις ευρετηρίου:
**Αρρυθμογόνος
μυοκαρδιοπάθεια,
δυσπλασία
δεξιάς κοιλίας,
ανοσοϊστοχημεία
μυοκαρδίου, δομική
εξέλιξη, αιφνίδιος
θάνατος.**

Περιγράφουμε την περίπτωση γυναίκας 51 ετών, η οποία προσήλθε αναφέρουσα δύσπνοια από 10ετίας και κόπωση στη μικρή προσπάθεια, επεισόδια λιποθυμικής τάσης και κοιλιακή εκτακτοσυστολική αρρυθμία. Ο έλεγχος ήταν αρνητικός για στεφανιαία νόσο, βαλβιδοπάθεια, ή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η ασθενής πληρούσε κλινικά κριτήρια αρρυθμογόνου μυοκαρδιοπάθειας/δυσπλασίας της δεξιάς κοιλίας (ARVC/D) και έγινε ιστολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης με ενδομυοκαρδιακή βιοψία, ενώ κατά τη διάρκεια 5ετούς παρακολούθησης παρουσίασε σημαντική δομική εξέλιξη και στην αριστερή κοιλία. Πρόκειται για σπάνια περίπτωση ARVC/D που εκδηλώθηκε στη μέση ηλικία, με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό, αρνητικό έλεγχο για δεσμοσωματικές μεταλλάξεις και αρνητική ανοσοϊστοχημεία μυοκαρδίου, στοιχεία που υποδηλώνουν μάλλον επίκτητη μορφή της νόσου. Επιχειρούμε μια σύντομη αναφορά στα κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά, δομικά, παθολογοανατομικά, και γενετικά χαρακτηριστικά της νόσου, στα διαγνωστικά κριτήρια, στην πρόγνωση της νόσου, στον τρόπο αντιμετώπισής της, στην πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου και τελικά στον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίσαμε μέχρι σήμερα τη συγκεκριμένη ασθενή.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
16 Φεβρουαρίου 2010·
Ημερ. αποδοχής:
7 Ιουνίου 2010

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Δημήτριος Αβραμίδης

Αταλάνης 9,
145 63 Κηφισιά
e-mail: [d_avramides@
yahoo.com](mailto:d_avramides@yahoo.com)

Η αρρυθμογόνος μυοκαρδιοπάθεια/δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας (ARVC/D) είναι πρωτοπαθής νόσος του μυοκαρδίου που χαρακτηρίζεται από δομικές διαταραχές της δεξιάς κοιλίας και εκδηλώνεται με κοιλιακές αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο θάνατο. Στο 50% και πλέον των περιπτώσεων η νόσος είναι κληρονομική. Κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα με ατελή διείσδυση, αλλά υπάρχουν και μορφές με αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα, όπως η νόσος Νάξος που έχει χαρακτηριστικό δερματικό φαινότυπο.^{1,2} Παθολογοανατομικά η ARVC/D χαρακτηρίζεται από προοδευτική αντικατάσταση του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας από ινώδη ή ινολιπώδη ιστό.³ Εκδηλώνεται κατά ή μετά την εφηβεία (στο 80% των περιπτώσεων πριν από την ηλικία των 40

ετών), με συμπτώματα που ποικίλουν από αίσθημα παλμών μέχρι συγκοπή ή αιφνίδιο θάνατο, ο οποίος μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Σε προχωρημένα στάδια μπορεί να οδηγήσει σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.⁴ Αποδίδεται σε μεταλλάξεις των πρωτεϊνών των δεσμοσωμάτων του μυοκαρδίου (της πλακοσφαιρίνης, της δεσμοπλακίνης, της πλακοφιλίνης-2, της δεσμογλεϊνίνης-2 και της δεσμοκολίνης-2), που οδηγούν σε βλάβη των συνδέσεων των μυοκαρδιακών κυττάρων, κυτταρικό θάνατο και αντικατάσταση από ινολιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα διάταση, λέπτυνση και υποκινησία/δυσκινησία του τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας, ενώ η δοκιδωτή ζώνη παρουσιάζει αντιροπιστική υπερτροφία.⁵ Σε συνθήκες αυξημένου μηχανικού stress προσβάλλονται πιο πρώιμα τα λεπτότερα τμήματα της δεξιάς κοιλίας, ιδιαίτερα το οπίσθιο τοίχω-

μα, ο χώρος εξόδου και η κορυφή («τρίγωνο της δυσπλασίας»).^{6,7} Η νόσος εκτείνεται από τις υποεπι-καρδιακές προς τις υπενδοκαρδιακές στιβάδες του μυοκαρδίου. Οι μυοκαρδιακές ίνες που βρίσκονται μέσα σε ζώνες ινολιπώδους ιστού αποτελούν υπό-στρωμα βραδείας αγωγής, που ευνοεί τις κοιλιακές αρρυθμίες με μηχανισμό επανεισόδου.⁴

Περιγραφή της περιπτώσεως

Γυναίκα 51 ετών, χωρίς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, προσήλθε με προέχον ενόχλημα δύσπνοια και κόπωση στη μικρή προσπάθεια. Σε ηλικία 36 ετών υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση και ακτινοθεραπεία για καρκίνο του λάρυγγα.

Η παρούσα νόσος αρχίζει προ 10ετίας, όταν παρουσίασε για πρώτη φορά δύσπνοια στη μικρή προσπάθεια. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) διαπιστώθηκαν διαφασικά ή αρνητικά κύματα Τ στις απαγωγές I, II, III, aVF και στις προκάρδιες απαγωγές V1 έως V6, τα οποία δεν υπήρχαν σε προ 20ετίας ΗΚΓ. Στο ηχοκαρδιογράφημα βρέθηκε μικρού βαθμού πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας χωρίς ανεπάρκεια. Η μέγιστη δοκιμασία κοπώσεως ήταν αρνητική για ισχαιμία και χωρίς αρρυθμίες στα 10 λεπτά. Κατά τα επόμενα 7 χρόνια είχε άλλοτε άλλης βαρύτητας επεισόδια με λιποθυμική τάση, αίσθημα παλμών και δύσπνοια στη μικρή προσπάθεια. Προ 3ετίας παρουσίασε συσφιγκτικό άλγος στο επιγάστριο και στο στέρνο, δύσπνοια, τάση για έμετο και λιποθυμική τάση σε έντονη κόπωση. Το ΗΚΓ ήταν όμοιο με το προηγούμενο και επιπλέον παρουσίαζε κοιλιακές έκτακτες συστολές με μορφολογία αποκλεισμού του αριστερού σκέλους (LBBB). Ο εργαστηριακός έλεγχος, που περιλάμβανε CRP και ανοσολογικό έλεγχο ήταν στα φυσιολογικά όρια. Το ηχοκαρδιογράφημα είχε ευρήματα παρόμοια με το προηγούμενο. Το Holter ρυθμού ήταν χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα και η δοκιμασία κοπώσεως ήταν και πάλι αρνητική για ισχαιμία και χωρίς αρρυθμίες. Στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου η καθήλωση του ραδιοφαρμάκου ήταν ομότιμη και ομοιογενής (αρνητικό για ισχαιμία). Μετά από νέο επεισόδιο προκαρδίου άλγους με δύσπνοια, υποβλήθηκε σε στεφανιογραφία στην οποία δεν βρέθηκαν αγγειογραφικά σημαντικές στενώσεις. Στο τμήμα μας ήλθε για περαιτέρω διερεύνηση της δύσπνοιας και της κόπωσης στη μικρή προσπάθεια.

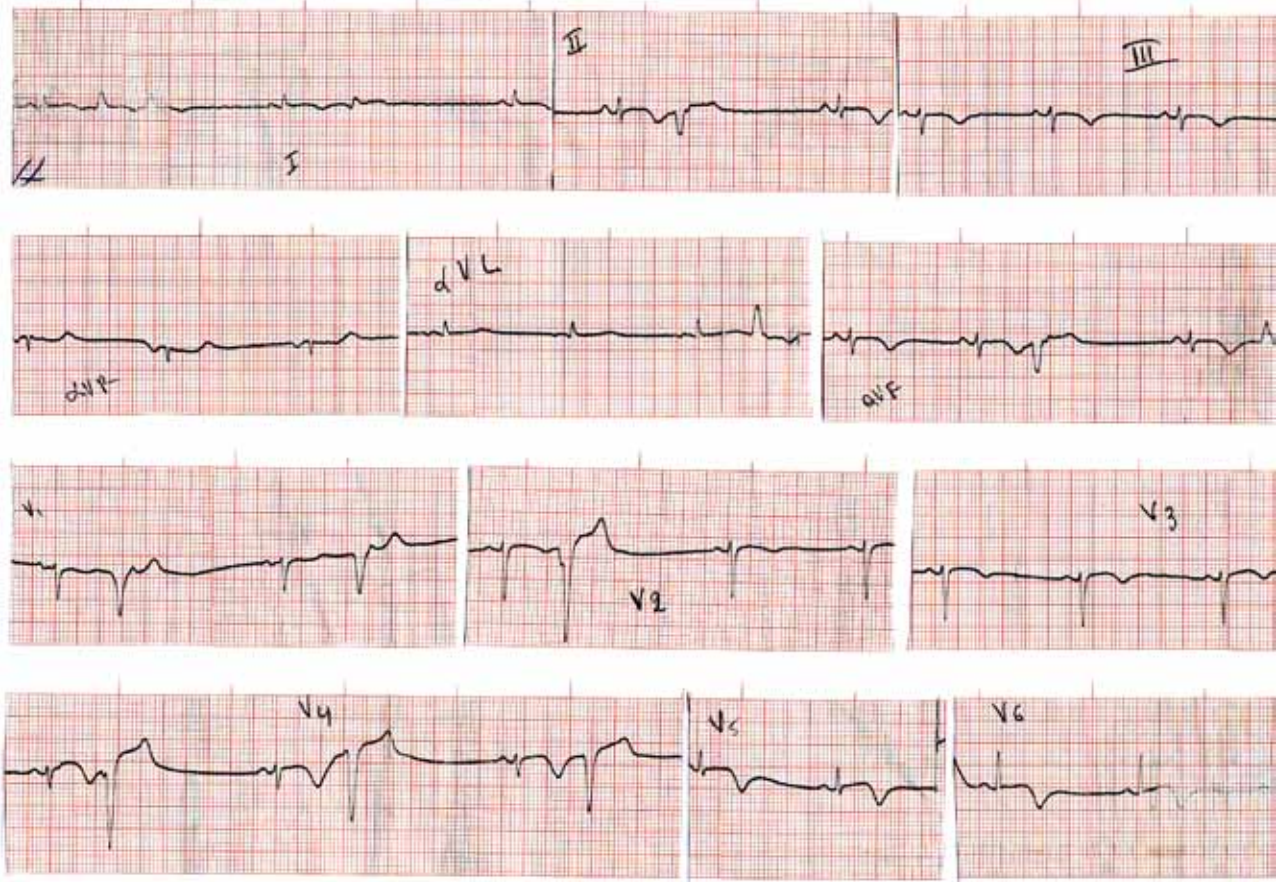
Κατά την κλινική εξέταση οι καρδιακοί τόνοι ήταν φυσιολογικοί. Δεν διαπιστώθηκε καρδιακό φύσημα. Ο σφυγμός ήταν κανονικός, με έκτακτες συ-

στολές, και η αρτηριακή πίεση ανερχόταν σε 95/60 mmHg. Το αναπνευστικό ψιθύρισμα ήταν φυσιολογικό, χωρίς πρόσθετους ήχους.

Το ΗΚΓ (Εικόνα 1) έδειξε χαμηλά δυναμικά στις απαγωγές των άκρων και βραδεία πρόοδο των R στις προκάρδιες απαγωγές. Το σύμπλεγμα QRS είχε φυσιολογικό εύρος (90 msec στις απαγωγές V1 και V2) και δεν διαπιστώθηκαν μεταδιεγερτικά κύματα έψιλον. Υπήρχαν διαταραχές επαναπόλωσης με ανεστραμμένα κύματα Τ στις απαγωγές V1-V6 (επιπεδομένα στη V1 και βαθύτερα αρνητικά στις απαγωγές V4-V6), καθώς και στις απαγωγές II, III και aVF. Καταγράφηκαν συχνές κοιλιακές έκτακτες συστολές με μορφολογία αποκλεισμού του αριστερού σκέλους και ανώτερο άξονα, υποδεικνύοντας την προέλευσή τους από το οπίσθιο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας.

Στο ηχοκαρδιογράφημα (Εικόνα 2), η αριστερά κοιλία είχε φυσιολογικές διαστάσεις, (τελοδιαστολική διάμετρος 4,6 cm, τελοσυστολική διάμετρος 3,1 cm), με τοιχωματικό πάχος 0,7 cm, και συστολική απόδοση στα κατώτερα φυσιολογικά όρια (KE=55%). Διαπιστώθηκε μικρού βαθμού υποκινησία, καθώς και έντονη δοκίδωση του κατωτέρου-πλαγίου τοιχώματος, χωρίς όμως να πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια για μη συμπαγή αριστερή κοιλία. Η δεξιά κοιλία ήταν ελαφρά διατεταμένη (διάμετρος χώρου εξόδου σε παραστερνική θέση κατά τον επιμήκη άξονα 34 mm, διάμετρος χώρου εισόδου σε κορυφαία θέση 4-κοιλοτήτων 35 mm). Υπήρχαν δυσκινητικές περιοχές με μικροανευρύσματα στο χώρο εισόδου, στο οπισθιο-διαφραγματικό τοίχωμα, στο χώρο εξόδου και στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας, πάνω από τη διάμεση δεσμίδα. Επίσης υπήρχε έντονη δοκίδωση στην κορυφή και πάχυνση της διάμεσης δεσμίδας. Με τα ευρήματα αυτά τέθηκε ως πιθανή η διάγνωση της ARVC/D. Υπήρχε επίσης μέτρια ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας χωρίς αξιόλογη αύξηση της συστολικής πίεσης της δεξιάς κοιλίας (περίπου 30 mmHg). Στη διαμυτροειδική ροή η σχέση E/A ήταν μεγαλύτερη του 1 και ο χρόνος επιβράδυνσης ήταν 200 msec. Με το ιστικό Doppler στο ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας καταγράφηκαν μειωμένες η συστολική και η πρώιμη διαστολική ταχύτητα (Sa=8,68 cm/sec και Ea=5,65 cm/sec, αντίστοιχα), ενώ η όψιμη διαστολική ταχύτητα ήταν στα φυσιολογικά όρια (Aa=8,77 cm/sec) και η σχέση Ea/Aa ήταν παθολογική (<1).

Η μαγνητική τομογραφία ανέδειξε αριστερή κοιλία με φυσιολογικό τελοδιαστολικό και τελοσυστολικό όγκο, ομοιογενές σήμα και εστιακή υποκινησία



Εικόνα 1. ΗΚΓ: Χαμηλά δυναμικά με πτωχή πρόοδο των R στις προκάρδιες απαγωγές και φυσιολογικό εύρος του συμπλέγματος QRS. Αρνητικά κύματα T στις κατώτερες και όλες τις προκάρδιες απαγωγές (βαθύτερα στις απαγωγές V4-V6). Συχνές κοιλιακές έκτακτες συστολές με μορφολογία αποκλεισμού του αριστερού σκέλους και ανώτερο άξονα.

του κορυφαίου οπισθίου-κατωτέρου τοιχώματος. Η δεξιά κοιλία εκτιμήθηκε οπτικά ως φυσιολογικού μεγέθους, με ανομοιογενές σήμα και δυσκινησία του ελευθέρου και του προσθίου βασικού τοιχώματος του χώρου εξόδου της. Στις καθυστερημένες λήψεις μετά τη χορήγηση γαδολινίου δεν υπήρχε ενίσχυση του σήματος συμβατή με ουλή.

Στο 24ωρο Holter ρυθμού καταγράφηκαν >1.000 κοιλιακές έκτακτες συστολές, 6 ζεύγη και μία ριπή μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (5 συστολές).

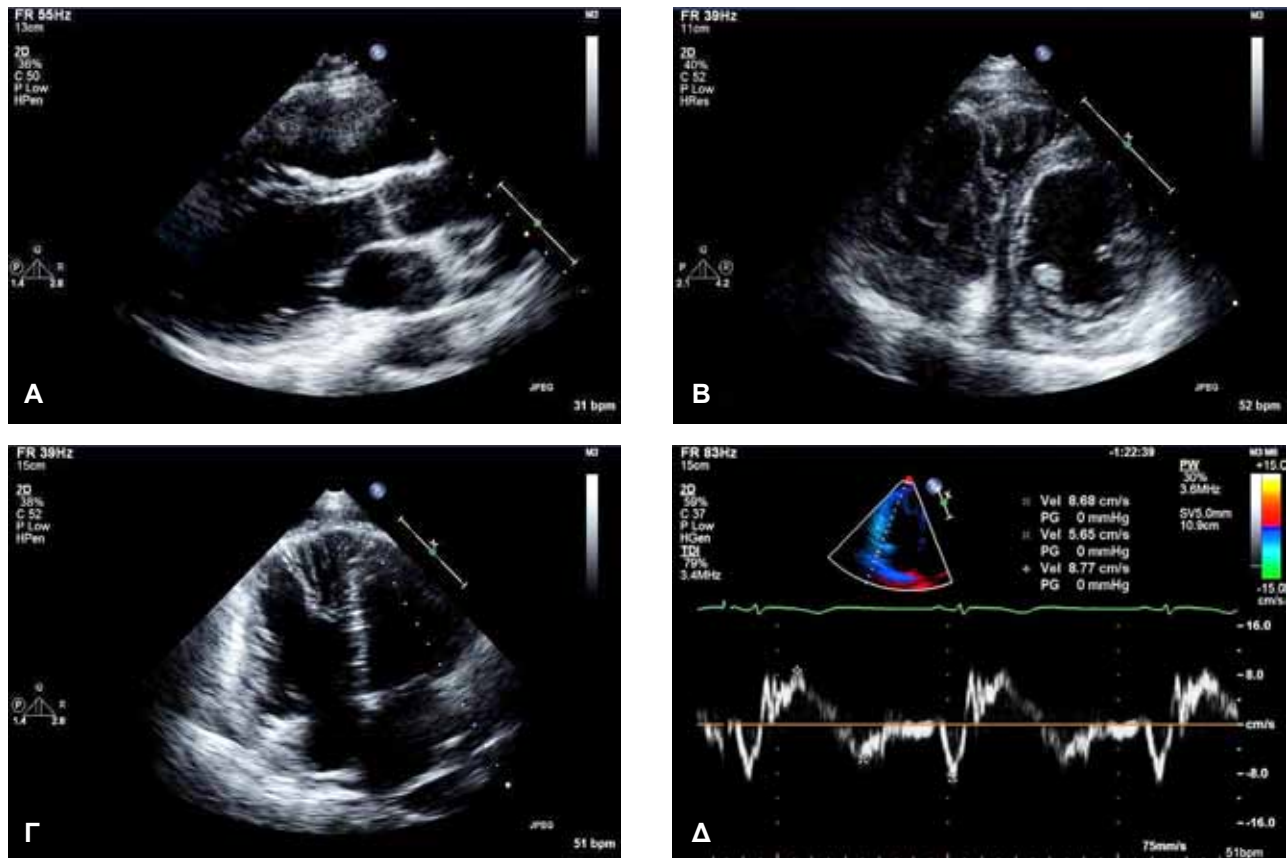
Το ΗΚΓ συγκρασμού ήταν θετικό για όψιμα δυναμικά, με διάρκεια του filtered QRS (QRSf) 99 msec, διάρκεια του χαμηλού εύρους σήματος (LAS) 41 msec, και root-mean-square (RMS) voltage των τελικών 40 msec 19 μ V.

Η καρδιοαναπνευστική κόπωση σε κυλιόμενο τάπητα με πρωτόκολλο Dargie διακόπηκε στα 12 λεπτά και 30 δευτερόλεπτα (6,5 METS) λόγω μυϊκού καμάτου. Δεν παρουσίασε στηθάγχη ούτε ισχαιμικές μεταβολές στο ΗΚΓ. Είχε αραιές μονόμορφες κοιλιακές

ακές έκτακτες συστολές στην ηρεμία και στην άσκηση. Η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου ήταν 21,3 ml/Kg/min (Κατηγορία A κατά Weber), δείχνοντας ελάχιστη επιβάρυνση της λειτουργικής ικανότητας του καρδιοαναπνευστικού συστήματος (κατηγορία II κατά NYHA).

Με βάση τα ευρήματα αυτά εκτιμήθηκε ότι πληρούνται ένα μείζον και τρία ελάσσονα κριτήρια για τη διάγνωση της ARVC/D, δηλαδή ύπαρξη εντοπισμένων ανευρωσμάτων της δεξιάς κοιλίας (μείζον), αναστροφή του κύματος T στις απαγωγές V2-V3 (έλασσον), θετικά όψιμα δυναμικά (έλασσον), και μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, καθώς επίσης και κοιλιακές έκτακτες συστολές με μορφολογία LBBB, περισσότερες από 1.000/24ωρο (έλασσον).

Δεν αναφέρεται άλλη γνωστή περίπτωση ARVC/D στην οικογένεια της ασθενούς, ούτε αιφνίδιος θάνατος. Η ασθενής δεν κατάγεται από τη Νάξο ή τις Κυκλάδες γενικότερα, και δεν έχει φαινότυπο νόσου Νάξος. Από το ιστορικό, το ΗΚΓ και το ηχοκαρδιο-



Εικόνα 2. Δισδιάστατο ηχοκαρδιογράφημα: Δεξιά κοιλία διατεταμένη με περιοχές με μειωμένο πάχος και ανεύρυσμα στην κορυφή πάνω από τη διάμεση δεσμίδα. Έντονη δοκίδωση στην κορυφή και πάχυνση της διάμεσης δεσμίδας. Ιστικό Doppler: Πρώμη διαστολική ταχύτητα μικρότερη της όψιμης διαστολικής ταχύτητας (Ea < Aa).

γράφημα των 2 παιδιών της (άνδρες 21 και 23 ετών) δεν υπήρξαν ευρήματα ενδεικτικά της νόσου. Ο γονιδιακός έλεγχος της ίδιας και των παιδιών της ήταν αρνητικός για μεταλλάξεις της πλακοσφαιρίνης, της δεσμοπλακίνης, της πλακοφιλίνης-2, της δεσμοκολίνης-2, και της δεσμογλεΐνης-2.

Η ασθενής παρέμεινε σε τακτική παρακολούθηση, λαμβάνοντας φαρμακευτική αγωγή με σοταλόλη 80 mg και ραμιπρίλη 1,25 mg ημερησίως, στις δόσεις που επέτρεπαν η χαμηλή καρδιακή συχνότητα (50 έως 55 σφύξεις ανά λεπτό) και η χαμηλή αρτηριακή πίεση (συστολική 90 έως 100 mmHg). Κατά τα 5 χρόνια της μετέπειτα παρακολούθησης δεν παρουσίασε αξιόλογη μεταβολή της κλινικής εικόνας ή συγκοπτικό επεισόδιο. Τον τέταρτο χρόνο καταγράφηκε σε Holter ρυθμού άλλο ένα επεισόδιο μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας με συχνότητα 105 ανά λεπτό. Στην ασθενή συστήσαμε να υποβληθεί σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, αλλά δεν ακολούθησε την οδηγία μας. Τον πέμπτο χρόνο παρουσίασε στο ΗΚΓ απώλεια των δυναμικών (R) στις απαγωγές V5-V6.

Στο ηχοκαρδιογράφημα η αριστερή κοιλία βρέθηκε σημαντικά επηρεασμένη με κλάσμα εξωθήσεως 35-40% και ακινησία του κατωτέρου - οπισθίου τοιχώματος. Η δεξιά κοιλία ήταν σημαντικά διατεταμένη με λέπτυνση του ελεύθερου τοιχώματος, μικροανευρύσματα των τοιχωμάτων, αυξημένη δοκίδωση και διάταση του τριγωνικού δακτυλίου.

Νέα μαγνητική τομογραφία έδειξε ήπια διάταση της αριστερής κοιλίας, κλάσμα εξωθήσεως 49%, λέπτυνση και δυσκινησία της κορυφής και υποκινησία κατωτέρου και κατωτεροπλαγίου τοιχώματος. Η δεξιά κοιλία ήταν διατεταμένη (τελοδιαστολικός όγκος 134 ml, 84 ml/m²) με μετρίως σημαντικό βαθμό ελάττωση της συστολικής απόδοσης (κλάσμα εξωθήσεως 39%), δυσκινησία του χώρου εξόδου, και ακινησία/δυσκινησία του κάτω τμήματος του ελεύθερου τοιχώματος. Στις καθυστερημένες λήψεις μετά χορήγηση σκιαγραφικού διαπιστώθηκε εστιακή επίταση του σήματος σε ολόκληρο το πάχος του μυοκαρδιακού τοιχώματος στην κορυφή της αριστερής κοιλίας και στη μέση μυοκαρδιακή στοιβάδα

του βασικού τμήματος του κατωτεροπλαγίου τοιχώματος. Επίσης, διαπιστώθηκε επίταση του σήματος στο κατώτερο τμήμα του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας.

Λόγω της εξέλιξης της νόσου και στις δύο κοιλίες, με σημαντικά πλέον επηρεασμένη την αριστερή κοιλία, συστήθηκε η εμφύτευση απινιδωτή.

Κατά την τοποθέτηση του απινιδωτή ελήφθησαν βιοψίες μυοκαρδίου από την πάσχουσα κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Η ιστολογική εικόνα ήταν απόλυτα συμβατή με ARVC/D, με εκτεταμένη απώλεια μυοκαρδιακών ινών (>60%) με αντικατάστασή τους κυρίως από ινώδη ιστό, παρουσία ελάχιστου λιπώδους ιστού και λίγων φλεγμονωδών κυττάρων, ενώ τα μυοκαρδιακά κύτταρα είχαν ανώμαλους δυσμετρικούς και δυσμορφικούς πυρήνες. Δεν διαπιστώθηκαν κοκκιώματα ή πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα που είναι παθολογικά της σαρκοείδωσης (Εικόνα 3). Εξάλλου, ο λοιπός έλεγχος για σαρκοείδωση (ακτινογραφία θώρακος, SACE, ασβέστιο, φωσφόρος, αλκαλική φωσφατάση, TKE, CRP) ήταν αρνητικός. Στο υλικό της βιοψίας έγινε επίσης ανοσοϊστοχημική ανάλυση στην οποία το σήμα πλακσοφαιρίνης στους ενδιάμεσους δίσκους ήταν φυσιολογικό (αρνητικό για ARVC/D, Εικόνα 4).

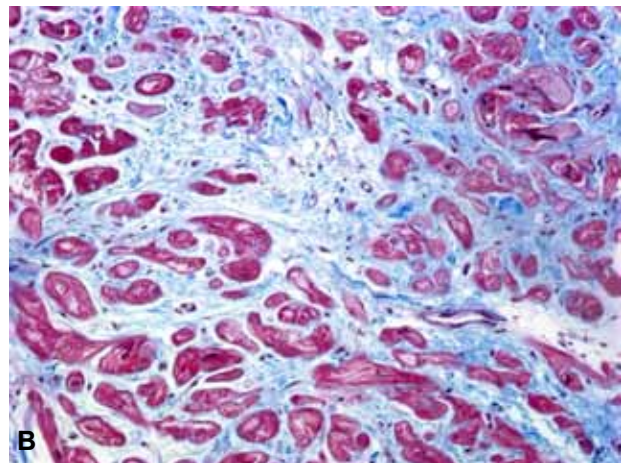
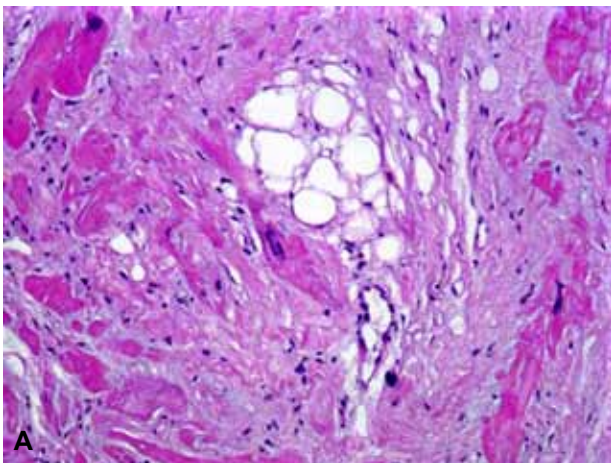
Μετά την εμφύτευση του απινιδωτή η ασθενής δεν παρουσίασε άλλα επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας. Παρουσίασε όμως επεισόδια συμπτωματικής κολπικής μαρμαρυγής, οπότε η σοταλόλη αντικαταστάθηκε με αμιοδαρόνη και καρβεντιλόλη, και στην αγωγή προστέθηκε βαρφαρίνη.

Συζήτηση

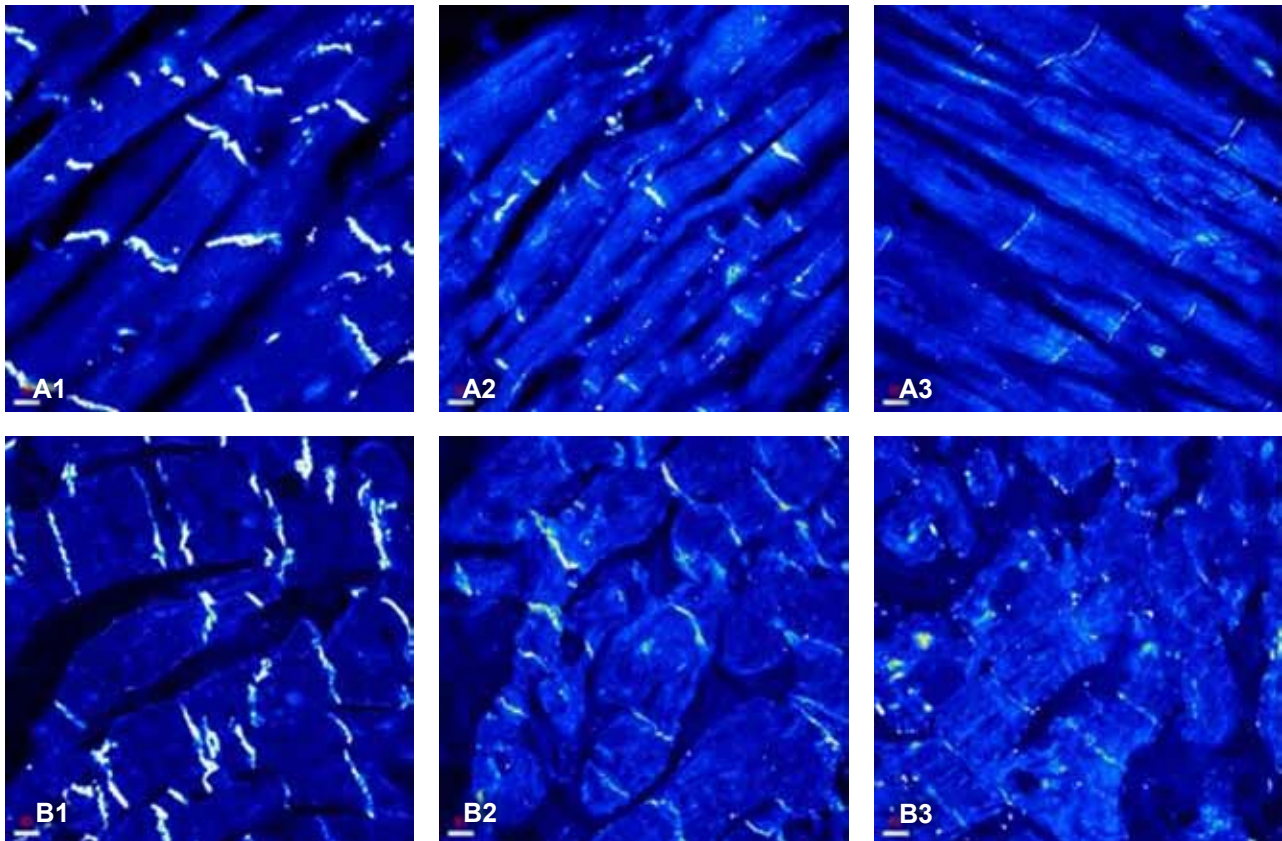
Η επίπτωση της ARVC/D στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 1/1.000 έως 1/5.000, με ευρεία γεωγραφική μεταβλητότητα. Η νόσος φαίνεται να αποτελεί σημαντική αιτία αιφνιδίου θανάτου σε νέους ηλικίας <35 ετών, ιδιαίτερα σε αθλητές.³

Η φυσική ιστορία της νόσου περιλαμβάνει 4 φάσεις.^{6,8} Στην πρώτη «συγκεκαλυμμένη» φάση, οι ασθενείς είναι συχνά ασυμπτωματικοί, αλλά μπορεί να είναι σε κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου, ιδίως κατά την άσκηση. Οι δομικές αλλοιώσεις, όταν υπάρχουν, είναι μικρής έκτασης και μπορεί να περιορίζονται σε μία περιοχή του «τριγώνου της δυσπλασίας». Στη δεύτερη «εμφανή» φάση παρατηρούνται συμπτωματικές κοιλιακές αρρυθμίες και οι μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις της δεξιάς κοιλίας είναι εμφανέστερες. Η τρίτη φάση χαρακτηρίζεται από διάχυτη προσβολή της δεξιάς κοιλίας, ενώ η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας συγκριτικά διατηρείται. Στην τέταρτη προχωρημένη φάση επέρχεται σοβαρή διάχυτη αμφικοιλιακή προσβολή, με φαινότυπο που μοιάζει με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.^{6,8,9}

Η διάγνωση βασίζεται στα κριτήρια που θεσπίστηκαν το 1994 από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και την Παγκόσμια Καρδιολογική Ομοσπονδία.¹⁰ Γενετικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά, αρρυθμιολογικά, δομικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου κατατάχθηκαν σε μείζονα και ελάσσονα κριτήρια. Η παρουσία δύο μείζονων, ενός μείζονος και δύο ελασσόνων ή τεσσάρων ελασσόνων κριτηρίων από



Εικόνα 3. Ιστολογική εικόνα του μυοκαρδίου της δεξιάς κοιλίας από το υλικό της ενδομυοκαρδιακής βιοψίας (3A: αιματοξυλίνη-ηωσίνη, 3B: τρίχρωμη χρώση). Εκτεταμένη απώλεια μυοκαρδίου (>60%) με ινώδη αντικατάστασή του, σπάνια λιπώδη και λίγα φλεγμονώδη κύτταρα, ενώ τα μυοκαρδιακά κύτταρα έχουν ανώμαλους δυσμετρικούς και δυσμορφικούς πυρήνες.



Εικόνα 4. Ανοσοϊστοχημική ανάλυση όπου το σήμα της πλακοσφαιρίνης και της κοννεξίνης-43 στους ενδιάμεσους δίσκους είναι φυσιολογικό. Σειρά Α: υγιής μάρτυρας. Σειρά Β: δείγμα από την ασθενή. Α1 και Β1: Ν-καντερίνη, Α2 και Β2: πλακοσφαιρίνη, Α3 και Β3: κοννεξίνη-43.

διαφορετικές κατηγορίες θέτει τη διάγνωση με υψηλή ειδικότητα, αλλά με χαμηλή ευαισθησία. Για τους συγγενείς 1ου βαθμού ασθενών με ARVC/D (με 50% πιθανότητα να φέρουν τη μετάλλαξη), έχουν προταθεί τροποποιημένα κριτήρια, καθώς σε αυτούς ένα μεμονωμένο κριτήριο ARVC/D μπορεί να αποτελεί έκφραση της νόσου.¹¹ Στις αρχές του τρέχοντος έτους δημοσιεύθηκε πρόταση τροποποίησης των διαγνωστικών κριτηρίων, που ενσωματώνει νέες γνώσεις και τεχνολογίες και περιλαμβάνει ποσοτικές παραμέτρους για τις απεικονιστικές μελέτες, με στόχο να βελτιωθεί η διαγνωστική ευαισθησία χωρίς να περιορισθεί η διαγνωστική ειδικότητα.¹²

Για την ανίχνευση των δομικών και λειτουργικών διαταραχών το ηχοκαρδιογράφημα είναι η πλέον εύχρηστη και ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος. Οι διαστάσεις της δεξιάς κοιλίας βρίσκονται αυξημένες, και η κλασματική μεταβολή της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας είναι μικρότερη από 32% στο 66% των ασθενών. Η διάμετρος του χώρου εξόδου είναι μεγαλύτερη από 30 mm στο 90% (ειδικότητα 86%), ενώ τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας της δεξιάς

κοιλίας παρατηρούνται στο 80%. Διαταραχές της δοκίδωσης παρατηρούνται στο 54% και η διάμεση δεσμίδα είναι υπερανακλαστική στο 34%. Ανευρύσματα ανευρίσκονται σε ποσοστό 17%.¹³ Με το ιστικό Doppler η πρόωμη διαστολική ταχύτητα Εα είναι μειωμένη, ενώ η ταχύτητα Αα παραμένει αμετάβλητη.¹⁴

Σε γονοτυπημένο πληθυσμό ARVC/D σε οικογένειες από την Ελλάδα και την Κύπρο (μεταλλάξεις πλακοσφαιρίνης και πλακοφιλίνης-2), που είναι ο πιο αντιπροσωπευτικός του κλινικού φάσματος της νόσου, διαπιστώθηκαν τα εξής:¹⁵ Το ΗΚΓ ηρεμίας ήταν παθολογικό σε ποσοστό >90% με κυριότερο εύρημα τα ανεστραμμένα κύματα Τ στις απαγωγές V1-V3. Κύματα «ε» (μικρά στενά κύματα στην τελική φάση ή μετά το τέλος του συμπλέγματος QRS στις πρόσθιες προκάρδιες ή σπινιότερα στις κατώτερες απαγωγές), που είναι ειδικά της νόσου, διαπιστώθηκαν στο 1/3 των περιπτώσεων. Το ηχοκαρδιογράφημα αποκάλυψε δομικές και λειτουργικές διαταραχές της δεξιάς κοιλίας στο 100% των ασθενών και της αριστερής κοιλίας σε ποσοστό μέχρι 23%. Το κυριότερο ηχοκαρδιογραφικό εύρημα ήταν

οι τμηματικές διαταραχές κινητικότητας της δεξιάς κοιλίας (100%), ενώ διάταση του χώρου εξόδου (>33 mm) ή του χώρου εισόδου (>40 mm) της δεξιάς κοιλίας διαπιστώθηκε σε ποσοστό μέχρι 58%. Ανευρύσματα της δεξιάς κοιλίας (ακίνητες ή δυσκίνητες περιοχές με διαστολική προπέτεια), που είναι ειδικά της νόσου, διαπιστώθηκαν σε ποσοστό περίπου 60%.¹⁵

Τα όψιμα δυναμικά είναι παθολογικά στο 58-74% και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αρρυθμιών.¹²

Με τη μαγνητική τομογραφία (MRI) ανιχνεύονται η λιπώδης διήθηση του μυοκαρδίου, η λέπτυνση του τοιχώματος και οι τμηματικές διαταραχές της κινητικότητας της δεξιάς κοιλίας. Εντούτοις, η μέθοδος έχει σημαντικούς περιορισμούς. Επικαρδιακό λίπος υπάρχει φυσιολογικά στην κολποκοιλιακή αύλακα και στο προσθιοκορυφαίο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας και μάλιστα το 50% των φυσιολογικών ηλικιωμένων έχει λιπώδη διήθηση (μη ειδικό εύρημα). Σε μία μελέτη, από 46 ασθενείς οι οποίοι είχαν θεωρηθεί ως πάσχοντες από ARVC/D με κριτήριο τη λιπώδη διήθηση και τη λέπτυνση του τοιχώματος στην MRI, τελικά κανείς δεν είχε τη νόσο, και τα ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν σε επανάληψη της εξέτασης.¹⁶ Σε άλλη μελέτη, σε 29 υγιείς, η MRI ήταν θετική για μορφοκινητικές διαταραχές της δεξιάς κοιλίας συμβατές με ARVC/D στο 93% (δυσκίνησια 76%, υποκίνησια 38%).¹⁷ Στην MRI με σκιαγραφικό μέσο και τεχνική καθυστερημένης ενίσχυσης (delayed-enhancement) ανιχνεύεται ο ινώδης ιστός. Η μέθοδος είναι θετική στα 2/3 των ασθενών με ARVC/D, και έχει βρεθεί καλή συσχέτιση με την ιστοπαθολογία, το βαθμό δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, και την πρόκληση κοιλιακής ταχυκαρδίας στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη.¹⁸

Η βιοψία μυοκαρδίου είναι διαγνωστική όταν βρεθούν μυοκύτταρα <60% με ινώδη αντικατάσταση στο ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας, με ή χωρίς λιπώδη αντικατάσταση.¹² Ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα μπορεί να σχετίζεται με απουσία προσβολής του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (απ' όπου λαμβάνεται συνήθως η βιοψία), με τον τμηματικό χαρακτήρα της νόσου (ακόμη και αν η λήψη γίνει από το ελεύθερο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας όπου τυπικά βρίσκονται οι αλλοιώσεις), ή με το γεγονός ότι η προσβολή, στα αρχικά τουλάχιστον στάδια, εντοπίζεται μόνο στις υποεπικαρδιακές στιβάδες του μυοκαρδίου. Σε βιοψίες από το ελεύθερο τοίχωμα η ευαισθησία πλησιάζει το 80% με ειδικότητα 92%. Η λήψη από το ελεύθερο τοίχωμα ενέχει κίνδυνο διάτρησης.¹⁹

Πρόσφατα βρέθηκε ότι σε ανοσοϊστοχημική ανά-

λυση δείγματος καρδιακού ιστού, το σήμα της πλακωσφαιρίνης στις συνδέσεις των μυοκαρδιακών κυττάρων είναι σημαντικά μειωμένο στους ασθενείς με ARVC/D, ενώ είναι έντονα θετικό στους υγιείς μάρτυρες, καθώς επίσης και στους πάσχοντες από διατακτική ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ή από καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής αιτιολογίας.²⁰ Με τη μέθοδο αυτή τέθηκε ορθά η διάγνωση σε 10 από 11 περιπτώσεις βέβαιης (με κλινικά κριτήρια) ARVC/D και αποκλείστηκε ορθά η διάγνωση της ARVC/D σε 10 από 11 περιπτώσεις χωρίς ARVC/D (ευαισθησία 91% και ειδικότητα 82%). Το σήμα της πλακωσφαιρίνης είναι μειωμένο όχι μόνον σε πάσχοντα τμήματα της δεξιάς κοιλίας με τυπικές αλλοιώσεις και ινολιπώδη αντικατάσταση, αλλά και σε τμήματα που φαίνονται φυσιολογικά, καθώς επίσης στην αριστερή κοιλία, στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα, και στο υπενδοκάρδιο των τμημάτων αυτών. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδηλώνουν ότι ίσως δεν είναι απαραίτητο να λαμβάνονται βιοψίες από περιοχές με δομικές μεταβολές, προκειμένου να διαγνωσθεί η ARVC/D.²⁰ Εντούτοις, στην ασθενή μας, η ιστολογική εξέταση ήταν τυπική για ARVC/D και η ανοσοϊστοχημική ανάλυση αρνητική. Οι περιπτώσεις ARVC/D με αρνητική ανοσοϊστοχημική ανάλυση είναι σχετικά σπάνιες και αφορούν σε σποραδικές περιπτώσεις της νόσου με αρνητικό γενετικό έλεγχο για δεσμωσωματικές μεταλλάξεις (όπως δηλαδή και η συγκεκριμένη ασθενής). Σε αυτές τις περιπτώσεις πιθανόν να πρόκειται για «επίκτητη» μορφή ARVC.

Σε ήπιες μορφές ARVC/D χωρίς σαφείς δομικές διαταραχές της δεξιάς κοιλίας, απαιτείται διαφορική διάγνωση από άλλες αρρυθμιόγνες καταστάσεις με δομικά φυσιολογική καρδιά, όπως η κοιλιακή ταχυκαρδία από το χώρο εξόδου της δεξιάς κοιλίας, η κατεχολαμινεργική κοιλιακή ταχυκαρδία και το σύνδρομο Brugada. Σε σοβαρές μορφές ARVC/D με διάχυτη προσβολή και των δύο κοιλιών απαιτείται διαφορική διάγνωση από τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Η καρδιακή σαρκοείδωση μπορεί να μιμηθεί απόλυτα την ARVC/D όσον αφορά τα κλινικά της χαρακτηριστικά (ηλεκτροκαρδιογραφικά, δομικά και αρρυθμιολογικά) και η τελική διάγνωση να απαιτήσει ενδομυοκαρδιακή βιοψία. Διαφορική διάγνωση της ARVC/D από την καρδιακή σαρκοείδωση είναι απαραίτητο να γίνεται σε σποραδικές περιπτώσεις ARVC/D, ιδιαίτερα με συνυπάρχουσα προσβολή της αριστερής κοιλίας.²¹ Αναζήτηση οξώδους ερυθρίματος, αιματολογικός έλεγχος (SACE, ασβέστιο και φωσφόρος ορού, αλκαλική φωσφατάση, ΤΚΕ, CRP) και ακτινογραφία θώρακος μπορεί να βοηθή-

σουν στη διάγνωση (πρωτόκολλο Ιατρικού Κέντρου «Γιάννης Πρωτονοτάριος», Νάξος). Στην ασθενή μας, ο έλεγχος για σαρκοείδωση, συμπεριλαμβανομένης της βιοψίας μυοκαρδίου και της μαγνητικής τομογραφίας (απουσία προσβολής του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και ευρημάτων από τους πνεύμονες και το μεσοθωράκιο που θα ήταν υπέρ της σαρκοείδωσης), ήταν αρνητικός.

Από 100 περιπτώσεις ARVC/D στις ΗΠΑ, εν ζωή διαγνώστηκε το 69%. Το 50% των ασθενών ήταν ασυμπτωματικοί μέχρι την ηλικία των 35 ετών. Στο 50% η πρώτη εκδήλωση της νόσου ήταν κακοήθης ή δυνητικά κακοήθης αρρυθμία (26% συγκοπή, 23% αιφνίδιος θάνατος). Η εξέλιξη σε καρδιακή ανεπάρκεια ήταν ασυνήθης (10%).²²

Για τους ασθενείς με ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας, ο κίνδυνος θανάτου κυμαίνεται σε διάφορες δημοσιεύσεις από 0,08%²³ έως και 4% ετησίως.^{24,25} Σε αυξημένο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου είναι οι ασθενείς με ARVC/D και ιστορικό καρδιακής ανακοπής ή αιμοδυναμικά ασταθούς κοιλιακής ταχυκαρδίας, με υποτροπιάζοντα συγκοπτικά επεισόδια, με προσβολή της αριστερής κοιλίας, οι νεότεροι ασθενείς και εκείνοι με διασπορά QRS \geq 40 msec.²⁴⁻²⁷ Στην προαναφερθείσα μελέτη από την Ελλάδα και την Κύπρο με γονοτυπημένο πληθυσμό ARVC/D, διασπορά QRS \geq 40 msec σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο για μη θανατηφόρα αρρυθμικά επεισόδια (συγκοπή, εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία) όχι όμως με αιφνίδιο θάνατο. Με τον αιφνίδιο θάνατο τάση συσχέτισης έδειξε η προσβολή της αριστερής κοιλίας.¹⁵ Οι ασθενείς με τη νόσο Νάξος έχουν βαρύτερη πρόγνωση. Σε μία μελέτη, το 62% παρουσίασε δομική εξέλιξη της νόσου στη δεξιά κοιλία στη δεκαετία, ενώ το 27% παρουσίασε καρδιακή ανεπάρκεια. Το 46% παρουσίασε συμπτωματικές κοιλιακές αρρυθμίες και η ετήσια καρδιακή θνητότητα ήταν 3% (αιφνίδιος θάνατος 2,3%).²⁸

Η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (ΗΦΜ) δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη για τη διαστρωμάτωση κινδύνου και τα δεδομένα είναι αντιφατικά. Στη μελέτη των Corrado και συν,²⁶ από τους 132 ασθενείς που έλαβαν απινιδωτή οι 111 είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε ΗΦΜ και εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία είχε εισαχθεί στους 98. Η θετική και αρνητική προγνωστική αξία της ΗΦΜ για ορθή παρέμβαση της συσκευής ήταν μόνο 49% και 54% αντίστοιχα. Αντίθετα, η ΗΦΜ είχε την τάση να προβλέπει την ορθή παρέμβαση του απινιδωτή ($p=0,07$) στη μελέτη των Wichter και συν,²⁹ και την προέβλεψε με στατιστική σημαντικότητα ($p=0,024$) στη μελέτη

των Roguin και συν.³⁰ Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, η ΗΦΜ μπορεί να είναι χρήσιμη για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο σε ασθενείς με ARVC/D (Κατηγορία Ib, επίπεδο απόδειξης C).³¹

Η θεραπεία αποσκοπεί κυρίως στην πρόληψη και αντιμετώπιση των κακοήθων αρρυθμιών και του αιφνιδίου θανάτου. Ασθενείς με δεξιά ή αμφικοιλιακή καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον την ανάλογη θεραπεία. Εξάλλου, οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν τα ανταγωνιστικά αθλήματα και οποιαδήποτε δραστηριότητα προκαλεί αίσθημα παλμών, προσυγκοπτικά ή συγκοπτικά επεισόδια.²³

Ασθενείς με καλά ανεκτές και μη επικίνδυνες για τη ζωή κοιλιακές αρρυθμίες έχουν σχετικά χαμηλό κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου και μπορούν να αντιμετωπισθούν με αντιαρρυθμική αγωγή, καθοδηγούμενη από Holter ρυθμού και δοκιμασία κοπώσεως ή από ηλεκτροφυσιολογική μελέτη.³² Η σοταλόλη κατέστειλε την υποτροπή της κοιλιακής ταχυκαρδίας στο 68,4% των ασθενών με εισαγόμενη και στο 82,8% των ασθενών με μη εισαγόμενη κοιλιακή ταχυκαρδία.³³ Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα εξετάστηκαν σε όλους τους καταχωρημένους ασθενείς με ARVC/D στη βόρειο Αμερική στους οποίους έχει εμφυτευθεί απινιδωτής. Ούτε η σοταλόλη ούτε οι β-αναστολείς φάνηκαν να προστατεύουν, ενώ σε μικρό αριθμό ασθενών η αμιοδαρόνη υπερέιχε στην πρόληψη των κοιλιακών αρρυθμιών.³⁴ Η κατάλυση με ρεύμα ραδιοσυχνότητας έχει χαμηλή επιτυχία. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην πολλαπλότητα των αρρυθμιολόγων εστιών που είναι αποτέλεσμα της ανομοιόμορφης φύσης της νόσου, και στον προοδευτικό της χαρακτήρα, που οδηγεί στην εμφάνιση νέων μορφολογικών ταχυκαρδίας. Η κατάλυση μπορεί να είναι χρήσιμη ως συμπληρωματική θεραπεία στην αντιμετώπιση των ασθενών με ARVC/D που φέρουν εμφυτεύσιμο απινιδωτή και παρουσιάζουν συχνές υποτροπές κοιλιακής ταχυκαρδίας παρά τη βέλτιστη αντιαρρυθμική φαρμακευτική αγωγή. (Κατηγορία IIa στις κατευθυντήριες οδηγίες, επίπεδο απόδειξης C).³¹

Οι ασθενείς με ιστορικό ανάταξης από καρδιακή ανακοπή ή που δεν ανταποκρίνονται στην αντιαρρυθμική αγωγή, ή που δεν την ανέχονται είναι υποψήφιοι για εμφύτευση απινιδωτή.^{22,26,29,30,35,37} Είναι φανερό η τάση τα τελευταία χρόνια να εμφυτεύεται απινιδωτής για πρωτογενή πρόληψη σε ολοένα αυξανόμενα ποσοστά.^{26,29,30,35} Η εμφύτευση απινιδωτή συνιστάται για την πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με ARVC/D με τεκμηριωμένη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή

μαρμαρυγή που λαμβάνουν χρονίως βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και έχουν λογικό προσδόκιμο επιβίωσης με ικανοποιητική λειτουργική κατάσταση για περισσότερο από ένα έτος (Κατηγορία I, επίπεδο απόδειξης B).³² Η εμφύτευση απινιδωτή μπορεί να είναι αποτελεσματική για την πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε ασθενείς με ARVC/D με εκτεταμένη νόσο, περιλαμβανομένων εκείνων με συμμετοχή της αριστερής κοιλίας (όπως η ασθενής μας), με ένα ή περισσότερα προσβεβλημένα μέλη της οικογένειας με αιφνίδιο καρδιακό θάνατο ή με αδιάγνωστη συγκοπή όταν η κοιλιακή ταχυκαρδία ή η κοιλιακή μαρμαρυγή δεν έχουν αποκλεισθεί ως αιτίες της συγκοπής, που λαμβάνουν χρονίως βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή και έχουν λογικό προσδόκιμο επιβίωσης με ικανοποιητική λειτουργική κατάσταση για περισσότερο από ένα έτος (Κατηγορία IIa, επίπεδο απόδειξης C).³¹

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ηλεκτρικές καταιγίδες, ο απινιδωτής μπορεί να είναι σωτήριος αλλά απαιτείται καταστολή των αρρυθμιών με φαρμακευτική αγωγή. Στη σειρά των Roguin και συν, 5 από τους 42 ασθενείς παρουσίασαν ηλεκτρικές καταιγίδες και αντιμετωπίστηκαν όλοι επιτυχώς με σοταλόλη.³⁰

Χειρουργική μέθοδος αντιμετώπισης των αρρυθμιών είναι η ολική απομόνωση του ελεύθερου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας.³⁸ Πλεονέκτημα της αποτελεί το ότι απομονώνει τις δύο κοιλίες μεταξύ τους. Έτσι περιορίζει τη μυοκαρδιακή μάζα που είναι διαθέσιμη για μαρμαρυγή και δεν επιτρέπει την εξάπλωση της κοιλιακής ταχυκαρδίας που ξεκινά από τη δεξιά κοιλία προς την αριστερή κοιλία. Ακολουθείται από οξεία μετεγχειρητική ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, που προοδευτικά υποχωρεί.³⁹ Η μέθοδος αυτή έχει πρακτικά εγκαταλειφθεί μετά τη διάδοση του απινιδωτή.

Η πρώτη εκδήλωση της νόσου στην ασθενή μας έγινε σε ηλικία 41 ετών με άτυπα –στηθαγχικού τύπου– ενοχλήματα και διαταραχές επαναπόλωσης στο ΗΚΓ ηρεμίας, ενώ ακολούθησαν επεισόδια σχετιζόμενα πιθανόν με αρρυθμία (αίσθημα προκάρδιων παλμών και λιποθυμική τάση). Σε ηλικία 48 ετών φαίνεται να κάνει νέα ώση της νόσου με στηθάγχη, πιθανά αρρυθμικά επεισόδια, εξέλιξη των διαταραχών επαναπόλωσης στο ΗΚΓ και δομική εξέλιξη της νόσου στη δεξιά κοιλία με επέκταση και στην αριστερή κοιλία. Ο τρόπος αυτός εξέλιξης της ARVC/D είναι γνωστός στη βιβλιογραφία.^{40,41} Το ΗΚΓ με βαθεία ανεστραμμένα κύματα T στις αριστερές προκάρδιες και στις κατώτερες απαγωγές είναι χαρακτηριστικό προσβολής της αριστερής κοιλίας.^{41,42} Το

ότι ο απεικονιστικός έλεγχος (ηχοκαρδιογράφημα, MRI) έδειχνε (επί αρκετά χρόνια) ήπια μόνο ευρήματα από την αριστερή κοιλία (ελαφρά υποκινησία κατωτέρου-πλαγίου τοιχώματος) δεν σημαίνει ελαφρά προσβολή διότι η παθολογική εξεργασία λαμβάνει χώρα κυρίως στις υποεπικαρδιακές στιβάδες μη δίνοντας συνήθως αξιόλογες κινητικές διαταραχές.^{41,42} Η νέα δομική εξέλιξη της νόσου κατά τον 5ο χρόνο της παρακολούθησης από το Τμήμα μας (15 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων), με σημαντική πλέον προσβολή της αριστερής κοιλίας επιβάλλει την πρόγνωση της νόσου. Η ασθενής εντάχθηκε πλέον σε κατηγορία υψηλού κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, γι αυτό και συστήθηκε να υποβληθεί σε εμφύτευση απινιδωτή για πρωτογενή πρόληψη με ένδειξη κατηγορίας IIa.³¹

Ο αρνητικός γονιδιακός έλεγχος δεν είναι ασύμβατος με τη διάγνωση της νόσου. Μετάλλαξη στα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες του συμπλέγματος των δεσμωσωμάτων ανιχνεύεται στο 40-43% των πασχόντων (με βάση τα ισχύοντα κριτήρια) από ARVC/D.^{36,37} Στην οικογενή ARVC/D, μετάλλαξη ανιχνεύεται σχεδόν στο 70% των ασθενών και σε ακόμα ψηλότερο ποσοστό όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό πρώιμου αιφνιδίου θανάτου.³⁷ Στους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση της ARVC/D αλλά έχουν αρνητικό γονιδιακό έλεγχο, η εμφάνιση της νόσου είναι περισσότερο σποραδική.

Σε ότι αφορά την εκδοχή να σχετίζεται η μυοκαρδιοπάθεια της ασθενούς με την ακτινοθεραπεία του τραχήλου στην οποία υποβλήθηκε για τον καρκίνο του λάρυγγα προ 17 ετών, η θωράκιση που εφαρμόστηκε ήταν σχολαστική και η πιθανότητα σημαντικής ακτινοβολήσης του θώρακα κρίνεται ως εξαιρετικά χαμηλή.

Στον προσδιορισμό των κλινικών, παθολογοανατομικών και γενετικών χαρακτηριστικών της ARVC/D, στην αξιολόγηση των διαγνωστικών κριτηρίων, στον προσδιορισμό των πρωτοκόλλων αντιμετώπισης της νόσου και της πρόληψης του αιφνιδίου θανάτου, προσδοκούμε να συνεισφέρουν οι δύο μεγάλες καταχωρήσεις περιπτώσεων ARVC/D, η Ευρωπαϊκή⁴³ και η Αμερικανική, που είναι σε εξέλιξη. Η Ελλάδα συμμετέχει με κέντρο αναφοράς το Ιατρικό Κέντρο «Γιάννης Πρωτονοτάριος» στη Νάξο.

Βιβλιογραφία

1. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the

- definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93: 841-842.
2. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, et al. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J*. 1986; 56: 321-326.
 3. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988; 318: 129-133.
 4. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and Naxos disease. *Hellenic J Cardiol*. 2004; 45: 370-378.
 5. Tsatsopoulou AA, Protonotarios NI, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, a cell-adhesion cardiomyopathy: insights into disease pathogenesis from preliminary genotype-phenotype assessment. *Heart*. 2006; 92: 1720-1723.
 6. Chowdhry SS, Lowe MD, Spoton SC, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical presentation, diagnosis and management. *Am J Med*. 2004; 117: 685-695.
 7. Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2006; 21: 55-63.
 8. Corrado D, Fontaine G, Marcus FL, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Need for an international registry. *Circulation*. 2000; 10: e101-e106.
 9. Corrado D, Basso, C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1512-1520.
 10. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, 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. *Br Heart J*. 1994; 71: 215-218.
 11. Hamid MS, Norman M, Quraishi A, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1445-1450.
 12. Marcus F, McKenna W, Duane Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Proposed Modification of the Task Force Criteria. *European Heart Journal Advance Access published February 19, 2010*.
 13. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, 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: 860-865.
 14. Lindstrom L, Wilkenschoff UM, Larsson H, et al. Echocardiographic assessment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2001; 86: 31-38.
 15. Antoniadou L, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos disease) in families from Greece and Cyprus: genotype-phenotype relations, diagnostic features and prognosis. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2208-2216.
 16. Bomma C, Rutberg J, Tandri H, et al. Misdiagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004; 15: 300-306.
 17. Sievers B, Addo M, Franken U, et al. Right ventricular wall motion abnormalities found in healthy subjects by cardiovascular magnetic resonance imaging and characterized with a new segmental model. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004; 6: 601-608.
 18. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 98-103.
 19. 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. *European Heart Journal*. 2008; 29: 2760-2771.
 20. Asimaki A, Tandri H, Huang H, et al. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1075-1084.
 21. Vasaiwala S, Finn C, Delpriori J, et al. Prospective study of cardiac sarcoid mimicking arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; 20: 473-476.
 22. Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. A United States experience. *Circulation*. 2005; 112: 3823-3832.
 23. Nava A, Bauce B, Basso C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 2226-2233.
 24. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2004; 110: 1879-1884.
 25. Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, et al. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *Heart*. 2005; 91: 1167-1172.
 26. Corrado D, Leoni 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: 3084-3091.
 27. Turrini P, Corrado D, Basso C, et al. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2001; 103: 3075-3080.
 28. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, et al. Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1477-1484.
 29. Wichter T, Paul M, Wollmann C, et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation*. 2004; 109: 1503-1508.
 30. Roguin A, Bomma CS, Nasir K, et al. Implantable cardioverter-defibrillators in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1843-1852.
 31. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - executive summary. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2099-2140.
 32. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. *Circulation*. 2000; 101: E101-E106.

33. Wichter T, Borggreffe M, Haverkamp W, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation*. 1992; 86: 29-37.
34. Marcus M, Glidden D, 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: 609-615.
35. Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 400-408.
36. Pilichou K, Nava A, Basso C, et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2006; 113: 1171-1179.
37. van Tintelen JP, Entius MM, Bhuiyan ZA, et al. Familial Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Circulation*. 2006; 113: 1650-1658.
38. Guiraudon GM, Klein GJ, Sharma AD, et al. Surgical therapy for arrhythmogenic right ventricular adiposis. *Eur Heart J*. 1989; 10 (Suppl D): 82.
39. Damiano RJ Jr, Asano T, Smith PK, Cox JL. Effect of the right ventricular isolation procedure on ventricular vulnerability to fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 730.
40. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Gatzoulis K. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Card Electrophysiol Rev*. 2002; 6: 72-80.
41. Baucé B, Basso C, Rampazzo A, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J*. 2005; 16: 1666-1675.
42. Norman M, Simpson M, Mogensen J, et al. Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2005; 112: 636-642.
43. Basso C, Wichter T, Danieli GA, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical registry and database, evaluation of therapies, pathology registry, DNA banking. *Eur Heart J*. 2004; 25: 531-534.