

# Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory – aktualny stan wiedzy. Część 1

An update on arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Part 1

lek. Olga Możeńska<sup>1</sup>, stud. med. Maria Różańska<sup>2</sup>, dr n. med. Jacek Bil<sup>3</sup>,  
lek. Mariusz Furmanek<sup>4</sup>, lek. Krzysztof Jaworski<sup>1</sup>,  
prof. dr hab. n. med. Dariusz A. Kosior<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie

<sup>2</sup> Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

<sup>3</sup> Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie

<sup>4</sup> Zakład Diagnostyki Radiologicznej, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie

<sup>5</sup> Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk im. Mirosława Mossakowskiego w Warszawie

## WSTĘP

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*), dawniej nazywana arytmogenną dysplazją prawej komory, to jednostka chorobowa charakteryzująca się występowaniem komorowych arytmii oraz specyficznymi zmianami patomorfologicznymi w obrębie komór serca i nadal rozpoznawana zbyt rzadko [1–3]. ARVC cechuje się makroskopowo zastępowaniem zdrowej tkanki miokardium w obrębie prawej komory (koniuszka, drogi odpływu i/lub drogi napływu) zmianami bliznowatymi z towarzyszącym włóknieniem lub zmianami włóknisto-tłuszczowymi. Początkowo zmiany te powodują typowe odcinkowe zaburzenia kurczliwości ścian, jednak z czasem mogą obejmować wolną ścianę prawej komory, co prowadzi do uogólnionych zaburzeń jej kurczliwości oraz jej poszerzenia. Ponadto zastępowanie zdrowej tkanki może również obejmować obszar lewej komory, zasadniczo z ominięciem przegrody międzykomorowej [4].

## EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania ARVC w populacji ogólnej osób dorosłych ocenia się na ok. 1/2000 do 1/5000 [5]. Cho-

roba ta stanowi jedną z istotnych przyczyn nagłych zgonów sercowych u młodych dorosłych. W jednym z badań włoskich była ona przyczyną ok. 11% nagłych zgonów w populacji ogólnej i 22% w populacji sportowców [6, 7]. Jednocześnie np. w Stanach Zjednoczonych jest ona rozpoznawana stosunkowo rzadko. Może to być rezultat zarówno różnic w częstości występowania, jak i zbyt rzadko ustalanego rozpoznania ARVC. Jednak w jednym z badań z udziałem 100 chorych z ARVC tylko z jednego ośrodka w Stanach Zjednoczonych obraz kliniczny i częstość zdarzeń były podobne do tych opisywanych w Europie [8].

## PATOGENEZA

Naprężenia mechaniczne, przy upośledzonym działaniu desmosomów, prowadzą do odrywania się miocytów i śmierci komórek. Uszkodzeniu komórek mięśnia sercowego w początkowej fazie procesów naprawczych może towarzyszyć zapalenie. W rezultacie dochodzi do odkładania się tkanki włóknisto-tłuszczowej w miejscu miocytów.

Za tym nowym modelem patogenezy ARVC przemawia fakt, że wszystkie 5 genów, których mutacje powodują

ARVC, kodują białka desmosomalne: plakoglobinę, desmoplakinę, plakofilinę-2, desmogleinę i desmokolinę w chorobie autosomalnie dominującej oraz plakoglobinę i desmoplakinę w chorobie Naxos [9].

Hipoteza upośledzenia adhezji komórek jako czynnika patogenetycznego ARVC jest spójna z licznymi typowymi oznakami ARVC, łącznie z progresją strukturalną choroby. Na wczesnym etapie choroby zmiany strukturalne w przebiegu ARVC umiejscawiają się preferencyjnie w obrębie cieńszych obszarów prawej komory (RV), trójkącie dysplazji (koniuszek, droga napływu, droga odpływu), podczas gdy udział lewej komory (LV) często ogranicza się do ściany tylnobocznej i nie obejmuje przegrody. Heterogeniczne rozłożenie naprężeń mechanicznych w komorze odpowiada za miejscowy rozwój choroby oraz tworzenie tętniaków. Pod względem strukturalnym ciężka postać choroby występuje często u sportowców, co może mieć związek z intensywnymi i przedłużającymi się w czasie naprężeniami mechanicznymi w trakcie treningów. Natomiast choroby skórne, będące efektem upośledzenia funkcji desmosomów, ograniczone są do rejonów narażonych na ucisk, naprężenia czy wycieranie, czyli przede wszystkim do skóry dłoni i stóp.

Penetracja ARVC często jest niepełna [10], co sugeruje, że dopóki nie nastąpi narażenie na nadmierne naprężenia mechaniczne, zmutowane białka desmosomalne są w stanie utrzymać integralność tkanki. Wyjaśniałoby to występowanie objawowych arytmii u sportowców w młodym wieku.

Wpływ wysiłku fizycznego na rozwój ARVC przedstawiono w modelu mysim [11]. Ekspresja fenotypowa ARVC (dysfunkcja RV, arytmie) u heterozygot z defektem plakoglobiny przyspieszana była przez trening wytrzymałościowy.

Lewostronna ARVC, z dominującym zajęciem LV, może być związana z upośledzonym łąčeniem C-końca desmoplakiny do filamentów desminowych, analogicznie do utraty integralności cytoszkieletu, uważanej za patogenetyczną przyczynę kardiomiopatii rozstrzeniowej [9]. Odwrotnie, defekt N-końca desmoplakiny, usposabiający do upośledzenia w łączeniu z plakoglobiną, powoduje pierwotną dysfunkcję adhezji komórek i dominującą chorobę RV [12].

## OBRAZ KLINICZNY

ARVC może się objawiać na różne sposoby, m.in. jako kołatanie serca, omdlenia, bóle w klatce piersiowej, duszność i – rzadko – nagły zgon sercowy. Jednak wielu chorych pozostaje przez lata bezobjawowych, a sam przebieg choroby jest niemy klinicznie, co znacznie utrudnia ustalenie właściwego rozpoznania, szczególnie w przypadku chorych z postacią inną niż rodzinna.

W badaniach sugeruje się, że do 30% przypadków ARVC to postacie występujące rodzinnie, wydaje się to jednak nadal niedoszacowane ze względu na brak szczegółowo opisanych rodowodów w dokumentacjach medycznych [13–15]. ARVC może być spowodowana mutacją w różnych genach, jednak przede wszystkim w tych kodujących białka desmosomalne. W ARVC opisano dwa typy dziedziczenia: autosomalne dominujące (najczęstsze) i autosomalne recesywne (np. w chorobie Naxos i zespole Carvajala), w którego przypadku ARVC jest jednym z objawów, obok wełnistych włosów oraz rogowca dłoni i stóp.

Z perspektywy klinicznej ARVC najczęściej podejrzewa się u chorych, którzy zgłaszają się z powodu zaburzeń rytmu serca pochodzących z obszaru prawej komory, lub u osób, u których wystąpił nagły zgon sercowy. ARVC najczęściej rozpoznaje się u chorych między 10. a 50. r.ż. (średnia wieku: 30 lat) [8, 13, 16]. W zasadzie nie jest ona rozpoznawana u niemowląt czy małych dzieci i bardzo rzadko stwierdza się ją u dzieci przed ukończeniem 10. r.ż.

Głównymi objawami ARVC są: zawroty głowy, kołatanie serca i omdlenia. Jednak nawet do 40% osób, u których rozpoznajemy tę chorobę, nie ma objawów. W jednej z największych opisanych grup chorych z ARVC częstość występowania poszczególnych objawów była następująca [16]:

- uczucie kołatania serca – 67%
- omdlenia – 32%
- niespecyficzne dolegliwości bólowe w klatce piersiowej – 27%
- duszność – 11%
- objawy niewydolności prawej komory – 6%.

Spośród chorych, u których ustalono rozpoznanie w trakcie wykonywania rutynowego screeningu osób z rodzin chorych z ARVC, ok. 40% jest bezobjawowych. U pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku ARVC choroba ta często jest rozpoznawana jedynie na pod-

stawie niespecyficznych zmian w elektrokardiogramie, nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym czy arytmii komorowej w 24-godzinny EKG metodą Holtera lub teście wysiłkowym [13, 16, 17]. W trakcie oceny 37 rodzin osób z ARVC u 151 spośród 365 członków tych rodzin również rozpoznano chorobę. Dodatkowo kolejne 17 osób zaklasyfikowano jako zdrowych „nosicieli choroby”, ponieważ były one zdrowe, ale przekazały chorobę potomstwu (u którego już ją rozpoznano) [13].

Często pacjenci, u których rozpoznajemy ARVC, zgłaszają uczucie kołatania serca lub omdlenia i bywają one ekwiwalentem arytmii komorowych. Arytmie komorowe u chorych z ARVC mogą występować zarówno pod postacią licznej pojedynczej arytmii komorowej, jak i utrwalonych częstoskurczów komorowych [8]. Częstość występowania takich arytmii różni się w zależności od ciężkości przebiegu choroby. W jednym z badań z udziałem 151 osób z ARVC arytmie komorowe stwierdzono u wszystkich chorych z ciężkim przebiegiem choroby, u 82% chorych z przebiegiem średnio ciężkim i tylko u 23% chorych z przebiegiem łagodnym (ciężkość przebiegu była definiowana za pomocą echokardiografii) [13].

Częstość występowania przedwczesnych pobudzeń dodatkowych komorowych u pacjentów z chorobą Naxos wynosi 92%. Ponadto w tej grupie chorych częściej obserwowane są utrwalone arytmie komorowe i nagłe zgony sercowe [18, 19].

Najbardziej powszechną arytmia komorową występującą u chorych z ARVC są częstoskurcze komorowe utrwalone lub monomorficzne nieutralone pochodzące z prawej komory i w związku z tym mające morfologię bloku lewej odnogi pęczka Hisa [8, 13]. Częstoskurcze komorowe w ARVC mogą pochodzić zarówno z koniuszka prawej komory, z drogi odpływu, jak i z drogi napływu prawej komory. Jeżeli częstoskurcz komorowy powstaje w drodze odpływu prawej komory, może być szczególnie trudny do odróżnienia od idiopatycznej arytmii komorowej z drogi odpływu prawej komory.

Pomimo że większość arytmii komorowych pochodzi z prawej komory, nieprawidłowości histopatologiczne (włóknienie i/lub komórki tłuszczowe) wykrywane są w badaniach autopsyjnych chorych z ARVC i po nagłym zgonie sercowym również w obrębie lewej komory oraz

odnóg pęczka Hisa [20]. Wyniki tego badania sugerują potencjalne patomorfologiczne podłoże zaburzeń przewodzenia u chorych z ARVC, należy jednak pamiętać, że zaburzenia przewodzenia nie są typowym objawem tej jednostki chorobowej.

Nagły zgon sercowy może być pierwszą prezentacją ARVC [6–8, 13, 21, 22]. Zarówno częstoskurcze komorowe, jak i nagły zgon sercowy u chorych z ARVC mogą być indukowane wysiłkiem fizycznym. W wybranych populacjach chorych z ARVC jest on częstą przyczyną nagłego zgonu sercowego [7, 13, 20]. Ryzyko nagłego zgonu sercowego w czasie wysiłku fizycznego może być częściowo spowodowane zwiększonym obciążeniem prawej komory [23]. Wyniki badań na modelach zwierzęcych ARVC sugerują, że wysiłek fizyczny może zwiększać stopień poszerzenia prawej komory i w tym mechanizmie pogarszać objawy ARVC [11]. Dodatkowo częstsza indukcja arytmii przez wysiłek fizyczny, obciążenie prawej komory i podanie dożylnie izoprenaliny mogą potwierdzać potencjalny udział katecholamin w patofizjologii [24, 25]. Wrażliwość na katecholaminy, która może być nabyta, może być rezultatem nieprawidłowości w funkcjonowaniu sercowego układu współczulnego [26, 27].

Z uwagi na podwyższone ryzyko nagłego zgonu sercowego chorzy z ARVC nie powinni uprawiać sportów zawodniczych ani brać udziału w treningach wytrzymałościowych [13, 28]. Dodatkowo każda aktywność fizyczna, bez względu na to, czy zawodnicza, czy nie, powoduje kołatanie serca, stany przedomdleniowe i omdlenia, dlatego też chorzy z ARVC powinni jej unikać.

U ok. 25% chorych z ARVC kierowanych do leczenia arytmii komorowych występują również arytmie nadkomorowe. Rzadziej arytmia nadkomorowa jest jedynym typem arytmii występującej u danego chorego [29]. Zwykle są to: migotanie przedsionków, częstoskurcz przedsionkowy i trzepotanie przedsionków.

Szerokie zastosowanie w diagnostyce ARVC rezonansu magnetycznego serca, w połączeniu z długoterminową obserwacją chorych i ich rodzin, pozwala w coraz bardziej przejrzysty sposób klasyfikować różne postaci ARVC. Jedno z najważniejszych spostrzeżeń stanowi to, że lewa komora jest objęta procesem chorobowym znacznie częściej, niż dotychczas sądzono. W jednym z badań obejmującym kohortę 200 chorych z ARVC

i członków ich rodzin (którzy spełniali kryteria rozpoznania ARVC) wykonano rezonans magnetyczny serca jako element oceny klinicznej [30]. Zajęcie lewej komory przez proces chorobowy, definiowane za pomocą elektrokardiografii, monitorowania zaburzeń rytmu serca i/lub rezonansu magnetycznego serca, stwierdzono u ponad 80% chorych. Zidentyfikowano 3 główne typy ekspresji ARVC:

- klasyczny – definiowany jako izolowane zajęcie prawej komory lub jako zajęcie lewej komory, ale ze znaczącą dysfunkcją komory prawej (78 chorych [39%], spośród których 46 [59%] miało do jakiegoś stopnia zajęta lewą komorę)
- z dominującym zajęciem lewej komory – charakteryzujący się wczesnym i znaczącym zajęciem lewej komory serca i względnie niewielkim zajęciem komory prawej (10 chorych [5%])
- obukomorowy – z równorzędnym zajęciem obu komór serca (112 chorych [56%]).

W klasycznej postaci ARVC proces chorobowy zajmuje prawą komorę serca, czasem również dochodzi do zajęcia komory lewej [30–34]. Natomiast w postaci ARVC z dominującym zajęciem lewej komory proces chorobowy dotyczy głównie komory lewej [35]. Pacjenci z tą formą ARVC zgłaszają uczucie kołatania serca i bóle w klatce piersiowej, podobnie jak chorzy z postacią klasyczną. Jednak omdlenia, jako objaw choroby, wydają się w tej postaci rzadsze. Objawy kliniczne ARVC z dominującym zajęciem lewej komory zostały opisane na podstawie kohorty 42 pacjentów z: odwróconymi załamkami T nad ścianą dolno-boczną, z arytmia z obszaru lewej komory i/lub z udowodnioną ARVC z dominującym zajęciem lewej komory [35]. Chorzy w wieku od kilkunastu lat do 80. r.ż. zgłaszali się z objawami arytmii lub bólu w klatce piersiowej, ale nie z objawami niewydolności krążenia. U 12 z 41 chorych (29%) w rezonansie magnetycznym serca stwierdzono frakcję wyrzutową lewej komory na < 50%, a także uwidoczniono obecność późnego wzmocnienia kontrastowego w obrębie lewej komory o dystrybucji podnasierdziowej i/lub śródściennej. U 50% pacjentów stwierdzono uprzednio zapalenie mięśnia sercowego o etiologii wirusowej, kardiomiopatię rozstrzeniową, kardiomiopatię przerostową lub idiopatyczną tachykardię komorową. Ponadto zdarzenie arytmiczne wystąpiło pod postacią migotania komór u jednego chorego i pod postacią nagłego zgonu sercowego u 2 chorych (w okresie obserwacji).

Rozważenie ARVC z dominującym zajęciem lewej komory jako rozpoznania wydaje się zasadne u pacjentów z utrwalonymi tachyarytmiami komorowymi lub nagłym zgonem sercowym jako pierwszą prezentacją kardiomiopatii rozstrzeniowej.

## DIAGNOSTYKA

U wszystkich chorych z podejrzeniem ARVC zaleca się wykonanie w pierwszej kolejności 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu i przekłatkowego badania echokardiograficznego. W zależności od szczegółowego obrazu klinicznego należy wykonać dalsze badania spośród następujących [36]:

- elektrokardiogram uśrednionego sygnału
- 24-godzinne EKG metodą Holtera
- elektrokardiograficzny test wysiłkowy
- rezonans magnetyczny serca
- wentrykulografia prawej komory
- biopsja endomiokardialna
- badanie elektrofizjologiczne
- badania genetyczne.

## Elektrokardiografia

U wszystkich chorych z podejrzeniem ARVC należy wykonać spoczynkowe badanie elektrokardiograficzne. Trzeba jednak wziąć pod uwagę, że u 40–50% chorych z ARVC nie zostaną wykazane żadne nieprawidłowości w elektrokardiogramie [13, 37]. Jednak w obserwacji 6-letniej praktycznie u wszystkich chorych z ARVC stwierdza się co najmniej jedną zmianę w elektrokardiogramie wykonanym w trakcie rytmu zatokowego [37]. Do nieprawidłowości wykrywanych w elektrokardiogramie u chorych z ARVC należą [38]:

- Wydłużenie czasu trwania zespołu QRS, głównie w odprowadzeniach V1 w stosunku do V6; wydłużenie to odpowiada opóźnieniu aktywacji prawej komory; u chorych z ARVC obserwowano ze zmienną częstością (24–70%) wydłużenie zespołu QRS > 110 ms przy braku bloku prawej odnogi pęczka Hisa w odprowadzeniu V1 [39]; w niedużych badaniach wykazano, że to zjawisko było wysoce specyficzne dla ARVC [40, 41].
- Niepełny lub pełny blok prawej odnogi pęczka Hisa [42].
- Wydłużony czas narastania załamka S ( $\geq 55$  ms); tę nieprawidłowość w elektrokardiogramie wykazano u 91–95% chorych z ARVC, u których nie stwierdzono bloku prawej odnogi pęczka Hisa [8, 43]; czas nara-

stania załamka S  $\geq 55$  ms w V1, V2 lub V3, przy braku pełnego bloku prawej odnogi pęczka Hisa, jest jednym z małych kryteriów rozpoznania ARVC zawartych w Kryteriach Grupy Roboczej z 2010 r. [38].

- Fala epsilon; u ok. 30% chorych z ARVC stwierdzamy obecność fali epsilon w prawostronnych odprowadzeniach przedsercowych, szczególnie w V1; odpowiada to niskiej amplitudzie potencjałów spowodowanej opóźnioną aktywacją niektórych obszarów prawej komory; ta nieprawidłowość w elektrokardiogramie należy do dużych kryteriów ARVC zawartych w Kryteriach Grupy Roboczej z 2010 r. [38].
- Odwrócone załamki T w prawostronnych odprowadzeniach przedsercowych (V1, V2 i V3); odwrócenie załamków T pojawia się u połowy chorych z częstoskurczem komorowym, dotychczas skorelowano stopień nasilenia odwrócenia załamków T ze stopniem powiększenia prawej komory [44]; ta nieprawidłowość w elektrokardiogramie również została zawarta w Kryteriach Grupy Roboczej z 2010 r. [38]:
  - Obecność odwróconych załamków T w prawostronnych odprowadzeniach przedsercowych (V1, V2, V3) lub innych u pacjentów  $> 14$ . r.ż. (przy braku pełnego bloku prawej odnogi pęczka Hisa z szerokością zespołu QRS  $\geq 120$  ms) jest dużym kryterium rozpoznania ARVC.
  - Obecność odwróconych załamków T w odprowadzeniach V1 i V2 u pacjentów  $> 14$ . r.ż. (przy braku pełnego bloku prawej odnogi pęczka Hisa z szerokością zespołu QRS  $\geq 120$  ms) lub w V4, V5, lub V6 jest małym kryterium rozpoznania ARVC.
  - Obecność odwróconych załamków T w prawostronnych odprowadzeniach przedsercowych (V1, V2, V3, V4) u pacjentów  $> 14$ . r.ż. przy obecnym pełnym bloku prawej odnogi pęczka Hisa jest małym kryterium rozpoznania ARVC.

Jak już wspomniano, u większości chorych z ARVC rozwiną się nieprawidłowości w elektrokardiogramie w ciągu 6-letniej obserwacji. Zmiany w elektrokardiogramie u chorych z ARVC na przestrzeni czasu oceniano w różnych badaniach [45, 46]. Tempo i naturę progresji zmian w elektrokardiogramie oceniano w grupie 35 chorych, którzy spełniali kryteria rozpoznania ARVC. Udokumentowaną arytmie komorową miało 25 z nich [45]. Średni czas obserwacji wyniósł 59 miesięcy. U 32 chorych (89%) stwierdzono co najmniej jedną z następujących zmian w elektrokardiogramie na przestrzeni czasu obserwacji:

- wydłużenie czasu narastania załamka S  $\geq 10$  ms – u 69%
- wydłużenie czasu trwania zespołu QRS  $\geq 10$  ms – u 66%
- obecność nowych, odwróconych załamków T w  $\geq 1$  odprowadzeniu przedsercowym – u 37%
- obecność nowego bloku odnogi pęczka Hisa – u 11%.

Te wyniki potwierdzają postępującą naturę ARVC.

Jeżeli istnieje techniczna możliwość, zaleca się wykonywanie u chorych z podejrzeniem ARVC elektrokardiogramu uśrednionego sygnału, jako że nieprawidłowości w takim właśnie zapisie są małymi kryteriami rozpoznania ARVC [47–52]. Małym kryterium według Grupy Roboczej z 2010 r. jest obecność  $\geq 1$  spośród trzech następujących nieprawidłowości w elektrokardiogramie uśrednionego sygnału (pod warunkiem że czas trwania zespołu QRS nie jest  $\geq 110$  ms w standardowym elektrokardiogramie) [38]:

- czas trwania filtrowanego zespołu QRS  $\geq 114$  ms
- czas trwania terminalnego zespołu QRS  $< 40 \mu\text{V}$  i  $\geq 38$  ms
- amplitudy średniokwadratowe terminalnych 40 ms  $\leq 20 \mu\text{V}$ .

Czułość tych małych kryteriów ocenia się na 69–74%, jeżeli wykorzystuje się je u osób z rozpoznaną ARVC [38, 52]. Elektrokardiogram uśrednionego sygnału może mieć również zastosowanie w wykrywaniu ARVC u członków rodziny chorego. Późne potencjały odnotowano u 16% spośród 101 bezobjawowych członków rodzin pacjentów z ARVC w stosunku do 3% w grupie kontrolnej. Nieprawidłowości w zapisie elektrokardiograficznym stwierdzano u 34% spośród 101 bezobjawowych członków rodzin pacjentów z ARVC. W połączeniu z obecnością późnych potencjałów z elektrokardiogramu uśrednionego sygnału nieprawidłowości w zapisie elektrokardiograficznym stwierdzano u 38% osób z grupy badanej [17].

### Diagnostyka obrazowa

U większości chorych diagnozowanych z powodu arytmii, u których w diagnostyce różnicowej bierze się pod uwagę ARVC, można ustalić ostateczne rozpoznanie, wykorzystując połączenie nieinwazyjnej diagnostyki elektrokardiograficznej i diagnostyki obrazowej [36]. Echokardiografia i/lub inne nieinwazyjne modalności obrazowe są często stosowane w diagnostyce anomalii

strukturalnych i funkcjonalnych (zwłaszcza jeśli patologia dotyczy prawej komory serca) u chorych bez jawnej choroby serca, a z częstoskurczami komorowymi o morfologii bloku lewej odnogi pęczka Hisa [36].

### Echokardiografia

U każdego chorego z podejrzeniem ARVC powinno się wykonać przezklatkowe badanie echokardiograficzne. W większości przypadków echokardiografia to badanie łatwo dostępne i u przeważającej liczby chorych wizualizacja prawej komory jest wystarczająca. Jeżeli jednak obrazowanie za pomocą echokardiografii uznajemy za niewystarczające, należy wykonać także rezonans magnetyczny serca. Cechy charakterystyczne ARVC w echokardiografii opisano w różnych badaniach [13, 53]. W kryteriach rozpoznawania ARVC zawartych w Kryteriach Grupy Roboczej z 2010 r. z danych echokardiograficznych zamieszczono ilościowy pomiar stopnia poszerzenia drogi odpływu w prawej komory oraz redukcję pola powierzchni prawej komory. Specyficzność dużych kryteriów echokardiograficznych wynosi 95% [38].

### Rezonans magnetyczny serca

Rezonans magnetyczny serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) należy wykonywać u wybranych chorych z podejrzeniem ARVC. Badanie to pozwala na dokładną ocenę uogólnionego i odcinkowego powiększenia komór, uogólnionych i odcinkowych zaburzeń kurczliwości ścian, obecności nacieków tkanki tłuszczowej, późnego wzmocnienia kontrastowego czy ogniskowego ścięćcia ścian [31, 32, 54–57]. Nieprawidłowości w rezonansie magnetycznym serca są jednak stosunkowo rzadkie w przypadku braku innych nieprawidłowości (w elektrokardiogramie, echokardiografii czy przy braku obecności arytmii). Jednak możliwa rola obecności izolowanego późnego wzmocnienia kontrastowego jako wczesnego markera ARVC wymaga dalszych badań [58].

W kryteriach rozpoznawania ARVC zawartych w Kryteriach Grupy Roboczej z 2010 r. spośród danych pochodzących z rezonansu magnetycznego serca zamieszczono odcinkowe zaburzenia funkcji prawej komory, objętość prawej komory i uogólnione zaburzenia funkcji prawej komory [38]:

- Odcinkowe zaburzenia kurczliwości ścian prawej komory (akineza, dyskineza lub dyssynchronia skurczu) i podwyższona objętość końcowo-rozkurczowa w prawej komorze ( $\geq 110$  ml/m<sup>2</sup> u mężczyzn;

$\geq 100$  ml/m<sup>2</sup> u kobiet) lub obniżona frakcja wyrzutowa prawej komory ( $\leq 40\%$ ) stanowią duże kryterium rozpoznania ARVC; czułość i specyficzność tego kryterium wynosiła odpowiednio 76% i 90% u mężczyzn i 68% i 98% u kobiet.

- Odcinkowe zaburzenia kurczliwości ścian prawej komory (akineza, dyskineza lub dyssynchronia skurczu) i podwyższona objętość końcowo-rozkurczowa w prawej komorze ( $\geq 100$  ml/m<sup>2</sup> u mężczyzn;  $\geq 90$  ml/m<sup>2</sup> u kobiet) lub obniżona frakcja wyrzutowa prawej komory ( $\leq 45\%$ ) stanowią małe kryterium rozpoznania ARVC; czułość i specyficzność tego kryterium wynosiła odpowiednio 79% i 85% u mężczyzn i 89% i 97% u kobiet.

Przydatność rezonansu magnetycznego serca oceniano w grupie 232 chorych, którzy byli diagnozowani z powodu podejrzenia ARVC, z wykorzystaniem Kryteriów Grupy Roboczej z 1994 r. [32]. Z tej grupy chorych 64 pacjentów spełniło kryteria rozpoznania ARVC według Kryteriów Grupy Roboczej z 1994 r., 63 pacjentów spełniło zmodyfikowane kryteria rozpoznania dla rodzinnej postaci ARVC, a kolejnych 7 było nosicielami odpowiednich genów. Zwrócono szczególną uwagę na następujące wnioski:

- W wyniku 183 badań rezonansu magnetycznego serca wysunięto rozpoznanie lub wysokie kliniczne prawdopodobieństwo ARVC.
- Spośród chorych, którzy spełnili kryteria rozpoznania ARVC według Kryteriów Grupy Roboczej z 1994 r., spełnili zmodyfikowane kryteria rozpoznania dla rodzinnej postaci ARVC lub byli nosicielami odpowiednich genów, wszyscy mieli nieprawidłowy wynik rezonansu magnetycznego serca; czułość i specyficzność rezonansu magnetycznego serca dla rozpoznania ARVC została oceniona na odpowiednio 100% i 50%.

Biorąc pod uwagę wszystkie dane, zwykle nieprawidłowości w elektrokardiografii i arytmie są najwcześniejszymi objawami ARVC [46, 59]. Jednak wyniki badań przedstawione powyżej sugerują, że nieprawidłowości w rezonansie magnetycznym serca również mogą być wczesnym markerem ARVC. Niemniej należy pamiętać o względnie wysokiej liczbie fałszywie dodatnich rozpoznań ARVC w przypadku wykorzystania rezonansu magnetycznego serca jako jedyne narzędzia diagnostycznego.

Warto również wspomnieć o roli rezonansu magnetycznego serca w diagnostyce ARVC u dzieci, w której wy-

daje się on mieć nieco mniejszą wartość diagnostyczną niż u osób dorosłych. Zostało to zobrazowane w badaniu z udziałem 81 dzieci skierowanych do ośrodka referencyjnego w celu wykonania rezonansu magnetycznego serca z powodu podejrzenia ARVC [60]. Tylko jedno dziecko spełniło kryteria rozpoznania ARVC, a dwoje miało nieprawidłowości sugerujące ARVC. Warto nadmienić, że w powyższym badaniu spośród 81 dzieci u 16 w wywiadzie występowała tachykardia komorowa, u kolejnych 15 – omdlenia lub zgon z przyczyn kardiologicznych, a 26 miało dodatni wywiad rodzinny w kierunku ARVC. Niska częstość nieprawidłowości stwierdzanych w badaniu rezonansu magnetycznego w grupie o tak podwyższonym ryzyku może świadczyć o penetracji choroby zależnej od wieku i niekompletnej ekspresji fenotypowej u dzieci [61].

### Wentrykulografia prawej komory

Nie przeprowadza się jej rutynowo u pacjentów z podejrzeniem ARVC, zwłaszcza jeśli wyniki innych badań i objawy kliniczne wystarczają, by zdiagnozować ARVC na podstawie Kryteriów Grupy Roboczej z 2010 r. Wentrykulografię prawej komory można przeprowadzić u pacjentów z niediagnostycznymi wynikami innych badań obrazowych lub u pacjentów z planowaną biopsją wsierdzia prawej komory.

U pacjentów z podejrzeniem ARVC profesjonalnie wykonana selektywna angiografia RV może dostarczyć cennych informacji o strukturze i funkcji RV. Zmiany, które można zaobserwować, to: hipertroficzne beleczki, ułożone poprzecznie i przedzielone głębokimi szczelinami, oraz szorstkie beleczki występujące dystalnie od beleczki przegrodowo-brzeżnej. Beleczki RV można uznać za hipertroficzne w przypadku grubości  $\geq 4$  mm [62]. Choć objętość RV jest zwykle zwiększona, ze względu na złożony kształt geometryczny trudno ilościowo ocenić jej powiększenie.

Ważne jest wykonanie badania w co najmniej dwóch projekcjach prostopadłych w czasie trwania rytmu zatokowego, a także unikanie przedwczesnych zespołów komorowych. Do oceny typowo zajętych obszarów (lejek, wolna część przedniej ściany RV, koniuszek, dolna ściana, zwłaszcza w obszarze poniżej zastawki trójdzielnej) dwupłaszczyznową wentrykulografię należy wykonać dla płaszczyzny prawej przednio-skośnej (RAO 30°) oraz lewej przednio-skośnej (LAO 60°) [63].

Obecność w wentrykulografii RV lokalnych obszarów akinetycznych lub dyskinetycznych lub obecność tętniaka uznaje się za duże kryteria rozpoznania ARVC według Kryteriów Grupy Roboczej z 2010 r. [38].

### Wentrykulografia radioizotopowa

Dawniej używano jej do wykrywania globalnych i lokalnych dysfunkcji prawej komory [64–66]. Obecnie jej walory diagnostyczne w ARVC maleją ze względu na lepszą wizualizację w badaniach echokardiografii oraz CMR.

### Biopsja endomiokardialna (EMB)

Ze względu na inwazyjność oraz niską czułość i specyficzność nie jest ona zalecana do wstępnej diagnostyki ARVC. Jednak specjalistyczne ośrodki referencyjne ustaliły histologiczne kryteria diagnostyczne ARVC oraz zaproponowały nowe podejście immunohistochemiczne dla tej jednostki chorobowej [67]. Histopatologiczne stwierdzenie obecności tkanki włóknistej lub tłuszczowo-włóknistej w mięśniówce serca nie jest specyficzne dla ARVC [68]. Główną przyczyną ograniczonej czułości tej metody są błędy próbek [14, 15]. Ze względu na obawy związane z możliwym zwiększeniem ryzyka perforacji po biopsji w obrębie wolnej ściany RV, do EMB zwykle wybiera się prawokomorowy fragment przegrody międzykomorowej. Przegrodowe pochodzenie wycinka czyni go przeważnie mało pomocnym w przypadku ARVC z uwagi na względnie największą grubość mięśniówki w obrębie przegrody, a także opisane wyżej stosunkowo niskiego stopnia zajęcia przegrody w ARVC [15]. Jako że w przebiegu ARVC zmiany na poziomie tkankowym występują często niejednolicie, sugeruje się zastosowanie metod obrazowych lub elektroanatomicznego mapowania napięcia w celu zwiększenia znaczenia diagnostycznego biopsji [69].

Przeprowadzono badania symulujące biopsję wsierdzia, obejmujące 60 serc. Serca zostały wcześniej pobrane od pacjentów z ARVC (20), kardiomiopatią rozstrzeniową (10), od grupy kontrolnej (10), *adipositas cordis* (10) oraz od grupy kontrolnej powyżej 80. r.ż. (10). Analiza wyników wskazała na atrofię mięśniówki serca jako najważniejszy parametr diagnostyczny ARVC [15]. Morfometryczne wycinki mięśniówki serca  $< 59\%$ , tkanka włóknista  $> 31\%$  oraz tkanka tłuszczowa  $> 22\%$  wykazały 95-procentową specyficzność, z czułością na poziomie odpowiednio: 80%, 50% i 50%. Pod względem diagnostycznym najbardziej przydatny okazał się obszar przednio-koniuszkowy, choć zawartość tkanki tłuszczo-

wej dla tego obszaru nie była wysoce specyficzna. Nie zidentyfikowano żadnego istotnego diagnostycznie wycinka dla przegrody czy lewej komory.

Kryteria Grupy Roboczej z 2010 r. w stosunku do próbek EMB [38]:

- zawartość miocytów rezydualnych w analizie morfometrycznej < 60% (lub < 50% dla szacowania), z włóknieniem mięśniówki wolnej ściany RV w co najmniej jednej próbce, ze stłuszczeniem tkanki lub bez stłuszczenia
- zawartość miocytów rezydualnych w analizie morfometrycznej wynosząca 60–75% (lub 50–65% dla szacowania), z włóknieniem mięśniówki wolnej ściany RV w co najmniej jednej próbce, ze stłuszczeniem tkanki lub bez stłuszczenia.

W immunohistochemicznej analizie próbek z EMB w wielu przypadkach ARVC otrzymano zmieniony sygnał plakoglobiny. Podniesiono kwestię, czy zmiana ta jest specyficzną cechą chorób desmosomalnych lub ARVC, czy też cechą niespecyficzną, związaną raczej ze współobecną chorobą serca [59].

Immunohistochemiczna ocena obniżenia sygnału plakoglobiny w diagnozie ARVC wykazała wysoką czułość (91%) i specyficzność (82%) w niewielkim badaniu obejmującym pacjentów z ARVC (11) i grupę kontrolną (10) [70]. W badaniu z Danii, do którego włączono 34 pacjentów z klinicznie rozpoznany ARVC, czułość tej metody wyniosła 85%, jednak specyficzność – już tylko 57% [71]. Potrzebne są dalsze badania w celu ustalenia użyteczności oceny sygnału plakoglobiny w diagnostyce ARVC.

Ograniczenie poziomu sygnału plakoglobiny zaobserwowano także w próbkach pobranych z przegrody międzykomorowej i lewej komory, co sugerowałoby brak wpływu próbki na tę metodę diagnostyczną i tym samym mogło stanowić o jej potencjalnej przewadze nad zwykłym badaniem histopatologicznym.

Ze względu na stosunkowo cienką warstwę mięśniówki serca na koniuszku i w obszarze wolnej ściany RV dyskutuje się o bezpieczeństwie EMB obszarów innych niż przegrodowe. W badaniu kohortowym 482 pacjentów z niewyjaśnioną kardiomiopatią przeprowadzono 3777 EMB. Wycinki pobierano z 6 różnych lokalizacji (przegrodowej, dolnej, nadkoniuszkowej, wolnej ściany, drogi

odpływu, przedniej). Nie zaobserwowano istotnych różnic w tempie występowania perforacji wskutek wysięków osierdziowych między pacjentami z ARVC (6 pacjentów spośród 161 – 3,7%) a pacjentami z innym rozpoznaniem niż ARVC (17 pacjentów z 321 – 5,3%) [67]. Na podstawie tych wyników można uznać, że przy profesjonalnym wykonaniu biopsji wykorzystanie jej do pobrania skrawków z obszarów spoza przegrody, oferujących większy potencjał diagnostyczny dla ARVC, jest bezpieczne.

### Badania elektrofizjologiczne (EP) i mapowanie elektroanatomiczne

Raczej nie zaleca się wykorzystywania badania EP do celów diagnostycznych.

Mapowanie elektroanatomiczne stosuje się do mapowania arytmii.

W ARVC niskonapięciowe elektrogramy wskazują na obecność nieprawidłowych warstw w obrębie RV (*substrate*). Wstępne badania nad zależnością między mapowaniem a biopsją sugerują możliwość zidentyfikowania obecności, lokalizacji i zakresu zmienionych chorobowo obszarów [72].

Rezonans magnetyczny serca z późnym wzmocnieniem (DE-CMR) jest szczególnie przydatny w wykryciu zmienionych chorobowo obszarów poza obrębem prawej komory.

### Badania genetyczne

Wyżej opisano dwa typy dziedziczenia w przypadku ARVC: autosomalny dominujący i autosomalny recesywny, głównie spotykany pod postacią choroby Naxos z typowymi objawami ARVC współistniejącymi z rogowaceniem dłoni i stóp oraz welnistymi włosami [73]. Choć ten drugi typ spotykany jest rzadziej, na chorobę Naxos warto zwrócić szczególną uwagę, gdyż to właśnie skojarzenie kardiomiopatii ze zmianami skórnymi doprowadziło do zidentyfikowania pierwszego z genów mających znaczenie dla ARVC.

Choroby dziedziczone autosomalnie recesywnie i choroba Naxos

#### • Gen plakoglobiny

Podobnie jak desmoplakina, plakoglobina stanowi kluczowy element desmosomu i uczestniczy w utrzymaniu ścisłego przylegania komórek. Objawy skórne choroby Naxos z prawie 100-procentową penetracją choroby ser-



ca do okresu nastoletniego ułatwiły identyfikację pacjentów dotkniętych ARVC. Mapowanie genetyczne wykonano dla 17q21 [74, 75]. Okazało się, że byli oni homozygotami względem delecji 2 par zasad w genie plakoglobiny. Wszyscy homozygotyczni pacjenci z chorobą Naxos od dzieciństwa doświadczają rogowacenia dłoni i stóp i wełnistych włosów. U dzieci zwykle nie występują objawy sercowe, ale mogą się pojawić nieprawidłowości elektrokardiograficzne oraz nieutralowane arytmie komorowe [18, 59]. Choroba serca penetrująca w 100% do okresu nastoletniego manifestuje się objawowymi arytmiami, nieprawidłowościami w zapisie EKG (92%), zmianami w strukturze RV (100%) oraz zajęciem LV (27%). Wśród heterozygot mniejszość charakteryzuje się niewielkimi zmianami w EKG i echokardiogramie, jednak nie odnotowuje się u nich klinicznie istotnego przebiegu choroby.

W trwającym 10 lat badaniu obejmującym 26 pacjentów u 62% zaobserwowano postępowanie zmian patologicznych RV, a u 27% – niewydolność serca wskutek zajęcia LV [18]. U 46% rozwinęły się objawowe arytmie. Śmiertelność z przyczyn sercowych oraz nagłego zgonu sercowego wyniosła odpowiednio 3% i 2,3%. Są to odrobinę wyższe wartości niż te obserwowane w autosomalnie dominujących postaciach ARVC.

#### • Gen desmoplakiny

W rodzinie arabskiej recesywna mutacja w genie desmoplakiny spowodowała ARVC, wełniste włosy i pęcherzycopodobne zaburzenia skórne [76]. Syndrom Carvajala, będący inną jednostką chorobową dziedziczną autosomalnie recesywnie, również wiąże się z mutacją w genie desmoplakiny, a klinicznie manifestuje się wełnistymi włosami, epidermalitycznym rogowaceniem dłoni i stóp oraz kardiomiopatią [77].

Obie opisane mutacje są zlokalizowane w 24. eksonie genu desmoplakiny [76, 77]. Sądzone, że syndrom Carvajala predysponuje do rozwinięcia kardiomiopatii lewej komory, tymczasem późniejsze badania zmarłego dziecka wykazały typowe zmiany w obydwu komorach [78]. Fenotyp sercowy rodziny arabskiej wykazywał cechy typowe dla ARVC.

Choroby dziedziczne autosomalnie dominująco Zmapowano *loci* chromosomów mających związek z autosomalnie dominującym typem dziedziczenia ARVC: 14q23-q24 (ARVC1) [79], 1q42-q43 (ARVC2)

[80], 14q12-q22 (ARVC3) [81], 2q32 (ARVC4) [82], 3p25 (ARVC5) [58, 83], 10p12-p14 (ARVC6) [84], 10q22, 6p24 (ARVC8) [12, 85] i 12p11 (ARVC9) [86].

#### • Gen desmoplakiny

Wśród ARVC dziedziczonych autosomalnie dominująco pierwszą zidentyfikowaną mutacją była ta w genie dla desmoplakiny. Dotknięta nią rodzina cierpiała na mutację typu zmiany sensu związaną z 6p24 (ARVC8) [12]. Wpływała ona na N-koniec desmoplakiny, w obszarze domeny wiążącej plakoglobinę. Fenotypowo rodzina ta – a także 4 inne rodziny dotknięte ARVC spowodowaną AD mutacją tego genu – wykazywała typowe objawy ARVC (arytmia, nagły zgon sercowy, stopniowe zajmowanie LV wraz z postępującym charakterem choroby) [12, 87, 88].

#### • Gen plakofiliny-2

W *locus* 12p11 (ARVC9) kodowane jest białko desmosomalne – plakofilina-2. Spośród 120 niespokrewnionych osób z ARVC poddanych analizie genetycznej 32 osoby miały mutacje (25 różnych) w genie dla plakofiliny-2 [86]. Trzy dodatkowe badania, w których dla mutacji PKP2 oceniano: wskaźnik zapadalności oraz znaczenie kliniczne, objęły od 56 do 100 pacjentów wskaźnikowych. Byli oni niespokrewnieni i spełniali kryteria diagnostyczne ARVC Grupy Roboczej [89–91]. Otrzymane wyniki wskazują na dość częste występowanie mutacji genu *PKP2*, zwłaszcza u osób z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku ARVC. Jednakże nie wydaje się, jakoby mutacja ta fenotypowo objawiała się w szczególnie sposób [5, 89].

#### • Gen desmogleiny-2

Desmogleinę-2, izoformę desmogleiny ulegającą ekspresji w sercu, wzięto pod uwagę w badaniach przesiewowych u pacjentów z ARVC ze względu na jej współudział w budowie desmosomu [92]. Badaniem objęto 80 niespokrewnionych pacjentów. U 26 wykryto mutacje w genie dla desmoplakiny lub *PKP2*. U 54 innych pacjentów bezpośrednie sekwencjonowanie *DSG2* wykazało obecność 9 różnych mutacji u 8 osób, które prezentowały zarazem typowe objawy kliniczne ARVC.

#### • Gen desmokoliny-2

Desmokolina jest ważną kadheryną desmosomalną. W badaniu, do którego włączono 77 pacjentów z ARVC, u 4 z nich zidentyfikowano 2 mutacje heterozygotyczne (delecję i insercję). Odkrycie mutacji w obrębie piątego

genu związanego z adhezją desmosomalną dodatkowo wskazuje na upośledzenie adhezji komórkowej jako patogenetyczną przyczynę ARVC [93].

#### • Gen *TMEM43*

Gen ten koduje tłuszczowy czynnik transkrypcyjny oraz element odpowiedzi dla receptorów PPAR- $\gamma$ . Jeśli mutacja w tym genie wpływa na regulację syntezy tłuszczów przez PPAR- $\gamma$ , mogłoby to tłumaczyć włóknisto-tłuszczowe zmiany w mięśniu sercowym. Mutacja typu zmiany sensu w genie *TMEM43* powoduje ARVC5. Jest to ciężka, całkowicie penetrująca, zależna od płci postać ARVC [58, 94].

W skład Kryteriów Grupy Roboczej z 2010 r., jako duże kryterium, wchodzi rozpoznanie mutacji patogenetycznej, sklasyfikowanej jako związana lub prawdopodobnie związana z ARVC [38]. Mutację genów kodujących białka desmosomalne stwierdza się u 50% pacjentów spełniających kryteria rozpoznania ARVC. Nie zaleca się wykonywania testów genetycznych u wszystkich pacjentów z podejrzeniem ARVC. U pacjentów, którzy spełniają Kryteria Grupy Roboczej, do pewnej diagnozy ARVC nie są wymagane kompleksowe lub celowane badania (DSC2, DSG2, DSP, JUP, PKP2, *TMEM43*) w kierunku ACM/ARVC, jednakże mogą być one przydatne u pacjentów spełniających kryteria na granicy rozpoznania ARVC [95]. Z kolei u pacjentów z pewną lub graniczną diagnozą ARVC na podstawie Kryteriów Grupy Roboczej przed badaniem przesiewowym członków rodziny pacjenta zaleca się badania genetyczne. Pozwala to na ukierunkowanie badania u osób o pierwszym stopniu pokrewieństwa. Można także rozważyć badanie genetyczne pacjentów z możliwą ARVC (spełnione jedno duże lub dwa małe kryteria) według Kryteriów Grupy Roboczej z 2010 r. Natomiast nie zaleca się badań genetycznych u pacjentów ze spełnionym tylko jednym małym kryterium według Kryteriów Grupy Roboczej z 2010 r. Specyficzne pod kątem danej mutacji badania genetyczne członków rodziny i odpowiednich spokrewnionych rekomenduje się w przypadku wykrycia mutacji u pacjenta wskaźnikowego.

## ROZPOZNANIE

Rozpoznanie ARVC, ze względu na złożoność tej jednostki chorobowej, wymaga znacznego doświadczenia klinicznego lekarza, a także przeprowadzenia licznych badań i testów dodatkowych. Ze względu na niską czułość i/lub

specyficzność objawów ARVC w celu ujednoczenia procesu diagnozowania tej jednostki chorobowej opublikowano kryteria diagnostyczne opracowane przez specjalistyczne towarzystwa [38, 64]. Złotym standardem w diagnostyce ARVC pozostaje biopsja endomiokardialna, choć wykazuje ona stosunkowo niską czułość rozpoznania.

Rozpoznanie ARVC należy rozważyć w następujących sytuacjach klinicznych:

- pacjenci z objawowym lub bezobjawowym VT lub LBBB przy nieobecności jawnej choroby serca
- pacjenci z wielorakim morfologicznie zespołem QRS i indukowalnym VT w EP
- pacjenci po nagłym zatrzymaniu krążenia, szczególnie wskutek wysiłku [96].

### Kryteria diagnostyczne

Kryteria Grupy Roboczej z 2010 r. zostały opracowane na podstawie danych pochodzących od 108 pacjentów ze świeżo rozpoznany ARVC oraz od zdrowych osób [38]. Zarówno oryginalne, jak i poprawione kryteria dzielą się na duże i małe. Wyodrębniono wśród nich 6 kategorii:

- dysfunkcje i zmiany strukturalne (ogólne i lokalne)
- charakterystyka ściany komory pod względem tkanki
- nieprawidłowości dotyczące repolaryzacji w EKG
- nieprawidłowości dotyczące depolaryzacji/przewodzenia w EKG
- arytmie
- wywiad rodzinny.

Pewna diagnoza ARVC na podstawie Kryteriów Grupy Roboczej z 2010 r. wymaga spełnienia:

- 2 dużych kryteriów lub
- 1 dużego i 2 małych kryteriów lub
- 4 małych kryteriów różnych kategorii.

Graniczna diagnoza ARVC na podstawie Kryteriów Grupy Roboczej z 2010 r. wymaga spełnienia:

- 1 dużego i 1 mniejszego kryterium lub
- 3 mniejszych kryteriów różnych kategorii.

Możliwa diagnoza ARVC na podstawie Kryteriów Grupy Roboczej z 2010 r. wymaga spełnienia:

- 1 dużego kryterium lub
- 2 mniejszych kryteriów różnych kategorii.

W porównaniu z oryginalnymi Kryteriami Grupy Roboczej z 1994 r. poprawione kryteria z 2010 r. zawierają me-

tody ilościowe, mające zwiększyć czułość z równoczesnym zachowaniem specyficzności. Oryginalne kryteria były bowiem oparte na badaniu chorych w ciężkim stanie klinicznym. W rezultacie, mimo uzyskania znacznej specyficzności, brakowało im czułości, zwłaszcza w przypadku wczesnych i rodzinnych form choroby [64, 89, 97].

Badania kohortowe potwierdziły wyższą czułość oraz zachowaną lub większą specyficzność poprawionych kryteriów [98].

Dla przykładu w badaniu kohortowym obejmującym 103 nosicieli mutacji desmosomalnej i 102 krewnych bez mutacji, analizując m.in. nieprawidłowości EKG i echokardiogram, zgodnie z poprawionymi kryteriami zdiagnozowano ARVC u 16 pacjentów więcej. Zatem w tym badaniu poprawa kryteriów skutkowała wzrostem czułości z 57% do 71% i specyficzności z 92% do 99% [98].

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W diagnostyce różnicowej ARVC należy uwzględnić:

- Lokalny proces zapalny; objawy kliniczne lokalnego procesu zapalnego (np. zapalenie mięśnia sercowego, sarkoidoza) mogą przypominać ARVC. W różnicowaniu przydatna jest biopsja endomiokardialna [99, 100]. Warto również pamiętać, że zaburzenia przewodzenia występują często na wczesnym etapie sarkoidozy, rzadko zaś są obecne w ARVC. W związku z większym niż przypuszczano odsetkiem chorych z ARVC z udziałem LV, cecha ta nie jest już wykorzystywana w diagnostyce różnicowej ARVC [100].

- Powiększenie RV – występujące w przebiegu wrodzonej wady serca czy nadciśnieniu płucnym. Przy rozpoznaniu ARVC zawsze należy pamiętać o wykluczeniu tych przyczyn.
- Kardiomiopatię z udziałem RV.
- Anomalię Uhla – rzadką chorobę charakteryzującą się ubytkami mięśniówki RV. Różni się ona od ARVC prezentacją kliniczną i charakterystyką patomorfologiczną [101, 102]. Ściana RV w przypadku anomalii Uhla jest niemal całkowicie pozbawiona włókien mięśniowych. Zidentyfikowanie nawet małego obszaru RV całkowicie pozbawionego mięśniówki, z towarzyszącą apozycją wsierdzia i nasierdzia, powinno kierować raczej w stronę rozpoznania anomalii Uhla niż ARVC.
- Chorobę Brugadów, charakteryzującą się typowym zapisem EKG, mogącym przypominać EKG w przebiegu ARVC, złożonym z pseudobloków prawej odnogi pęczka Hisa z przetrwałym uniesieniem ST w odprowadzeniach V1–V3 [103].
- Częstoskurcz RVOT – idiopatyczny VT. Z powodzeniem może być on leczony przez ablację z użyciem fal radiowych, co daje znacznie lepsze rokowania niż ARVC [104]. W przeciwieństwie do ARVC nie jest uwarunkowany genetycznie, co eliminuje problem ryzyka wystąpienia choroby u członków rodziny.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

**Ilek. Olga Możejńska**

Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego,  
Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie  
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137  
tel.: 609-732-044  
e-mail: olgamozenska@gmail.com

## STRESZCZENIE

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (ARVC) jest dość częstą chorobą serca charakteryzującą się występowaniem komorowych zaburzeń rytmu serca oraz specyficznymi zmianami patomorfologicznymi w obrębie komór serca. Stanowi ona jedną z istotnych przyczyn nagłych zgonów sercowych u młodych dorosłych. W pierwszej części artykułu opisano aktualny stan wiedzy na temat ARVC, jej epidemiologię, etiologię, czynniki ryzyka, obraz kliniczny i metody rozpoznawania.

**Słowa kluczowe:** arytmogenna kardiomiopatia prawej komory, komorowe zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca

**ABSTRACT**

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a quite common heart disease, characterized by ventricular arrhythmias and a specific ventricular pathology. It is an important cause of sudden cardiac death in young adults. The first part of the article summarizes the current state of knowledge in the field, disease epidemiology, etiology, risk factors, clinical symptoms and diagnosis.

**Key words:** arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ventricular arrhythmias, heart failure

**Piśmiennictwo:**

1. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al.: *European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society: 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 (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death)*. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(5): e247-346.
2. Gemayel C., Pelliccia A., Thompson P.D.: *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38(7): 1773-1781.
3. Sen-Chowdhry S., Lowe M.D., Sporton S.C. et al.: *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical presentation, diagnosis, and management*. *The American Journal of Medicine* 2004; 117(9): 685-695.
4. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al.: *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(5): 841-842.
5. Corrado D., Thiene G.: *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies*. *Circulation* 2006; 113(13): 1634-1637.
6. Corrado D., Fontaine G., Marcus F.I. 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(11): E101-106.
7. Corrado D., Basso C., Schiavon M. et al.: *Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes*. *The New England Journal of Medicine* 1998; 339(6): 364-369.
8. Dalal D., Nasir K., Bomma C. et al.: *Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience*. *Circulation* 2005; 112(25): 3823-3832.
9. Sen-Chowdhry S., Syrris P., McKenna W.J.: *Genetics of right ventricular cardiomyopathy*. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2005; 16(8): 927-935.
10. Dalal D., James C., Devanagondi R. et al.: *Penetrance of mutations in plakophilin-2 among families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(7): 1416-1424.
11. Kirchhof P., Fabritz L., Zwiener M. et al.: *Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice*. *Circulation* 2006; 114(17): 1799-1806.
12. 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*. *American Journal of Human Genetics* 2002; 71(5): 1200-1206.
13. Nava A., Bauce B., Basso C. et al.: *Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36(7): 2226-2233.
14. Angelini A., Basso C., Nava A. et al.: *Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. *American Heart Journal* 1996; 132(1 Pt 1): 203-206.
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*. *European Heart Journal* 2008; 29(22): 2760-2771.
16. Hulot J.S., Jouven X., Empana J.P. et al.: *Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. *Circulation* 2004; 110(14): 1879-1884.
17. Hermida J.S., Minasian A., Jarry G. et al.: *Familial incidence of late ventricular potentials and electrocardiographic abnormalities in arrhythmogenic right ventricular dysplasia*. *The American Journal of Cardiology* 1997; 79(10): 1375-1380.
18. 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*. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38(5): 1477-1484.
19. 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*. *European Heart Journal* 2006; 27(18): 2208-2216.
20. 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(24): 3000-3005.
21. Maron B.J., Carney K.P., Lever H.M. et al.: *Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy*. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41(6): 974-980.
22. Thiene G., Nava A., Corrado D. et al.: *Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people*. *The New England Journal of Medicine* 1988; 318(3): 129-133.
23. Douglas P.S., O'Toole M.L., Hiller W.D. et al.: *Different effects of prolonged exercise on the right and left ventricles*. *Journal of the American College of Cardiology* 1990; 15(1): 64-69.

24. Haissaguerre M., Le Metayer P., D'ivernois C. et al.: Distinctive response of arrhythmic right ventricular disease to high dose isoproterenol. *Pacing and Clinical Electrophysiology*: PACE 1990; 13(12 Pt 2): 2119-2126.
25. Leclercq J.F., Potenza S., Maison-Blanche P. et al.: Determinants of spontaneous occurrence of sustained monomorphic ventricular tachycardia in right ventricular dysplasia. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 28(3): 720-724.
26. Wichter T., Hindricks G., Lerch H. et al.: Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation* 1994; 89(2): 667-683.
27. Wichter T., Schafers M., Rhodes C.G. et al.: Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic beta-adrenergic receptor density with positron emission tomography. *Circulation* 2000; 101(13): 1552-1558.
28. Maron B.J., Ackerman M.J., Nishimura R.A. et al.: Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(8): 1340-1345.
29. Tonet J.L., Castro-Miranda R., Iwa T. et al.: Frequency of supraventricular tachyarrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *The American Journal of Cardiology* 1991; 67(13): 1153.
30. 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(13): 1710-1720.
31. Tandri H., Saranathan M., Rodriguez E.R. et al.: Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(1): 98-103.
32. Sen-Chowdhry S., Prasad S.K., Syrris P. et al.: Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(10): 2132-2140.
33. Pinamonti B., Sinagra G., Salvi A. et al.: Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *American Heart Journal* 1992; 123(3): 711-724.
34. Corrado D., Basso C., Thiene G. et al.: Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30(6): 1512-1520.
35. Sen-Chowdhry S., Syrris P., Prasad S.K. et al.: Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(25): 2175-2187.
36. Manyari D.E., Duff H.J., Kostuk W.J. et al.: Usefulness of noninvasive studies for diagnosis of right ventricular dysplasia. *The American Journal of Cardiology* 1986; 57(13): 1147-1153.
37. Jaoude S.A., Leclercq J.F., Coumel P.: Progressive ECG changes in arrhythmogenic right ventricular disease. Evidence for an evolving disease. *European Heart Journal* 1996; 17(11): 1717-1722.
38. Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D. et al.: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation* 2010; 121(13): 1533-1541.
39. Marcus F.I., Zareba W.: The electrocardiogram in right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. How can the electrocardiogram assist in understanding the pathologic and functional changes of the heart in this disease? *Journal of Electrocardiology* 2009; 42(2): 136 e131-135.
40. Fontaine G., Umemura J., Di Donna P. et al.: [Duration of QRS complexes in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. A new non-invasive diagnostic marker]. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 1993; 42(8): 399-405.
41. Cox M.G., Nelen M.R., Wilde A.A. et al.: Activation delay and VT parameters in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: toward improvement of diagnostic ECG criteria. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2008; 19(8): 775-781.
42. Fontaine G., Frank R., Guiraudon G. et al.: [Significance of intraventricular conduction disorders observed in arrhythmogenic right ventricular dysplasia]. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux* 1984; 77(8): 872-879.
43. 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(12): 1527-1534.
44. Nava A., Canciani B., Buja G. et al.: Electrovectorcardiographic study of negative T waves on precordial leads in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: relationship with right ventricular volumes. *Journal of Electrocardiology* 1988; 21(3): 239-245.
45. Piccini J.P., Nasir K., Bomma C. et al.: Electrocardiographic findings over time in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 2005; 96(1): 122-126.
46. Quarta G., Ward D., Tome Esteban M.T. et al.: Dynamic electrocardiographic changes in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 2010; 96(7): 516-522.
47. Leclercq J.F., Coumel P.: Late potentials in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Prevalence, diagnostic and prognostic values. *European Heart Journal* 1993; 14(supl. E): 80-83.
48. 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(3): 715-721.
49. 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 cavity dimensions. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 28(3): 713-719.
50. Turrini P., Angelini A., Thiene G. et al.: Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 1999; 83(8): 1214-1219.
51. Blomstrom-Lundqvist C., Hirsch I., Olsson S.B. et al.: Quantitative analysis of the signal-averaged QRS in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *European Heart Journal* 1988; 9(3): 301-312.
52. Kamath G.S., Zareba W., Delaney J. et al.: Value of the signal-averaged electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 2011; 8(2): 256-262.
53. Yoerger D.M., Marcus F., Sherrill D. et al.: Multidisciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia I: Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia: new insights from the multidisciplinary study of right ventricular dysplasia. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(6): 860-865.
54. Boxt L.M., Rozenshtein A.: MR imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Magnetic resonance imaging clinics of North America* 2003; 11(1): 163-171.
55. Midiri M., Finazzo M., Brancato M. et al.: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: MR features. *European Radiology* 1997; 7(3): 307-312.
56. Bluemke D.A., Krupinski E.A., Oviatt T. et al.: MR imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: morphologic findings and interobserver reliability. *Cardiology* 2003; 99(3): 153-162.
57. Tandri H., Castillo E., Ferrari V.A. et al.: Magnetic resonance imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: sensitivity, specificity, and observer variability of fat detection versus functional analysis of the right ventricle. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48(11): 2277-2284.
58. Hodgkinson K.A., Parfrey P.S., Bassett A.S. et al.: The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5). *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45(3): 400-408.
59. Kaplan S.R., Gard J.J., Protonotarios N. et al.: Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Heart rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 2004; 1(1): 3-11.
60. Fogel M.A., Weinberg P.M., Harris M. et al.: Usefulness of magnetic resonance imaging for the diagnosis of right ventricular dysplasia in children. *The American Journal of Cardiology* 2006; 97(8): 1232-1237.

61. Quarta G., Muir A., Pantazis A. et al.: Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation* 2011; 123(23): 2701-2709.
62. Daliento L., Rizzoli G., Thiene G. et al.: Diagnostic accuracy of right ventriculography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 1990; 66(7): 741-745.
63. Daubert C., Descaves C., Foulgoc J.L. et al.: Critical analysis of cineangiographic criteria for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *American Heart Journal* 1988; 115(2): 448-459.
64. McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al.; 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: Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *British Heart Journal* 1994; 71(3): 215-218.
65. Le Guludec D., Slama M.S., Frank R. et al.: Evaluation of radionuclide angiography in diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; 26(6): 1476-1483.
66. Mariano-Goulart D., Dechaux L., Rouzet F. et al.: Diagnosis of diffuse and localized arrhythmogenic right ventricular dysplasia by gated blood-pool SPECT. *Journal of Nuclear Medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 2007; 48(9): 1416-1423.
67. Paul M., Stypmann J., Gerss J. et al.: Safety of endomyocardial biopsy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a study analyzing 161 diagnostic procedures. *JACC Cardiovascular Interventions* 2011; 4(10): 1142-1148.
68. Kitzman D.W., Scholz D.G., Hagen P.T. et al.: Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo Clinic Proceedings* 1988; 63(2): 137-146.
69. Avella A., d'Amati G., Pappalardo A. et al.: Diagnostic value of endomyocardial biopsy guided by electroanatomic voltage mapping in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2008; 19(11): 1127-1134.
70. Asimaki A., Tandri H., Huang H. et al.: A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The New England Journal of Medicine* 2009; 360(11): 1075-1084.
71. Munkholm J., Christensen A.H., Svendsen J.H. et al.: Usefulness of immunostaining for plakoglobin as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology* 2012; 109(2): 272-275.
72. Boulos M., Lashevsky I., Reisner S. et al.: Electroanatomic mapping of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38(7): 2020-2027.
73. Protonotarios N., Tsatsopoulou A., Patsourakos P. et al.: Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *British Heart Journal* 1986; 56(4): 321-326.
74. Coonar A.S., Protonotarios N., Tsatsopoulou A. et al.: Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation* 1998; 97(20): 2049-2058.
75. Rogaeve E.I., Rogaeve E.A., Ginter E.K. et al.: Identification of the genetic locus for keratosis palmaris et plantaris on chromosome 17 near the RARA and keratin type I genes. *Nature Genetics* 1993; 5(2): 158-162.
76. Alcalai R., Metzger S., Rosenheck S. et al.: A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42(2): 319-327.
77. Norgett E.E., Hatsell S.J., Carvajal-Huerta L. et al.: Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Human Molecular Genetics* 2000; 9(18): 2761-2766.
78. Kaplan S.R., Gard J.J., Carvajal-Huerta L. et al.: Structural and molecular pathology of the heart in Carvajal syndrome. *Cardiovascular Pathology: the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 2004; 13(1): 26-32.
79. Rampazzo A., Nava A., Danielli G.A. et al.: The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Human Molecular Genetics* 1994; 3(6): 959-962.
80. Rampazzo A., Nava A., Erne P. et al.: A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43. *Human Molecular Genetics* 1995; 4(11): 2151-2154.
81. Severini G.M., Krajcinovic M., Pinamonti B. et al.: A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14. *Genomics* 1996; 31(2): 193-200.
82. 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(2): 259-263.
83. Ahmad F., Li D., Karibe A. et al.: Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. *Circulation* 1998; 98(25): 2791-2795.
84. Li D., Ahmad F., Gardner M.J. 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. *American Journal of Human Genetics* 2000; 66(1): 148-156.
85. Melberg A., Oldfors A., Blomstrom-Lundqvist C. et al.: Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy linked to chromosome 10q. *Annals of Neurology* 1999; 46(5): 684-692.
86. Gerull B., Heuser A., Wichter T. et al.: Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nature Genetics* 2004; 36(11): 1162-1164.
87. Bauce B., Basso C., Rampazzo A. et al.: Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *European Heart Journal* 2005; 26(16): 1666-1675.
88. Sen-Chowdhry S., Syrris P., McKenna W.J.: Desmoplakin disease in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: early genotype-phenotype studies. *European Heart Journal* 2005; 26(16): 1582-1584.
89. Syrris P., Ward D., Asimaki A. et al.: Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 113(3): 356-364.
90. Dalal D., Molin L.H., Piccini J. et al.: Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. *Circulation* 2006; 113(13): 1641-1649.
91. van Tintelen J.P., Entius M.M., Bhuiyan Z.A. et al.: Plakophilin-2 mutations are the major determinant of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 113(13): 1650-1658.
92. Pilichou K., Nava A., Basso C. et al.: Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 113(9): 1171-1179.
93. Syrris P., Ward D., Evans A. et al.: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *American Journal of Human Genetics* 2006; 79(5): 978-984.
94. Merner N.D., Hodgkinson K.A., Haywood A.F. et al.: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *American Journal of Human Genetics* 2008; 82(4): 809-821.
95. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S. et al.: HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm: the official journal of the Heart Rhythm Society* 2011; 8(8): 1308-1339.
96. 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(1): 41-47.
97. Hamid M.S., Norman M., Quraishi A. et al.: Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40(8): 1445-1450.

98. Protonotarios N., Anastasakis A., Antoniadis L. et al.: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia on the basis of the revised diagnostic criteria in affected families with desmosomal mutations. *European Heart Journal* 2011; 32(9): 1097-1104.
99. Chimenti C., Pieroni M., Maseri A. et al.: Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 43(12): 2305-2313.
100. Vasaiwala S.C., Finn C., Delpriore J. et al.: Prospective study of cardiac sarcoid mimicking arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 2009; 20(5): 473-476.
101. Uhl H.S.: A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of the myocardium of the right ventricle. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital* 1952; 91(3): 197-209.
102. Gerlis L.M., Schmidt-Ott S.C., Ho S.Y. et al.: Dysplastic conditions of the right ventricular myocardium: Uhl's anomaly vs arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *British Heart Journal* 1993; 69(2): 142-150.
103. Corrado D., Basso C., Buja G. et al.: Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people. *Circulation* 2001; 103(5): 710-717.
104. Le Guludec D., Gauthier H., Porcher R. et al.: Prognostic value of radionuclide angiography in patients with right ventricular arrhythmias. *Circulation* 2001; 103(15): 1972-1976.