



lek.  
Damian Sendrowski  
Pracownia  
Elektrofizjologii  
i Elektroterapii,  
Oddział  
Kardiologiczny,  
Szpital  
Specjalistyczny  
Św. Wojciecha  
w Gdańsku

# Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory serca A.D. 2009

*Damian Sendrowski*

Pracownia Elektrofizjologii i Elektroterapii,  
Oddział Kardiologiczny, Szpital Specjalistyczny  
Św. Wojciecha w Gdańsku

**Adres do korespondencji:**

Pracownia Elektrofizjologii i Elektroterapii  
Oddział Kardiologiczny Szpital Specjalistyczny  
Św. Wojciecha  
Al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk  
e-mail: damsens21@poczta.onet.pl

## Wprowadzenie

Praktykujący kardiolog często spotyka się z koniecznością konsultacji pacjentów kierowanych z rozpoznaniem: liczne skurcze komorowe, omdlenia itp. Wobec dużej liczby osób z chorobą wieńcową lub nabytymi wadami serca musimy także w takim przypadku, zwłaszcza u osób młodych, pomyśleć o chorobach rzadszych w populacji ogólnej, a jednak mających istotne następstwa kliniczne. Jedną z takich jednostek klinicznych jest arytmogenna kardiomiopatia prawej komory serca (ARVC). Powikłaniem może być nagły zgon pacjenta, często skąpoobjawowego, którego przy prawidłowym rozpoznaniu możemy uratować.

## Epidemiologia

Jest to choroba dotycząca, przynajmniej w początkowym okresie, prawej komory serca, z objawami klinicznymi w postaci komorowych zaburzeń rytmu serca, omdleń i nagłej śmierci sercowej. Częstość występowania wynosi 1:5000 urodzeń. ARVC częściej dotyczy mężczyzn (2,8:1), w 50% jest schorzeniem rodzinnym, dziedziczonym w sposób autosomalny dominujący (wyjątek stanowi choroba z Naxos, która jest dziedziczona autosomalnie recesywnie) z niepełną penetracją i różną ekspresją.

Większość rodzinnej postaci ARVC związana jest z mutacją genów kodujących białka desmosomalne, które są składową połączonych międzykomórkowych (PKP2, DSG2, DSP, DSC2, JUP) [1]. Pozostałe (RYR2, TGF-B3, TMEM43) są związane z mutacją białek nie-desmosomalnych. Niektóre z mutacji, np. PKP2, związane są z wcześniejszym ujawnieniem się objawów choroby – nawet w dzieciństwie (średni wiek zachorowania ok. 8 lat) w odróżnieniu od większości mutacji z ekspresją od 10 do 50 roku życia (średni wiek w chwili postawienia rozpoznania 30 lat) [2-5]. Niektóre mutacje (DSP) są związane z predyspozycją do zajęcia lewej komory serca – wówczas w obrazie EKG dominują ujemne załamki T w V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub>, a arytmie komorowe powstają w tej jamie serca. ARVC, prawdopodobnie obejmujące również lewą komorę, należy rozważać w przypadku utrwalonych częstoskurczów komorowych lub nagłych zgonów sercowych jako pierwszych objawów rozpoznanej kardiomiopatii rozstrzeniowej. ARVC jest drugą pod względem częstości występowania przyczyną nagłych zgonów sercowych u młodych dorosłych.

## Objawy kliniczne

Do najczęstszych objawów ARVC należą [4]:

- kołatanie serca – 67%,
- omdlenie – 32%,
- atypowy ból w klatce piersiowej – 27%,
- duszność – 11%.

Należy zaznaczyć, iż mimo zajęcia procesem chorobowym prawej komory serca, objawy kliniczne niewydolności prawokomorowej występują jedynie u 6% pacjentów. U części bezobjawowych chorych jedynym przejawem ARVC mogą być przypadkowo wykryte nieprawidłowości w EKG spoczynkowym lub zaburzenia rytmu w trakcie monitorowania EKG metodą Holtera lub podczas testu wysiłkowego.

Częstość występowania komorowych zaburzeń rytmu (od licznych komorowych skurczów dodatkowych po utrwalone częstoskurcze komorowe) koreluje z rozległością procesu chorobowego (ocenianego w badaniach obrazowych) w ARVC [3]:

- ciężka postać choroby – 100% pacjentów ma komorowe zaburzenia rytmu,
- umiarkowana postać choroby – 82% pacjentów ma komorowe zaburzenia rytmu,
- łagodna postać choroby – 23% pacjentów ma komorowe zaburzenia rytmu.

Powyższe spostrzeżenie ma duże znaczenie dla monitorowania bezobjawowych członków rodziny z potwierdzoną genetycznie predyspozycją dla rozwoju ARVC. Częstość występowania komorowych zaburzeń rytmu będzie zwiększała się w trakcie rozwoju choroby, co należy uwzględnić przy planowaniu opieki nad rodzinami z ARVC.

Nadkomorowe zaburzenia rytmu w postaci migotania przedsionków, częstoskurczów przedsionkowych, trzepotania przedsionków występują u około 25% pacjentów z ARVC.

## Anatomia w ARVC

Typową manifestacją anatomiczną ARVC jest poszerzenie prawej komory serca z towarzyszącym ścięciem ściany. Obszary najczęściej zajmowane przez proces chorobowy często nazywane są trójkątem dysplazji: koniuszek, droga napływu i odpływu prawej komory serca. Tkanka mięśniowa prawej komory serca zastępowana jest przez tkankę włóknistą i tłuszczową z rozsianymi pozostałymi ogniskami tkanki mięśniowej. Choć proces dotyczy głównie prawej komory serca zajęcie lewej komory opisywane jest w 76% przypadków. Nowym wyzwaniem diagnostycznym są postaci choroby opisywane jako arytmogenna kardiomiopatia lewej komory serca, w której zmiany dotyczą głównie lewej komory serca. Podłoże LDAC (left dominant arrhythmogenic cardiomyopathy) związane jest w 33% ze znanymi mutacjami w genach kodujących białka desmosomalne, opisywanymi w ARVC [37,40].

## Nagły zgon sercowy

Nagły zgon sercowy występuje w ARVC i może być pierwszą manifestacją choroby [2-6]. W niektórych doniesieniach dotyczących badań pośmiertnych pacjentów z SCD o niewyjaśnionej etiologii ARV zostało potwierdzone histologicznie w 10,4% przypadków [7]. Średni wiek w chwili zgonu wynosił 34 lata. Nie stwierdzono różnic między płciami.

W badanej populacji w 75% przypadków do nagłego zgonu doszło podczas codziennej aktywności, w 10% związane było z okresem okołoperacyjnym, u 3,5% do SCD doszło podczas uprawiania sportu.

Polimorficzne VT związane ze zgonami w młodym wieku w trakcie aktywacji adrenergicznej mogą występować u pacjentów z ARVC typu 2 na podłożu mutacji genów kodujących białka receptora ryadonynowego RyR2, związane również z postacią rodzinną polimorficznego VT.

Ryzyko SCD i wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu wzrasta w trakcie wysiłku fizycznego [8].

## Kryteria diagnostyczne

W 1994 roku grupa ekspertów Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, European Society of Cardiology) zaproponowała kryteria diagnostyczne ARVC [9]. Spełnienie dwóch dużych kryteriów, jednego dużego i dwóch małych lub czterech małych pozwala rozpoznać ARVC.

### ZABURZENIA CZYNNOŚCIOWE I STRUKTURALNE

W rozpoznawaniu ARVC należy uwzględnić obecność uogólnionych i/lub regionalnych zaburzeń czynnościowych i strukturalnych (w badaniach: echokardiograficznym, angiograficznym, MR lub radioizotopowym).

#### Duże kryteria:

- duże powiększenie wymiarów i zmniejszenie frakcji wyrzutowej prawej komory bez lub jedynie z niewielkim udziałem lewej komory,
- tętniaki umiejscowione w prawej komorze,
- duże odcinkowe powiększenie prawej komory.

#### Małe kryteria:

- łagodne uogólnione powiększenie prawej komory i/lub zmniejszenie frakcji wyrzutowej prawej komory z prawidłową lewą komorą,
- łagodne odcinkowe poszerzenie prawej komory,
- odcinkowa hipokineza prawej komory.

### BADANIE HISTOPATOLOGICZNE ŚCIANY PRAWYJ KOMORY

#### Duże kryterium:

- zastąpienie prawidłowej tkanki mięśniowej przez tkankę tłuszczowo-włóknistą stwierdzone w biopsji endomiokardialnej.

### ZABURZENIA REPOLARYZACJI W EKG

#### Małe kryterium:

- odwrócone załamki T w prawokomorowych odprzewodzeniach przedsercowych ( $V_2$ ,  $V_3$ ) u osób >12 r.ż., jeśli nie występuje u nich RBBB.

## ZABURZENIA DEPOLARYZACJI I PRZEWODZENIA W EKG

### Duże kryterium:

- fala epsilon lub tzw. lokalne wydłużenie zespołów QRS w odprowadzeniach przedsercowych  $V_1-V_3$  ( $>110$  ms).

### Małe kryterium:

- późne potencjały w EKG wysokiego wzmocnienia.

## ZABURZENIA RYTMU SERCA

### Małe kryteria:

- utrwalony lub nieutrwalony częstoskurcz komorowy o morfologii LBBB zarejestrowany w EKG, w 24-godzinnej rejestracji EKG metodą Holtera lub podczas próby wysiłkowej,
- liczne dodatkowe pobudzenia komorowe ( $>1000/24$  h w badaniu holterowskim).

## WYWIAD RODZINNY

### Duże kryterium:

- rodzinne występowanie potwierdzone w badaniu autopsyjnym lub biopsji.

### Małe kryteria:

- przedwczesne nagłe zgony ( $<35$  r.ż.) w rodzinie spowodowane najprawdopodobniej ARVC,
- rozpoznanie ARVC w rodzinie na podstawie powyższych kryteriów.

W 2002 roku opublikowano zmodyfikowane kryteria ARVC dotyczące rozpoznania choroby występującej rodzinnie [10]. Według proponowanych zmian do rozpoznania ARVC wystarczy występowanie choroby u członka rodziny w I stopniu pokrewieństwa i jedno małe kryterium, przy czym obniżono liczbę skurczów komorowych o morfologii LBBB do  $>200/24$  h.

## Rola systemu elektroanatomicznego CARTO

Nową metodą diagnostyczną oceniającą rozległość zmian jest użycie potencjałowej mapy systemu elektroanatomicznego CARTO [11]. Obszary o niskiej amplitudzie ( $<0,5$  mV), wydłużonym czasie trwania i dużym po-fragmentowaniu wskazują na obszary uszkodzone – w przypadku ARVC są to obszary o przebudowie włóknisto-tłuszczowej lub tłuszczowej (wysoka czułość metody, niska swoistość). Sporządzenie mapy potencjałowej podczas sesji ablacyjnej pozwala na wstępne różnicowanie idiopatycznego częstoskurczu z drogi odpływu prawej komory serca (mapa potencjałowa wskazuje prawidłowy miesień) z częstoskurczem o identycznej morfologii, natomiast na podłożu uszkodzonej prawej komory serca (nawet bez widocznej przebudowy w echokardiografii, obszary niskoamplitudowe – uszkodzone).

## EKG u osób z podejrzeniem ARVC

W chwili pierwszej oceny klinicznej 40-50% pacjentów z ARVC ma prawidłowy elektrokardiogram, jednak w cią-

gu 6 lat praktycznie wszyscy pacjenci będący pod kontrolą kardiologiczną ujawniają cechy ARVC w EKG [12], takie jak:

- wydłużenie czasu trwania zespołu QRS – zazwyczaj dłuższe w  $V_1$  niż w I i  $V_6$  (powyższa zmiana w EKG powierzchniowym związana jest z opóźnioną aktywacją prawej komory serca, wydłużenie czasu trwania QRS powyżej 110 ms w odprowadzeniu  $V_1$  wykazuje ok. 50% czułość, ale wysoką swoistość u pacjentów podejrzewanych o ARVC),

- niepełny lub pełny blok prawej odnogi pęczka Hisa,

- u 30% pacjentów występuje fala epsilon, widoczna najlepiej w odprowadzeniu  $V_1$  (odzwierciedla niskoamplitudowe potencjały związane z opóźnioną aktywacją niektórych fragmentów prawej komory serca),

- ujemne załamki T w odprowadzeniach prawokomorowych występują u połowy pacjentów z klinicznie jawnymi zaburzeniami rytmu pod postacią częstoskurczu komorowego (zakres odwrócenia załamek T koreluje ze stopniem zajęcia prawej komory serca) [13],

- przedłużony czas trwania liczony od szczytu załamka S do linii izoelektrycznej  $\geq 55$  ms jest obserwowany u 91-95% pacjentów bez RBBB [14].

Zaleca się wykonywanie EKG z podwójną amplitudą z prędkością przesuwu 50 mm/s, używając filtra 40 Hz.

## Rola biopsji mięśnia sercowego

W obecnej chwili rola biopsji mięśnia sercowego znacząco się zmniejszyła z powodu rozwoju nieinwazyjnych metod obrazowania (z wiodącą rolą MR), jak również niskiej czułości i swoistości metody, która może być związana również z poważnymi powikłaniami. Obecność w materiale histopatologicznym tkanki tłuszczowej lub włóknistej nie jest swoiste dla ARVC [15]. Pomyłki diagnostyczne związane są również z typowym miejscem pobrania biopsji. Zazwyczaj biopsja wykonywana jest w obrębie przegrody międzykomorowej, a proces ARVC zlokalizowany jest typowo w obrębie wolnej ściany prawej komory serca.

## Inne metody diagnostyki

Wśród innych metod diagnostyki ARVC wymienić należy:

- SAECG – EKG uśrednionych sygnałów – w piśmiennictwie opisywano, że u większości pacjentów, którzy spełniają kryteria rozpoznania ARVC, stwierdzono odchylenia w SAECG. Wielkość nieprawidłowości opisywanych w SAECG koreluje ze stopniem powiększenia prawej komory serca i stopniem zastąpienia prawidłowego mięśnia sercowego przez tkankę włóknistą/tłuszczową. Obecność późnych potencjałów jest wykładnikiem większego ryzyka rozwoju arytmii komorowych [16-19]. Powyższa metoda może być również stosowana do poszukiwania ARVC u rodzin chorych z postawionym wcześniej rozpoznaniem.

2. Infuzja izoproterenolu w szybkim wlewie (8-30  $\mu\text{g}/\text{min}$  przez 3 minuty) powoduje wystąpienie częstoskurczu komorowego o morfologii LBBB z dolną osią QRS u większości osób z ARVC. Powyższe zjawisko jest bardzo rzadkie u osób bez strukturalnej choroby serca [20].

3. Rola programowanej stymulacji komór [21]:

- Programowana stymulacja komór podczas badania elektrofizjologicznego wywołuje VT u 93% pacjentów z ARVC w porównaniu z 3% u pacjentów z idiopatycznym częstoskurczem komorowym z RVOT.

- Stymulacja typu burst częściej wywołuje VT u pacjentów z idiopatycznym częstoskurczem komorowym z RVOT.

- Frakcjonowane śródzręskurczowe sygnały są rejestrowane podczas VT i rytmu zatokowego u pacjentów z ARVC, nie występują u pacjentów z idiopatycznym częstoskurczem komorowym z RVOT.

- Indukowanie VT o różnej morfologii podczas EPS przemawia za ARVC.

## Proponowane zmiany w kryteriach rozpoznawania ARVC Anno Domini 2009 – przegląd

Dodatkowe kryteria [22] mają usystematyzować wiedzę wynikającą z badań obrazowych, elektrofizjologii, genetyki i wywiadu.

Proponowane kryteria rozpoznania ARVC:

1. Ostateczna diagnoza: dwa duże kryteria lub jedno duże i dwa małe kryteria lub cztery małe kryteria z różnych grup.

2. Graniczne: jedno duże kryterium lub jedno duże i jedno małe kryterium lub trzy małe kryteria z różnych grup.

3. Podejrzane: jedno duże kryterium lub dwa małe kryteria z różnych grup.

### ZABURZENIA CZYNNOŚCIOWE I STRUKTURALNE

Poszerzono i usystematyzowano kryteria rozpoznania, wprowadzono dokładne parametry ilościowe graniczne dla poszczególnych metod obrazowania.

**Duże kryterium (w badaniu echokardiograficznym):**

- regionalna akineza, dyskineza lub tętniak prawej komory serca.

I jedno z następujących:

- w projekcji przymostkowej długiej RVOT (PLAX)  $\geq 32$  mm,

- skorygowany wymiar dla powierzchni ciała (PLAX/BSA)  $\geq 19$  mm,

- w projekcji przymostkowej poprzecznej RVOT (PSAX)  $\geq 36$  mm,

- skorygowany wymiar dla powierzchni ciała (PSAX/BSA)  $\geq 21$  mm,

- wskaźnik zmiany pola powierzchni RV (FAC)  $\leq 33\%$ .

**Małe kryterium (w MR):**

- regionalna akineza, dyskineza lub dyssynchronia skurczu prawej komory serca.

I jedno z następujących:

- skorygowana objętość końcoworozkurczowa prawej komory serca (RVEDV/BSA)  $\geq 110$  ml/m<sup>2</sup> u mężczyzn i  $\geq 100$  ml/m<sup>2</sup> u kobiet

- lub frakcja wyrzutowa prawej komory serca (EF)  $\leq 40\%$ .

**Małe kryterium (w wentrykulografii):**

- regionalna akineza, dyskineza lub tętniak prawej komory serca.

**Małe kryterium (w badaniu echokardiograficznym):**

- regionalna akineza lub dyskineza prawej komory serca.

I jedno z następujących:

- w projekcji przymostkowej długiej RVOT (PLAX)  $\geq 29$  mm  $\leq 31$  mm,

- skorygowany wymiar dla powierzchni ciała (PLAX/BSA)  $\geq 16$  mm  $\leq 18$  mm,

- w projekcji przymostkowej poprzecznej RVOT (PSAX)  $\geq 32$  mm  $\leq 35$  mm,

- skorygowany wymiar dla powierzchni ciała (PSAX/BSA)  $\geq 18$  mm  $\leq 20$  mm,

- wskaźnik zmiany pola powierzchni RV (FAC)  $\leq 40\%$ .

**Małe kryterium (w MR):**

- regionalna akineza, dyskineza lub dyssynchronia skurczu prawej komory serca.

I jedno z następujących:

- skorygowana objętość końcoworozkurczowa prawej komory serca (RVEDV/BSA)  $\geq 100$  ml/m<sup>2</sup> u mężczyzn i  $\geq 90$  ml/m<sup>2</sup> u kobiet

- lub frakcja wyrzutowa prawej komory serca (EF)  $\leq 45\%$ .

### BADANIE HISTOPATOLOGICZNE ŚCIANY PRAWEJ KOMORY

**Duże kryterium:**

- pozostałe miocyty  $< 60\%$  w analizie morfometrycznej (lub  $< 50\%$ , jeżeli oceniane w inny sposób) z zastępowaniem tkanki mięśniowej wolnej ściany prawej komory serca przez tkankę włóknistą w przynajmniej pojedynczej próbce z tkanką tłuszczową lub bez niej.

**Małe kryterium:**

- pozostałe miocyty 60-75% w analizie morfometrycznej (lub 50-65%, jeżeli są oceniane w inny sposób) z zastępowaniem tkanki mięśniowej wolnej ściany prawej komory serca przez tkankę włóknistą w przynajmniej pojedynczej próbce z tkanką tłuszczową lub bez niej.

### ZABURZENIA REPOLARYZACJI W EKG

Poszerzono i usystematyzowano kryteria rozpoznania.

**Duże kryterium:**

- odwrócone załamki T w prawokomorowych odprawieniach przedsercowych ( $V_1$ ,  $V_2$  lub  $V_3$ ) lub dalszych u osób  $> 14$  r.ż., jeżeli nie występuje u nich RBBB z QRS  $> 120$  ms.

**Małe kryterium:**

- odwrócone załamki T w odprowadzeniach przedsercowych  $V_1$  i  $V_2$  u osób  $> 14$  r.ż. (jeżeli nie występuje u nich pełny RBBB) lub w  $V_4$ - $V_6$ .

### Małe kryterium:

- odwrócone załamki T w odprowadzeniach przedsercowych V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub> u osób >14 r.ż., jeśli występuje RBBB.

### ZABURZENIA DEPOLARYZACJI I PRZEWODZENIA W EKG

Dodatkowo

#### Małe kryterium:

- długość trwania końcowej aktywacji QRS  $\geq 55$  ms mierzonej do końca QRS włączając R' w odprowadzeniach V<sub>1</sub> lub V<sub>2</sub> lub V<sub>3</sub>, jeżeli nie występuje u nich RBBB.

### ZABURZENIA RYTMU SERCA

Poszerzono i usystematyzowano kryteria rozpoznania.

#### Duże kryteria:

- utrwalony lub nieutrwalony częstoskurcz komorowy o morfologii LBBB z górną osią (ujemny lub nieokreślony QRS w II, III, aVF i dodatni w AVL).

#### Małe kryteria:

- utrwalony lub nieutrwalony częstoskurcz komorowy o konfiguracji wskazującej na RVOT, o morfologii LBBB z dolną osią (dodatni QRS w II, III, aVF i ujemny w aVL) lub o nieokreślonej osi,
- liczne dodatkowe pobudzenia komorowe (>500/24 h w badaniu holterowskim).

### WYWIAD RODZINNY

Dodatkowo

#### Duże kryterium:

- zidentyfikowanie patogenetycznej dla ARVC mutacji, zakwalifikowanej jako współistniejąca lub prawdopodobnie współistniejąca z ARVC u pacjenta podlegającego stratyfikacji.

## Różnicowanie ARVC

W diagnostyce różnicowej ARVC należy uwzględnić:

- idiopatyczne arytmie komorowe z RVOT,
- zapalenie mięśnia sercowego,

- sarkoidozę (do 15% przypadków wstępnie rozpoznawanych jako ARVC!),
- inne kardiomiopatie,
- wrodzone wady serca,
- nadciśnienie płucne,
- zawał prawej komory serca,
- chorobę Chagasa,
- anomalia Uhla.

Najważniejsze znaczenie praktyczne ma różnicowanie ARVC z idiopatycznymi arytmiami komorowymi z RVOT.

## Podłoże genetyczne

Osiem genów związanych jest z autosomalnie dominującym sposobem dziedziczenia ARVC:

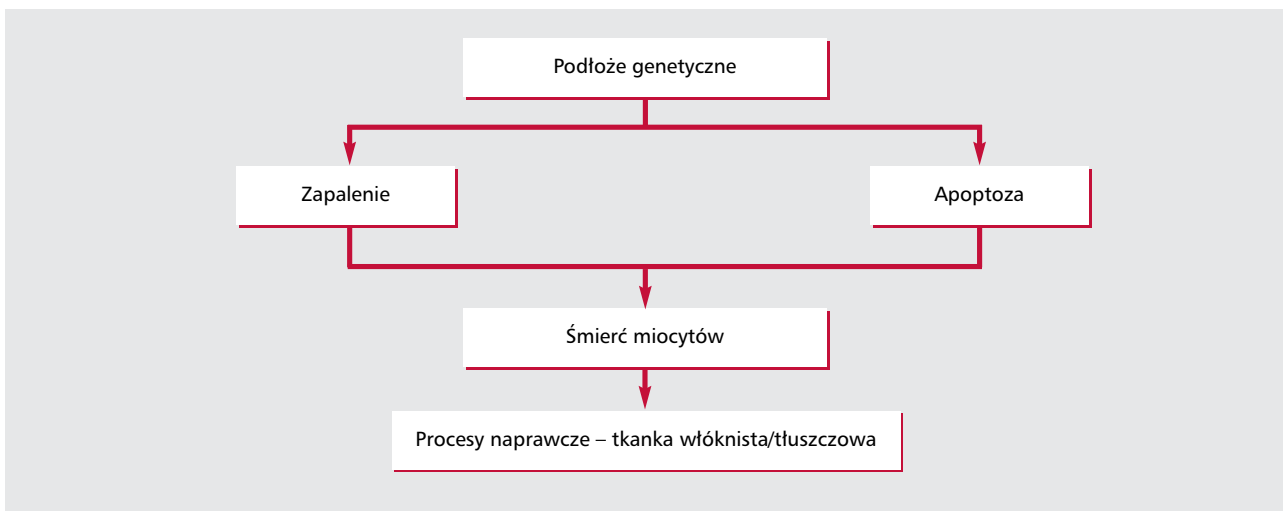
- *JUP* (locus ARVD12) kodujący połączenie plakoglobiny, zwany również kateniną gamma [23] został po raz pierwszy opisany przez Ruiza i wsp. w 1996 r. u myszy [24],
  - *TGFB3* (locus ARVD1) [25],
  - *RYR2* (locus ARVD2), kodujący receptor ryanodynowy [26],
  - *DSP* (locus ARVD8), kodujący desmoplakinę [27],
  - *PKP2* (locus ARVD9), kodujący plakofilinę 2 [28],
  - *DSG2* (locus ARVD 10), kodujący desmogleinę 2 [29],
  - *DSC2* (locus ARVD 11), kodujący desmokolinę 2 [30],
  - *TMEM43* (locus ARVD5), kodujący przezbłonową białko 43 [31].
- Inne loci to:
- ARVD3, 14q12-q22 [32],
  - ARVD4, 2q32.1-q32.3 [33],
  - ARVD6, 10p14-p12 [34,35],
  - ARVD7, 10q22 [36].

## Typy ARVC

Tabela przedstawia obecnie wyróżniane typy ARVC.

Typ	Dziedziczenie	Locus na chromosomie	Gen ulegający mutacji
ARVD 1	AD	14q23-q24	TGF $\beta$ 3
ARVD 2	AD	1q42-q43	RyR2
ARVD 3	AD	14q12-q22	?
ARVD 4	AD	2q32.1-q32.3	?
ARVD 5	AD	3p23	Białko przezbłonowe 43 (TMEM 43)
ARVD 6	AD	10p12-p14	?
ARVD 7	AD	10q22	?
ARVD 8	AD	6p24	Desmoplakina (DSP)
ARVD 9	AD	12p11	Plakofilina 2 (PKP2)
ARVD 10	AD	18q12.1	Desmogleina 2 (DSG-2)
ARVD 11	AD	18q12.1	Desmokolina 2 (DSC-2)
ARVD 12	AD	17q21	Plakoglobina (JUP)
Choroba z Naxos	AR	17q21	Plakoglobina (JUP)

Opracowano na podstawie Corrado D, Basso C, Thiene G [41].



## RYCINA

Patogeneza ARVC.

## Patogeneza

Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem odpowiedzialnym za ubytek komórek mięśniowych jest apoptoza, której miałyby sprzyjać uszkodzenie połączeń międzykomórkowych lub, jak w ARVD typu 2, przeładowanie komórki jonami wapnia. Następnie procesy naprawcze powodują zastępowanie mięśnia sercowego przez tkankę włóknistą/tłuszczową (rycina). Nieprawidłowa budowa białek strukturalnych desmosomów zmniejsza odporność mięśnia sercowego na stres mechaniczny, co powoduje prawdopodobnie częstszą lokalizację zmian w obszarze poddawanych większym obciążeniom, czyli droga odpływu prawej komory serca, koniuszek i obszar pod zastawką trójdzielną.

## Leczenie i zapobieganie nagłemu zgonowi sercowemu w ARVC

### MODYFIKACJA STYLU ŻYCIA

Z powodu udowodnionej zależności między wysiłkiem fizycznym i komorowymi zaburzeniami rytmu pacjenci z ARVC powinni unikać sportu. Każda aktywność fizyczna związana z współzawodnictwem lub bez niego, wywołująca lub nasilająca kołatania serca, stany przedomdleniowe lub utraty przytomności, powinna być unikana przez pacjenta z ARVC.

### FARMAKOTERAPIA

Najczęściej stosowany jest sotalol w maksymalnie tolerowanych dawkach (ujawnianie efektu leków klasy III), który skuteczniej niż amiodaron i inne beta-adrenolityki zmniejsza ilość komorowych zaburzeń rytmu. Nie wykazano jednak, aby sotalol ani żaden inny lek antyarytmiczny, zmniejszał ryzyko nagłej śmierci sercowej u chorych z ARVC. W obecnych zaleceniach rola farmakoterapii jest ograniczona i nie stanowi alternatywy dla implantacji ICD

(oprócz grupy pacjentów, u których zabieg jest niemożliwy do wykonania z różnych przyczyn, np. w przypadku braku zgody lub przewidywanego czasu przeżycia poniżej roku). Jednoznacznie podkreśla się, że dla pacjentów z utrwaloną postacią częstoskurczu komorowego lub wywiadem migotania komór w przeszłości w prewencji wtórnej i dla określonej grupy pacjentów wysokiego ryzyka w prewencji pierwotnej metodą leczenia pierwszego wyboru jest implantacja ICD w zapobieganiu nagłego zgonu sercowego.

Pacjenci z postępującą ciężką niewydolnością prawokomorową lub obukomorową serca powinni otrzymywać standardowe leczenie farmakologiczne. Chorzy z towarzyszącymi migotaniem i trzepotaniem przedsionków powinni otrzymywać leczenie przeciwkrzepliwie według odpowiednich zaleceń.

### ICD W PREWENCJI NAGŁEGO ZGONU SERCOWEGO

Częstość adekwatnych wyładowań ICD jest związana ze stopniem uszkodzenia prawej komory serca. W pierwszym roku po implantacji ICD u większości pacjentów obserwuje się adekwatne wyładowania antyarytmiczne. W dużym badaniu klinicznym [38], w którym implantacja ICD poprzedzona była zatrzymaniem krążenia (10%), sVT (62%), omdleniem (16%) i innymi wskazaniami (12%) w trakcie obserwacji trwającej średnio 39 miesięcy adekwatne interwencje ICD wystąpiły u 48%, a nieadekwatne interwencje u 16% pacjentów. Implantacja ICD u pacjentów z ARVC wiąże się z podwyższonym ryzykiem perforacji prawej komory serca (zwłaszcza przy fiksacji elektrody w okolicach koniuszka prawej komory serca) i problemami z wykrywaniem arytmii w następstwie zmniejszonej amplitudy sygnału w obszarach o budowie włóknisto-mięśniowej. Odrębnym problemem jest decyzja o implantacji ICD u osób młodych, u których konieczna będzie wielokrotna wymiana układu związana z planowym wyczerpaniem baterii ICD i przewidywanymi uszkodzeniami elektrod przy długim przewidywanym czasie przeżycia tej grupy pacjentów.

## Czynniki ryzyka nagłego zgonu sercowego u pacjentów z ARVC

Do znanych czynników ryzyka wystąpienia nagłego zgonu sercowego u chorych z ARVC należą:

- komorowe zaburzenia rytmu:
  - przebiegające z omdleniami,
  - będące przyczyną zatrzymania krążenia, skutecznie reanimowanego,
  - indukowalne VT podczas badania elektrofizjologicznego (zarówno bez terapii farmakologicznej, jak i podczas leczenia farmakologicznego),
- rozległość zmian w miokardium prawej komory serca i dodatkowo lewej komory serca,
- wysiłek fizyczny (sport),
- rodzinne przypadki nagłej śmierci sercowej u młodych dorosłych,
- młodszy wiek pacjenta w chwili rozpoznania ARVC,
- ARVC typ 2 i 5, choroba Naxos,
- duża dyspersja QRS ( $\geq 40$  ms) w obrazie EKG.

## Zalecenia ESC dotyczące implantacji ICD w ARVC

Wytyczne dotyczące postępowania u chorych z komorowymi zaburzeniami rytmu serca i zapobiegania nagłemu zgonowi sercowemu opracowano na podstawie zaleceń ESC według oryginalnego tekstu opublikowanego w *European Heart Journal* [39].

### Klasa I

Wszczepienie ICD zaleca się w ramach zapobiegania SCD u chorych z arytmogenną kardiomiopatią RV z udokumentowanym utrwalonym VT lub VF, którzy są przewlekłe optymalnie leczeni farmakologicznie, a ich przewidywane przeżycie w dobrym stanie ogólnym wynosi ponad rok (poziom wiarygodności B).

### Klasa IIa

1. Wszczepienie ICD w ramach zapobiegania SCD może być skuteczne u chorych z zaawansowaną postacią arytmogenicznej kardiomiopatii RV, również z zajęciem LV, z dodatnim wywiadem SCD dotyczącym jednego lub więcej członków rodziny lub z omdleniem o nierozpoznanej etiologii, gdy nie wykluczono VT lub VF jako czynnika sprawczego, a także u osób przewlekłe optymalnie leczonych farmakologicznie i z przewidywanym przeżyciem w dobrym stanie ogólnym wynoszącym ponad rok (poziom wiarygodności C).

2. Amiodaron lub sotalol mogą być skuteczne u chorych z arytmogenną kardiomiopatią RV w leczeniu utrwalonego VT lub VF, gdy wszczepienie ICD nie jest możliwe (poziom wiarygodności C).

3. Ablacja może być przydatna jako leczenie uzupełniające w postępowaniu z chorymi z arytmogenną kardiomiopatią RV i nawrotami VT pojawiającymi się pomimo optymalnego leczenia antyarytmicznego (poziom wiarygodności C).

## ABLACJA PODŁOŻA ARYTMI

Ablacja nie może być w obecnej chwili postrzegana jako samodzielny sposób leczenia zaburzeń rytmu u pa-

cjentów z ARVC. Może być z powodzeniem użyta do leczenia pojedynczego ogniska arytmii, lecz z powodu postępującego i rozległego charakteru zmian nie może być rozważana jako ostateczny sposób leczenia ARVC.

Ograniczeniami ablacji RF w ARVC są:

- obszary wielogniskowych zmian,
- cienka ściana prawej komory serca, zwiększająca ryzyko perforacji,
- częstoskurcze komorowe o różnej morfologii,
- niekiedy położenie epikardialne ogniska odpowiedzialnego za częstoskurcz komorowy,
- częstoskurcze komorowe niemożliwe do zmapowania metodami klasycznymi,
- skuteczność wczesna ablacji częstoskurczu komorowego wynosi 85-100%; ujawnianie się nowych zaburzeń komorowych rytmu w związku z progresją choroby podstawowej jest duża – średnio 75-80% pacjentów będzie wymagało kolejnego zabiegu,
- w obecnej chwili ablacja jest użytecznym sposobem terapii, zwłaszcza u osób z implantowanym kardiowerterem-defibrylatorem, w celu ograniczenia liczby adekwatnych terapii antyarytmicznych.

## Przyszłość ARVC – poradnictwo genetyczne

Wskazaniami do wykonania badań genetycznych są:

- kliniczne rozpoznanie ARVC,
- niewyjaśnione objawy w postaci kołatania serca i/lub wywiadu epizodów omdleń u młodych osób, zwłaszcza sportowców,
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku ARVC,
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku nagłych zgonów sercowych u osób poniżej 45 roku życia.

Korzyści z rozwoju diagnostyki genetycznej są następujące:

- potwierdzenie kliniczne ARVC,
- identyfikacja członków rodziny, którzy powinni być poddawani regularnym badaniom kardiologicznym w kierunku rozwoju ARVC,
- identyfikacja członków rodziny, którzy nie wymagają regularnych badań kardiologicznych w kierunku rozwoju ARVC,
- pomoc w identyfikacji członków rodziny, którzy będą wymagać regularnej oceny klinicznej w celu implantacji ICD w ramach profilaktyki pierwotnej,
- modyfikacja stylu życia i planowanie rozwoju zawodowego u członków rodziny z mutacją genetyczną predysponującą do rozwoju ARVC (m.in. zakaz uprawiania sportu lub odradzanie wyboru zawodu wymagającego znacznego wysiłku fizycznego),
- identyfikacja mutacji genetycznych z wyższą częstością występowania zatrzymania krążenia (DSP),
- identyfikacja mutacji genetycznych z większą częstością zajęcia przez proces chorobowy lewej komory serca (DSG-2, DSC-2) [40].

## Podsumowanie

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory jest jednostką kliniczną o podłożu genetycznym i stosunkowo rzadkiej częstości występowania w populacji ogólnej. Jednak ze względu na poważne rokowanie i występowanie nagłych zgonów u młodych dorosłych powinna być jednak zawsze rozpatrywana u osób z komorowymi zaburzeniami rytmu lub nieprawidłowym obrazem prawej komory serca w badaniach obrazowych.

## Piśmiennictwo

1. Gerul B, Heuser A, et al.: Mutations in the desmosomal protein plakophilin are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004, 36: 1162-1164.
2. Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al.: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation* 2005, 112: 3823-3832.
3. 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.
4. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al.: Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004, 110: 1879-1884.
5. Hermida JS, Minassian A, Jarry G, et al.: Familial incidence of late ventricular potentials and electrocardiographic abnormalities in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 1997, 79: 1375-1380.
6. 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: E101-106.
7. 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: 3000-3005.
8. Corrado D, Basso C, Schiavon M, et al.: Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Eng J Med* 1998, 339: 364-369.
9. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al.: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994, 71: 215-218.
10. Shoaib Hamid M, et al.: Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *JACC* 2002, 40: 1455-1450.
11. Boulos M, Lashevsky I, Reisner S, et al.: Electroanatomic mapping of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2001, 38: 2020-2027.
12. Jaoude SA, Leclercq JF, Coumel P: Progressive ECG changes in arrhythmogenic right ventricular disease. Evidence for an evolving disease. *Eur Heart J* 1996, 17: 1717-1722.
13. Nava A, Canciani D, Buja G, et al.: Electrocardiographic study of negative T-waves on precordial leads and arrhythmogenic right ventricular dysplasia: Relationship with right ventricular volumes. *J Electrocardiol* 1988, 21: 239-245.
14. 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: 1527-1534.
15. 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: 2760-2771.
16. Leclercq JF, Coumel P: Late potentials in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Prevalence, diagnostic and prognostic values. *Eur Heart J* 1993, 14 Suppl E: 80-83.
17. Kinoshita O, Fontaine G, Rosas F, et al.: Time- and frequency-domain analyses of the signal-averaged ECG in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1995, 91: 715-721.
18. Mehta D, Goldman M, David O, et al.: Value of quantitative measurement of signal-averaged electrocardiographic variables in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: Correlation with echocardiographic right ventricular dimensions. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28: 713-719.
19. Turrini P, Angelini A, Thiene G, et al.: Late potentials and ventricular arrhythmia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999, 83: 1214-1219.
20. Haissaguerre M, Le Metayer P, D'Ivernois C, et al.: Distinctive response of arrhythmogenic right ventricular disease to high dose isoproterenol. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990, 13: 2119-2126.
21. Niroomand F, Carbucicchio C, Tondo C, et al.: Electrophysiological Characteristics and outcome in patients with idiopathic right ventricular arrhythmia compared with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart* 2002, 87: 41-47.
22. Task Force Criteria: still useful or an update is necessary. Domenico Corrado, *Europace Berlin* 2009.
23. Cowley CME, Simrak D, Spurr NK, et al.: The plakophilin 1 (PKP1) and plakoglobin (JUP) genes map to human chromosomes 1q and 17, respectively. *Hum Genet* 1997, 100: 486-488.
24. Ruiz P, Brinkmann V, Ledermann B, et al.: Targeted mutation of plakoglobin in mice reveals essential functions of desmosomes in the embryonic heart. *J Cell Biol* 1996, 135: 215-225.
25. Rampazzo A, Beggiani G, Nava A, et al.: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1 (ARVD1): confirmation of locus assignment and mutation screening of four candidate genes. *Eur J Hum Genet* 2003, 11: 69-76.
26. 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: 189-194.
27. 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: 1200-1206.
28. 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: 1162-1164.
29. Awad MM, Dalal D, Cho E, et al.: Judge DP: DSG2 mutations contribute to arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2006, 79: 136-142.
30. Heuser A, Plovie ER, Ellinor PT, et al.: Mutant desmocolin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2006, 79: 1081-1088.
31. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AFM, et al.: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet* 2008, 82: 809-821.
32. Severini GM, Krajcinovic M, Pinamonti B, et al.: A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14. *Genomics* 1996, 31: 193-200.
33. Rampazzo A, Nava A, Miorin M, et al.: ARVD4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm. *Genomics* 1997, 45: 259-263.
34. Li D, Ahmad F, Gardner MJ, et al.: The locus of a novel gene responsible for arrhythmogenic right-ventricular dysplasia characterized by early onset and high penetrance maps to chromosome 10p12-p14. *Am J Hum Genet* 2000, 66: 148-156.



35. Matolwani LO, Bardien S, Rebello G.: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 6 (ARVC6): support for the locus assignment, narrowing of the critical region and mutation screening of three candidate genes. *BMC* 2006, 7: 29.
36. Melberg A, Oldfors A, Blomstrom-Lundqvist et al.: Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy linked to chromosome 10q. *Ann Neurol* 1999, 46: 684-692.
37. Michalodimitrakis M, Papadomanolakis A, Stiakakis J, et al.: Left side right ventricular cardiomyopathy. *Med Sci Law* 2002, 42: 313.
38. 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.
39. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death- executive summary: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006, 27: 2099-2140.
40. Norman M, Simpson M, Mogensen J, et al.: Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2005, 112: 636-642.
41. Corrado D, Basso C, Thiene G: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Heart* May 2009, 95: 766-773.



## Komentarz

*dr hab. n. med. Elżbieta Katarzyna Biernacka*  
*Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego*  
*Warszawa*

### **ARYTMOGENNA KARDIOMIOPATIA PRAWEJ KOMORY – ETIOPATOGENEZA I PRZEBIEG KLINICZNY W EPOCE BADAŃ GENETYCZNYCH**

Artykuł Damiana Sendrowskiego jest systematycznym przeglądem piśmiennictwa poświęconego arytmogenicnej kardiomiopatii prawej komory (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC). Praca po raz pierwszy przedstawia polskiemu czytelnikowi nowe kryteria diagnostyczne ARVC, które zostały zaproponowane przez Domenico Corrado podczas konferencji Europace w Berlinie w 2009 roku. Pozwolę sobie zwrócić uwagę na kilka, w moim przeświadczeniu istotnych faktów, które wynikają z wieloletnich obserwacji setek chorych z ARVC i prowadzenia wieloletnich badań nad tą chorobą. Chciałabym też zwrócić uwagę na wkład polskich badań w rozwój wiedzy na temat ARVC, które, co zauważyłam z przykrością, zostały pominięte przez autora artykułu. Międzynarodowy rejestr ARVC zawierający informacje o ponad 1000 chorych w dużej mierze opiera się na obserwacji grupy polskich pacjentów, która jest jedną z większych w Europie [1].

Nowe kryteria diagnostyczne są wynikiem wieloletnich obserwacji chorych z ARVC, ale przede wszystkim postępów w badaniach nad genetycznym podłożem choroby. Badania rodzin, bezobjawowych nosicieli mutacji oraz skąpoobjawowych członków rodzin z potwierdzoną patogenną mutacją pozwoliły na wypracowanie czulszych kryteriów diagnostycznych. Warto też zauważyć, że kryteria dotyczące morfologii i czynności prawej komory stały się bardziej wymierne, a co za tym idzie – mniej subiektywne. Bardzo wyraźnie podkreślają znaczenie diagnostyczne włóknienia

w obrębie tkanki mięśnia sercowego, a nie – jak to było dotychczas – stłuszczenia. Mocno chciałabym podkreślić, że w dalszym ciągu ocena obecności tkanki tłuszczowej w obrębie ściany prawej komory wykryta za pomocą rezonansu magnetycznego nie ma wartości diagnostycznej! Rezonans magnetyczny stanowi natomiast bardzo cenną metodę oceny czynności prawej komory i obecności ognisk włóknienia w obrębie mięśnia lewej komory (w obrębie mięśnia cienkościennej prawej komory ocena jest znacznie trudniejsza). Zmodyfikowane kryteria diagnostyczne zawierają także dodatkowe kryteria elektrokardiograficzne, co jest bardzo ważne, ponieważ coraz bardziej utwierdzamy się w przekonaniu, że zwykły 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram jest podstawowym badaniem diagnostycznym w ARVC.

ARVC, stosunkowo niedawno odkryta jednostka chorobowa, przez wiele lat była uważana za rzadki zespół, którego istotą miała być „dysplazja” mięśnia prawej komory [2]. Ponad 20 lat badań nad tą chorobą doprowadziło do uznania jej za rodzaj kardiomiopatii. Jest ona bowiem postępującą chorobą mięśnia sercowego, dziedziczną (nie wrodzoną), niezwiązaną z chorobą naczyń wieńcowych, nadciśnieniem tętniczym ani wadą zastawkową. Autor zwraca uwagę na bardzo istotny i ostatnio podkreślany fakt, że ARVC jest chorobą mięśnia obu komór. Sen-Chowdry i wsp. zaproponowali podział ARVC na 3 typy, abstrahując od podłoża genetycznego, w zależności od stopnia zajęcia lewej komory procesem chorobowym [3]:

1. typ klasyczny z zajęciem przede wszystkim mięśnia prawej komory,

2. dwukomorowy z uszkodzeniem obu komór,
3. arytmogenna kardiomiopatia z dominującym uszkodzeniem lewej komory (left dominant arrhythmic cardiomyopathy).

Rzeczywiście, uszkodzenie lewej komory jest obserwowane głównie w postaciach ARVC związanych z mutacjami genów dla desmoplakiny, jednak dyskretne zmiany o charakterze zaniku mięśnia sercowego i postępującego włóknienia, znacznie rzadziej stłuszczenia, stwierdzono w sercach ponad 75% chorych, którzy zmarli z powodu ARVC. Wieloośrodkowe badanie (przeprowadzone m.in. w Instytucie Kardiologii w Warszawie), które po raz pierwszy wykazało, że ARVC jest chorobą obu komór, a nie dysplazją, czyli zaburzeniem rozwoju mięśnia prawej komory, ukazało się w 1997 r. w *Journal of American College of Cardiology* i jest jednym z najczęściej cytowanych artykułów na temat tej choroby [4]. Uszkodzenie lewej komory jest charakterystyczne dla typu włóknisto-tłuszczowego ARVC. Typ wenecjański, czyli tłuszczowy, charakteryzujący się pseudoprzerostem ściany prawej komory spowodowanym masywnym nacieczeniem tkanką tłuszczową, znacznie rzadziej dotyczy mięśnia komory lewej [5]. Przy okazji warto nadmienić, że pierwsza praca, w której wykazano pod mikroskopem elektronowym remodeling desmosomów sercowych u chorych z ARVC, również pochodzi z Włoch i Polski [6].

Wśród wymienionych przez autora objawów ARVC, poza oczywistymi, takimi jak kołatania serca i utraty przytomności, występują również atypowy ból w klatce piersiowej (27%) i duszność (11%). Niestety nie wiemy skąd zostały zaczerpnięte tak szczegółowe dane. Przebieg kliniczny ARVC jest bardzo różnorodny, prawdopodobnie w dużym stopniu zależy od genotypu, ale także od wielu nieznanych modulujących czynników zarówno genetycznych, jak i środowiskowych. Stąd też publikowane przez poszczególne ośrodki dane różnią się istotnie i bez przeprowadzenia szczegółowej metaanalizy trudno byłoby podać konkretne liczby, określające częstość występowania różnych objawów. Na przykład ból w klatce piersiowej jest charakterystyczny dla ARVC związanej z mutacjami genu dla desmoplakiny. Przebieg kliniczny tej odmiany ARVC charakteryzuje się maską zawału serca lub zapalenia mięśnia sercowego. Bólowi w klatce piersiowej i częstoskurczom komorowym towarzyszą zmiany w elektrokardiogramie sugerujące ostry zespół wieńcowy. Często obserwowany jest wzrost aktywności enzymów sercowych. Koronarografia pokazuje prawidłowe tętnice wieńcowe, w materiale biopsyjnym stwierdza się natomiast obecność nacieków zapalnych [7]. Mutacje genu dla desmoplakiny odpowiadają za 6-16% genotypowanych przypadków ARVC [8]. W innych odmianach ARVC ból w klatce piersiowej wystę-

puje rzadko. Badania przeprowadzone w Instytucie Kardiologii w Warszawie wykazały, że najczęstszą przyczyną ARVC w Polsce są mutacje genu dla plakofiliny 2. Mutacja ta wiąże się z klasyczną postacią ARVC z wysokim ryzykiem wystąpienia groźnych zaburzeń rytmu [9].

Duszność jest objawem wyjątkowo rzadkim u chorych z ARVC. Jeżeli nawet skarżą się oni na ograniczenie tolerancji wysiłku, to rzadko określają swoje dolegliwości jako brak powietrza. Nawet w schyłkowym okresie choroby, kiedy przybiera ona formę kardiomiopatii rozstrzeniowej, dominują objawy niewydolności prawokomorowej. Mamy tu do czynienia z rzadkim zjawiskiem niewydolności prawej komory z niskim ciśnieniem w tętnicy płucnej.

Należy przy okazji zwrócić uwagę, że z powodu ogromnego postępu w zapobieganiu nagłemu zgonowi (wczesna diagnostyka, zaprzestanie uprawiania sportu, wszczepienie kardiowertera-defibrylatora) w ostatnim okresie znacznie zwiększył się odsetek chorych z ARVC, którzy umierają z powodu niewydolności serca: w latach 80. XX wieku 70% chorych umierało nagle, po roku 2000 przyczyną prawie 70% zgonów w przebiegu ARVC jest niewydolność serca [10,11]. Z drugiej strony, co także podkreślają autorzy zaleceń europejskiego i amerykańskiego towarzystw kardiologicznych, decyzja o wszczepieniu kardiowertera-defibrylatora musi być w każdym przypadku rozważana indywidualnie po szczegółowej analizie, ponieważ u wielu osób (co też pokazały badania genetyczne) choroba przebiega łagodnie, a częstość powikłań i nieadekwatnych interwencji jest w tej grupie chorych wyjątkowo wysoka [12].

## Piśmiennictwo

1. 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 (6): 531-534.
2. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al.: Right ventricular dysplasia: A report of 24 cases. *Circulation* 1982, 65: 384-398.
3. 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: 1710-1720.
4. 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, 15: 1512-1520.
5. Thiene G, Basso C, Calabrese F, et al.: Pathology and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Herz* 2000, 25: 210-215.
6. Basso C, Czarnowska E, Della-Barbera M, et al.: Ultrastructural evidence of intercalated disc remodeling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J* 2006, 15: 1847-1854.

7. 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, 26: 1666-1675.
8. van Tintelen JP, Hofstra RMW, Wiesfeld ACP, et al.: Molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: emerging horizon? *Cur Opin Cardiol* 2007, 22: 185-192.
9. Włodarska EK, Boffagna G, Woźniak O, et al.: Mutation screening of PKP2 gene in severe form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2007, 28th Annual Scientific Session, May 9-12, 2007 *Heart Rhythm* 2007, 4, suppl 109.
10. Blomström-Lundqvist C, Sabel KG, Olsson SB: A long-term follow up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Br Heart J* 1987, 58: 477-488.
11. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al.: Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004, 110: 1879.
12. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Europace* 2006 8: 746-837.