

ARİTMOJENİK SAĞ VENTRİKÜLER DİSPLAZİLİ İKİ AİLEDE KLİNİK VE GENETİK BULGULAR

Dr. Bernd WOLLNİK, Dr. Tijen DİRİ*, Dr. Oya UYGUNER, Dr. Ercan KARAARSLAN**, MSc. Asadollah GHANBARİ,
Prof. Dr. Kamil ADALET***, Prof. Dr. Türkan ERTUĞRUL****, Prof. Dr. Memnune YÜKSEL APAK,
Prof. Dr. Aygün DİNDAR****

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, İstanbul * SSK Güngören
Dispanseri, İstanbul. ** INTERMED, Magnetik Rezonans Görüntüleme Merkezi, Nişantaşı, İstanbul.
*** İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul. **** İstanbul Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Aritmojenik sağ ventriküler displazisi (ARVD) ailevi ilerleyici bir kalp kası hastalığıdır. Sağ ventrikül miyokardının yağ dokusu infiltrasyonu ile karakterize olup, yaşamı tehdit eden kardiyak aritmilere neden olur ve genç erişkinlerde en önemli ani ölüm nedenlerinden biridir. Hastalığın familial kalıtımı iyi bilinmektedir. Genellikle ailevi otozomal dominant veya sporadik geçiş göstermektedir. Fakat, Naxos hastalığı olarak adlandırılan, palmoplantar keratoderma ve yünümsü saçın birlikte gözlemlendiği, otozomal resesif sendromik formu da tanımlanmıştır. Biz bu çalışmada, ilk kez non-sendromik ARVD'nin otozomal resesif geçiş gösterdiği saptanan iki aile tanımladık. Rize ilinden gelmekte olan her iki ailenin tüm bireyleri klinik olarak muayene edildikten sonra, 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG), 24 saatlik Holter monitorizasyonu ve ekokardiyografik incelemeden geçirildi. Etkilenmiş aile bireyelerine kardiyak magnetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemi uygulandı. ARVD tanısı uluslararası düzeyde kabul edilen kriterlere göre kondu. Ön moleküler analizde, kromozomda ARVD için bilinen lokuslar (1., 2., 10., 14. ve 17. kromozomda) tarandı ve dışlandı. Bu sonuçlar, ARVD'nin genetik yönden heterojen bir hastalık olduğunu destekler nitelikte bulundu. Bundan sonraki aşamada, etkilenmiş aile bireyelerinin klinik takipleri devam edecek ve bu süreçte ARVD'nin resesif formunun prognozu ile ilgili daha derin bilgiler elde edilebilecektir. Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:88-95

Anahtar kelimeler: Aritmojenik sağ ventrikül displazi, otozomal resesif, ventriküler taşikardi

SUMMARY

Clinical Findings of two Families with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD) is a familial, progressive heart muscle disease. It is characterized by fatty infiltration of the right ventricle, which frequently results in life threatening cardiac arrhythmias. It is one of the important causes of sudden cardiac death in the young. Familial inheritance of the disease is well known. The most common pattern of inheritance is autosomal dominant. A recessive syndromic form of ARVD associated with woolly hair and palmoplantar keratoderma, referred as Naxos disease, has also been reported. According to our knowledge, we now present the first ARVD cases of two families with an autosomal recessive non-syndromic form of the disease. Both of these families originate from Rize. All family members considered for the study underwent clinical examination, 12-lead electrocardiography (ECG), 24 h Holter electrocardiography and echocardiography. Magnetic resonance imaging was done in all affected family members. The diagnosis of ARVD was done according to internationally established diagnostic criteria for ARVD. Our initial molecular studies excluded the known ARVD loci on chromosomes 1, 2, 3, 10, 14 and 17. This result provides evidence for further genetic heterogeneity of the disease. Affected members of these families will be clinically followed-up and these future studies will give more insights into the progression and prognosis of recessive forms of ARVD. Arch Turk Soc Cardiol 2003;31:88-95

Key words: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, ventricular tachycardia, autosomal recessive

Yazışma adresi: Dr. Tijen Diri, Zuhuratbaba cad. Şabanbiber sok. Azim Apt. No:1 D:4 Bakırköy - İSTANBUL
Tel: İş: (0212) 570 89 06 / (0212) 583 08 82 / Ev: (0212) 570 16 16 / (0212) 570 66 70 / Fax: (0212) 570 89 06
e-posta: tijendiri@yahoo.com

Atıldığı tarih: 15 Ekim 2002, revizyon tarihi: 21 Ocak 2003

Aritmojenik sağ ventriküler displazisi (ARVD), sağ ventrikül miyokardının ilerleyici olarak fibröz-yağ doku ile yer değiştirmesi sonucu, klinik olarak sağ ventrikülden kaynak alan aritmilere neden olabilen bir hastalıktır. Bu aritmiler, özellikle genç erişkinlerde ve atletlerde, ani ve genellikle egzersiz sonrası ölümlere yol açabilmektedir^(1,2). 1961 yılında, Dalla Volta ve arkadaşları ARVD'nin klinik tanımını ilk kez yapmışlardır⁽³⁾. 1978 yılında Fontaine, aritmojenik sağ ventrikül displazisi terimini kullanmıştır⁽⁴⁾. Displazi terimi önceleri, sağ ventrikül miyokardının gelişimsel defektini tanımlamak için kullanılmıştır. Ancak hastalığın morfolojik ve klinik özelliklerinin

zamanla daha iyi anlaşılması sonucu, etyolojide genetik yatkınlık sonucu sağ ventrikül miyokardında atrofi ile giden, adölesan çağda bulgu veren, non-iskemik bir patolojinin rol oynadığı görüşü kuvvet kazanmıştır. ARVD, Dünya Kalp Federasyonu'nun Bilimsel Kardiyomiyopati Konseyi ve Avrupa Kardiyoloji Birliğinin kriterlerine göre kardiyomiyopatiler arasında değerlendirilmektedir (Tablo 1)⁽⁵⁾.

ARVD'nin genel popülasyondaki sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte araştırmalar sıklığın 6/10.000 ile 4,4/10.000 arasında olduğunu göstermektedir. Özellikle kuzey İtalya'da sıkça görülmesi dikkat

Tablo 1: Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati için tam kriterleri⁵ (Avrupa Kardiyoloji Topluluğu ve Uluslararası Kardiyoloji Topluluğu ve Federasyonu)

Aile hikayesi	
Majör	Global ve/veya bölgesel disfonksiyon ve yapısal değişiklikler*
Nekropsi veya cerrahi olarak kanıtlanmış ailesel hastalık	
Minör	Majör
Ailede 35 yaşın altında şüpheli ARVD'ye bağlı erken ani ölüm hikayesi	Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve ağır dilatasyon (sol ventrikülden azalma olmaksızın veya hafif derecede azalma ile)
Aritmiler	
Minör	Lokale sağ ventrikül anevrizmaları (diyastolik bulging ile beraber akinetik veya diskinetik alanlar) Sağ ventrikülün ağır segmental dilatasyonu
Sol ana dal blok tipi ventriküler taşikardi (sürekli ve süreksiz) (EKG, Holter, egzersiz test)	
Sık ventriküler ekstrasistoller (>1000/24 saat) Depolarizasyon ve ileti anormallikleri	
Majör	Minör
Epsilon dalgaları veya sağ prekdial derivasyonlarda QRS kompleksinde lokalize uzama (>110ms)	Hafif global sağ ventriküler dilatasyon ve/veya normal sol ventrikül ile beraber ejeksiyon fraksiyonunda azalma
Minör	Sağ ventrikülün hafif segmental dilatasyonu
Geç potansiyeller (sinyal ortalamalı EKG)	Bölgesel sağ ventriküler hipokinezi
Repolarizasyon anormallikleri	
Minör	Duvarların doku karakterleri
Sağ prekdial derivasyonlarda negatif T dalgaları (>12 yaş; sağ ana dal blok yokluğunda)	Majör
	Endomiyokardial biopside miyokardın fibröz-yağ dokusu ile değişimi

**Ekokardiyografi, anjiyografi, ve magnetik rezonans görüntüleme ile tespit edilmiş. Süreksiz VT: EKG'de kalp vurusunun dakikada 120'nin üzerinde olduğu durumda 30 saniyeden az süren arka arkaya 3 veya daha fazla ventriküller vurusun olduğu durumu tanımlar. Sürekli VT: EKG'de 30 saniyeden fazla süren ventriküller taşikardi*

çekicidir⁽⁶⁾.

Hastalığın etyopatogenezi halen netlik kazanmamıştır⁽⁷⁾. Aile hikayesi, ARVD vakalarının %30-50'sinde mevcuttur⁽⁸⁾. Başka bir sistemik bulgunun olmadığı pür ARVD vakalarında kalıtım şeklinin otozomal dominant olduğu gösterilmiştir⁽⁹⁾. Daha sonraları ARVD'nin otozomal resesif geçişli sendromik bir formu da tanımlanmıştır. Kardiyolojik bulgulara ilave olarak deri lezyonları (palmoplantar keratoderma) ve yünümüşi saç bulgularının gözlemlendiği bu hastalık Naxos hastalığı olarak adlandırılmış ve kromozomda 17q12-q22 bölgesine lokalize edilmişti⁽¹⁰⁾. Çalışmada, bu bölgede yer alan plakoglobin genindeki homozigot 2-bp delesyonun, proteinin erken sonlanmasına ve hastalığa neden olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾. 17. kromozomdaki bu lokusun dışında, ARVD ile ilişkili 6 gen bölgesi daha tanımlanmıştır⁽¹²⁾. Bunlar 14. kromozomda (14q23-q24 ve 14q12-q22), 1. kromozomda (1q42-q43), 2. kromozomda (2q32.1-q32.2), 3. kromozomda (3p23) ve 10. kromozomda (p12-p14) yer alan bölgelerdir^(13,14,15,16,17).

Biz bu çalışmada, ARVD'nin ilk kez non-sendromik otozomal resesif formunun saptandığı iki ailedeki dört vakayı sunuyoruz.

MATERYAL VE METOD

Olgular ve klinik inceleme: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Etik Komitesi tarafından uygunluk alan bu çalışma ailelerin de onayları alınarak gerçekleştirildi. Birer kardeşlerinin ani ölümleri ve bazı kardiyolojik yakınmaları (göğüs ağrısı, çarpıntı, halsizlik) nedeni ile İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Bölümüne müracaat eden, Rize ilinden gelen ancak birbiri ile herhangi bir akrabalık ilişkisi bulunmayan iki aileden, klinik bulgularına göre ARVD olduğu düşünülen dört olgu çalışma için seçildi. ARVD tanısında, Dünya Kalp Federasyonu'nun Bilimsel Kardiyomiyopati Konseyi ve Avrupa Kardiyoloji Birliğinin kriterleri esas alındı. Buna göre tanı için, iki majör veya bir majör ve iki minör veya farklı gruplardan dört minör kriter gerekmektedir⁽⁵⁾. Sağ ventriküler morfolojik ve işlevsel anormallikleri gösteren ekokardiyografi, anjiyografi ve magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri, ARVD'nin tanısında majör kriterleri sağlamaktadırlar^(18,19). Her iki ailenin etkilenmiş tüm

bireyleri, bu bireylerin kardeşleri ve ebeveynleri klinik olarak muayene edilerek, 12 derivasyonlu EKG, 24 saatlik Holter monitorizasyonu ve ekokardiyografik incelemeden geçirildiler. Klinik muayene sonrası, aşağıda belirtilen dört olguda kardiyak magnetik rezonans görüntülemesi (MRI) yapıldı. Manyetik rezonans görüntüleme sonuçları, bir kez de, Bonn Üniversitesi Radyoloji bölümünden Radyoloji uzmanı Dr. T. Sommer tarafından değerlendirildi⁽²⁰⁾. İki ayrı uzman merkezin aynı bulguları paylaşması nedeniyle, histolojik değerlendirme için biyopsi alınması düşünülmüdü. Bu dört olguya ayrıca sinyal ortalamalı EKG yapıldı. ARVD tanısı alan tüm hastaların, yukarıda bahsedilen tanı tablosundan (tablo 1) en az iki majör ve iki minör kriter uydugu belirlendi. Moleküler analizler: ARVD1 ailesine ait 18 bireyden 5'er ml lik EDTA'lı periferik kan alınarak DNA izolasyonları yapıldı. Mikroşatelit analizleri standart protokollere göre gerçekleştirildi. 6 ayrı ARVD bölgesi ile Naxos bölgesine ait polimorfik markörler Genethon haritasına göre seçildi. Amplifikasyon ürünleri, yatay elektroforez cihazında, poliakrilamid jel üzerinde (CleanGelhyRes plus-ETC) yürütülerek ayrıldı ve gümüş boyama ile görüntülandı. İlgili bölgelerin hastalıkla bağlantılı olup olmadığı bilgisayarlı standart istatistik programına göre (MLINK) değerlendirildi. Değerlendirmede otozomal resesif kalıtım ve tam penetrans esas alındı. Allel sıklığı eşit kabul edildi.

BULGULAR

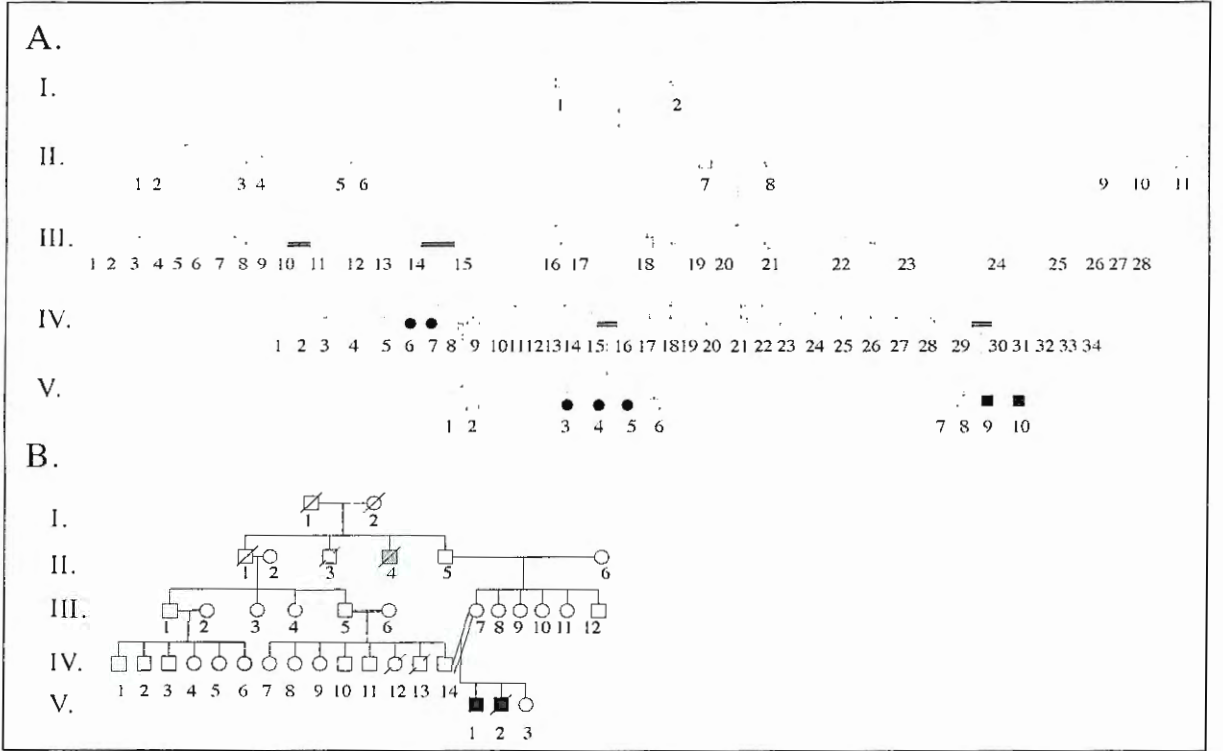
Her iki ailede de (ARVD-1 ve ARVD-2) ARVD tanısı Dünya Kalp Federasyonu'nun Bilimsel Kardiyomiyopati Konseyi ve Avrupa Kardiyoloji Birliğinin kriterlerine göre konuldu (Tablo-2). ARVD1 ailesinde farklı kuşaklarda birçok etkilenmiş bireyin bulunması, etkilenmiş bireylerin akraba evliliği ürünleri olması ve ebeveynlerinin klinik olarak sağlıklı bulunması hastalığın otozomal resesif bir kalıtımla geçtiğini gösterdi (Şekil 1A, B).

Klinik Değerlendirmeler

ARVD-1:

Olgu 1: ARVD-1 ailesinin 13 yaşındaki erkek indeks hastası (Şekil 1A; V-10) göğüs ağrısı ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesi normal olan hastanın EKG'sinde epsilon dalgasına rastlanmadı, ventriküler erken vurular ve ventriküler taşikardi

Şekil 1-A ve B: Otozomal resesif ARVC1 ve ARVC2 ailelerinin pedigrileri (A, B).



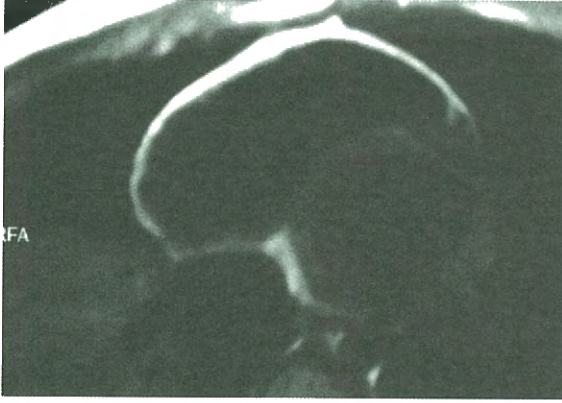
Boş kare ve daireler sağlıklı erkek ve dişi bireyleri, siyah kare ve daireler ARVD'den etkilenmiş erkek ve dişi bireyleri, üstü çapraz çizili olan semboller ölmüş bireyleri, siyah renkli üstü çapraz çizili kare sembol 17 yaşında aniden ölen bireyi sembolize etmektedir. Şekildeki çift çizgiler akraba evliliğini göstermektedir.

atakları görüldü. 24 saatlik Holter monitorizasyonda artmış sıklıkta erken ventriküler vurular gözlemlendi. Ekokardiyografisinde ise sağ ventrikül çıkış yolunda ve sağ ventrikülde anevrizmatik genişleme mevcuttu. Sol ventrikül morfolojisi ve fonksiyonları normal idi. Kardiyak MRI'da sağ ventrikülde genişleme, sağ ventrikül miyokardının fibröz-yağ dokusu ile yer değişimi ve diffüz atrofi tespit edilerek ARVD tanısı ile takibe alındı (Şekil 2). Hastanın hikayesinden, bir erkek kardeşinin 14 yaşında, önceden herhangi bir şikayeti olmamasına rağmen ani olarak öldüğü ve önceden kardiyolojik bir kontrolde veya tedavide olmadığı öğrenildi (Şekil 1A; V-9). Bu vakanın yapılan otopsisinde, sağ ventrikül duvarında incelme olduğu, sağ ventrikül miyokardının fibröz yağ dokusu ile yer değiştirdiği, sol ventrikül, septum ve her iki atriumun makroskopik ve histolojik olarak normal olduğu saptanmıştı. Anne ve baba 2 dereceden akraba idiler ve kardiyolojik muayeneleri tamamen normaldi.

Tablo 2: 2-ARVD'li hastaların klinik bulguları

Hastalar	ARVD-1	ARVD-2
	V-4	V-5 V-10 V1
Başlangıç yaşı	10	17 13 14
EKG/Holter bulguları		
V ₁ -V ₂ 'de T dalga negatifliği	+	- - -
LBBB	-	- - +
Ventriküler ekstrasistoller	-	+ + +
Ventriküler taşikardi	+	- + +
Sinyal ortalamalı EKG'de geç potansiyeller	+	- - -
Ekokardiyografi bulguları		
Sağ ventrikül dilatasyonu	+	- + +/-
Bölgesel sağ ventrikül hipokinezi	-	- - +
Sol ventrikül tutulumu	-	- - -
MRI bulguları		
Sağ ventrikül dilatasyonu	+	+ + + +
Diffüz sağ ventrikül atrofi	+	+ + + +
Bölgesel sağ ventrikül hipokinezi	-	- - - +
T1'de hiperintens sinyaller	+	+ + + +
Sol ventrikül tutulumu	-	- - - -

LBBB: Sol dal bloku, MRI: Manyetik rezonans



Şekil 2: Olgu 1 in MRI fotoğrafı. Sağ ventrikül duvarındaki tipik değişimleri göstermektedir.

Olgu 2: ARVD-1 ailesinin diğer akrabalarında da ani kardiyak ölümlerin olması nedeniyle yapılan soruşturmada, şekil-1A'da IV-6, IV-7, V-3 ile gösterilen kişilerin sırasıyla 20, 30 ve 18 yaşlarında, otopsi sonuçları olmaksızın, kalp yetersizliği tanısı ile öldükleri öğrenildi. 10 yaşındaki kız olgu 2'nin (Şekil 1A; V-4) önceden herhangi bir şikayeti bulunmuyordu ancak tarama esnasında çekilen EKG'sinde, sağ prekordial derivasyonlarda ters T dalgaları görüldü, epsilon dalgasına rastlanmadı. 24 saatlik Holter monitorizasyonda ventriküler taşikardi atakları görüldü. Sinyal ortalamalı EKG'de geç potansiyeller mevcuttu. Ekokardiyografide sağ ventrikül dilatasyonu, kardiyak MRI'da ise diffüz sağ ventriküler atrofi, sağ ventrikül dilatasyonu, T1'de hiperintens sinyal (miyokardın fibröz-yağ dokusu ile yer değişimini gösteren) bulguları ile ARVD tanısı konularak takibe alındı. Sol ventrikül morfolojisi ve fonksiyonları normaldi. Anne ve baba 2. derece akraba idiler ve kardiyolojik muayeneleri normal idi. Bu olguda, Elektrofizyolojik Çalışma (EFÇ) yapılmadı ve herhangi bir tedavi planlanmadı ancak yakından takip edilmesi öngörüldü.

Olgu 3: 17 yaşındaki kız olgunun (Şekil 1A; V-5) klinik bir şikayeti yoktu. Ancak çekilen EKG'sinde ventriküler erken vurular saptandı. Ekokardiyografisi normaldi. Kardiyak MRI'da diffüz sağ ventrikül atrofisi ile beraber sağ ventrikül dilatasyonu ve T1'de hiperintens sinyaller tespit edilerek ARVD tanısı ile takibe alındı.

ARVD-2:

Olgu 4: ARVD-2 ailesinin 14 yaşındaki indeks vakası olan erkek hasta (Şekil 1B; V-1) göğüs ağrısı ve çarpıntı şikayeti ile kliniğe başvurdu. Anne ve babası 2 dereceden akraba idi. Hastanın öyküsünde, kendisinden iki yaş büyük olan erkek kardeşinin (Şekil 1B; V-2) 14 yaşında iken efor sonrası ani olarak öldüğü öğrenildi. Vakaya otopsi yapılmamıştı. Ailede 17 yaşında aniden ölen bir erkek daha vardı (Şekil 1B; II-4). İndeks vakanın EKG'sinde sık kısa süreli ventriküler taşikardi atakları ve sol dal blok paterni dışında başka bir anormalliğe rastlanmadı. Ekokardiyografisinde sağ ventrikül duvarında hafif hipokinezi ile beraber sağ ventrikül dilatasyonu mevcuttu. 24 saatlik Holter monitorizasyonunda da sık süresiz ventriküler taşikardi atakları gözlemlendi. Elektrofizyolojik çalışmada süresiz VT saptandı ancak sürekli VT indüklenemedi. Kardiyak MRI'da ise sağ ventrikül dilatasyonu, sağ ventrikül miyokardında diffüz atrofi ve fokal fibröz-yağ doku oluşumu tespit edildi. Sol ventrikül morfolojisi ve fonksiyonları normal idi. ARVD tanısı ile takibe alınan hastaya sık erken ventriküler vuruları için sotalol tedavisi başlandı. Bu hasta 2 yıldır sotalol tedavisi ile semptomsuz olarak takip edilmektedir.

Moleküler sonuçlar:

Birden fazla etkilenmiş bireyin saptandığı ARVD1 ailesinde makrosatelit markörlerle yapılan bağlantı analizi çalışması, hastalığa neden olan genin ARVD için bilinen bölgelerle bağlantılı olmadığını gösterdi. Bu sonuç, hastalığa neden olan genin genomda bir başka bölgede lokalize olduğunu gösterdi.

TARTIŞMA

Aritmojenik sağ ventriküler displazisi, kardiyak aritmi, kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüme neden olabilen bir kalp kası hastalığıdır. En dikkat çeken patolojik özelliği, sağ ventrikülde serbest duvar miyokard kaybı ve onun yerini fibröz-yağ dokusunun almasıdır. Bu durum sıklıkla transmuraldır ve diafragmatik, apikal ve infundibular bölgelerde anevrizmal dilatasyonlara neden olur.

ARVD'de en sık görülen semptomlar egzersiz sonrası çarpıntı, yorgunluk, halsizlik, göğüs ağrısı, senkop ve hatta ani ölümdür⁽²¹⁾. Hastaların %50'si fizik muayenede normal bulunabilir. Bir kısmı ise, ilk

bulgu olarak kardiyak "arrest" ile gelebilir ve o zamana kadar klinik bulgu vermeyebilir. ARVD için tanı yaşı, ortalama 20 ila 50 yaş arasındır^(22,23). Vakaların sadece %10'u 20 yaşından önce tanı almaktadır. Çalışmamızdaki her iki ailede de etkilenen bireylerde hastalığın 17 yaşından önce başlamış olması ve ani kalp ölüm oranlarının yüksek bulunması ağır klinik seyrin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Literatürde yer alan bir çok ARVD olgusu otozomal dominant kalıtım göstermektedir. Ancak, bizim ailelerimizde ağır klinik tablo ile seyreden hastalık özellikle birinci ailede birkaç kuşakta görülmekte ve her iki ailede de ailenin akraba evliliği yapmamış nesillerinde etkilenmiş birey bulunmamaktadır. Ayrıca her iki ailede de etkilenmiş bireyler sadece akraba evliliği ürünlerdir ve bu bireylerin ebeynleri klinik olarak sağlıklıdır. Tüm bu bulgular ailelerimizdeki hastalığın penetransı düşük otozomal dominant kalıtımla değil otozomal resesif kalıtımla geçtiğini göstermektedir. Bu durumda, nadiren de olsa bazı sporadik olgularla ve özellikle birden fazla kardeşin etkilenmiş olduğu durumlarla karşılaşıldığında, düşük penetranslı otozomal dominant kalıtım yerine otozomal resesif olasılığı göz önünde tutulmalıdır. Hastalığın genetik kökeninin araştırılması amacıyla, ARVDI ailesindeki bireylerden elde edilen DNA örneklerinde yapılan moleküler analizde ARVD için günümüzde bilinen 7 farklı kromozom bölgesinin dışlanması hastalığa neden olan yeni genlerin araştırılmasına yönelik çalışmaların başlatılmasına temel oluşturmuştur. Bu araştırmalarda yeni ailelerin katılımı ile olgu havuzunun genişletilmesi hastalıkla ilgili genlerin bulunmasına yönelik çalışmalara büyük hız kazandıracaktır. Ayrıca, bu konuda yapılacak araştırmalar, resesif geçişli ARVD'nin klinik gidişi üzerine de daha fazla ışık tutacaktır.

ARVD'de en sık rastlanan klinik bulgular, sol dal bloğu morfolojisine sahip ventriküler aritmiler, EKG'de özellikle sağ prekordial derivasyonlara lokalize depolarizasyon/repolarizasyon değişiklikleri, sağ ventriküle ait global ve/veya bölgesel disfonksiyonlar ile yapısal değişikliklerdir^(24,25). Klinik ve patolojik çalışmalar ARVD'nin ilerleyici karakterde bir kalp kası hastalığı olduğunu kanıtlamıştır⁽²⁶⁾. Uzun süreli çalışmalar sağ ventrikülün zamanla yaygın olarak etkilendiğini hatta sol ventrikülün de etkilenerek sonuçta biventriküler yetersizliğin geliştiğini göstermiştir⁽²⁷⁾.

Tedavinin amacı, aritmiye bağlı ani ölümü engellemektir⁽²⁸⁾. ARVD'li hastalarda henüz ani ölüm riskine ait değerlendirmeler tam olarak ortaya konmadığından, hangi hastanın tedavi ihtiyacı olduğu ve en iyi tedavi yaklaşımının ne olduğu konusunda netlik yoktur. Tedavi seçenekleri β blokerler, antiaritmik ilaçlar, kateter ablasyonu ve implantable kardiyoverter defibrilatördür (ICD)⁽²⁹⁾. Farmakolojik tedavi, hayatı tehdit etmeyen ventriküler aritmilerde ilk seçenektir. Bu hastalar genellikle ampirik olarak β blokerler, sınıf I ve III antiaritmik ilaçlarla tedavi edilirler. Çalışmalar, sotalol ya da amiodaron (tek başına veya β bloker ile kombine olarak) ile tedavinin çok düşük proaritmik riski ile en etkili tedavi şekli olduğunu göstermiştir. Sotalol, hem indüklenemeyen, hem de indüklenemeyen VT'nin tedavisinde sırasıyla %68 ve %82'lik etkinlik oranları ile en etkili antiaritmik tedavi yöntemidir³⁰. Bununla beraber, ani ölümü engellemedeki etkinliği henüz tam olarak ortaya konamamıştır.

Ailelerimizdeki ani ölüm vakaları, aileler henüz kliniğimize müracaat etmeden önce görülmüş olup bu vakaların herhangi bir tıbbi tedavi altında olup olmadıkları dair doğru bilgilere ve detaylı EKG gibi kardiyak göstergelere ulaşılamamıştır. Genel olarak sotalol tedavisi, semptomlara ve EKG bulgularına göre başlanmalıdır. Eğer bu tedavi aritmiyi düzeltmede yetersiz kalırsa, bu durumda ICD implantasyonunun uygun olacağını düşünmekteyiz. Bizim dört hastamızdan, sadece ARVD-2 ailesinin indeks vakası iki yıldır sotalol tedavisi ile semptomsuz olarak takip edilmektedir.

Bilgilerimize göre ülkemizde de çocukluk yaş grubunda tanı alan ilk hastalardan olan olgularımız, ARVD'nin çocukluk yaş grubundaki önemini vurgulamaktadır³¹. Ayrıca akraba evliliği oranı yüksek olan ülkemizde genç yaşta ani ölüm öyküsü veren ailelerde, otozomal resesif olabilen ARVD'nin de ön sıralarda hatırlanması gerektiği unutulmamalıdır. Burada sunulan olgularımızda hastalığın seyrinin takip edilebilmesi için, düzenli kardiyolojik kontrolde tutulması planlandı

KAYNAKLAR

1. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 1990;89:588-96

2. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Penelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988;318:129-33
3. Dalla Volta S, Battaglia G, Zerbini E. Auricularization of right ventricular pressure curve. *Am Heart J* 1961;61:25-33
4. Marcus FI, Fontaine G, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia. A report of 24 adult cases. *Circulation* 1982;65:384-98
5. 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: E101-6
6. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum. Mol. Genet.* 1994;3:959-62
7. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy or myocarditis? *Circulation* 1996;94:983-91
8. Mc Kenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;71:215-18
9. Nava A, Thiene G, Canciani B, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia. A study involving nine families. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1222-8
10. Coonar AS, 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;97:2049-58
11. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, et al. Genotype – phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1477-84
12. Danieli GA, Rampazzo A. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:218-21
13. Bauce B, Nava A, Rampazzo A, et al. Familial effort polymorphic ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy map to chromosome 1q42-43. *Am J Cardiol* 2000;85:573-9
14. Ahmad F, Li D, Karibe A, et al. Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. *Circulation* 1998;98:2791-5
15. 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;66:148-56
16. Rampazzo A, Nava A, Miorin M, et al. ARVD/4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm. *Genomics* 1997;45:259-63
17. Severini GM, Krájcinovic 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
18. Yoshioka N, Tsuchihashi K, Yuda S, et al. Electrocardiographic and echocardiographic abnormalities in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in their pedigrees. *Am J Cardiol* 2000;85:885-9
19. Molinari G, Sardanelli F, Zandrino F, et al. Adipose replacement and wall motion abnormalities in right ventricle arrhythmias: evaluation by MR imaging. Retrospective evaluation on 124 patients. *Int J Card Imaging* 2000;16:105-15
20. Sommer T, Bierhoff E, et al. MRI diagnosis of right ventricular dysplasia. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 1998;169:609-15
21. Rossi P. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Clinical features. *Eur Heart J* 1989;10:7-9
22. Dalla Volta S. Arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle. Thoughts in aetiology. *Eur Heart J* 1989;10:2-6
23. Dalal P, Fujisic K, Hupart P, Schwietzer P. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A review. *Cardiology* 1994;85:361-9
24. 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;21:239-45
25. Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 1512-20
26. Blomström – Lundqvist C, Sabel CG, Olsson SB. A long term follow up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Br Heart J* 1987;58:477-88
27. Lobo FV, Silver MD, Butany J, Heggveit HA. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 1999;15:1239-47
28. Corrado D, Basso C, Thiene G. Cardiomyopathy: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis and treatment. *Heart* 2000;83:588-595
29. Leclercq J., Coumel P. Characteristics, prognosis and treatment of the ventricular arrhythmias of right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1989;10:61-7

30. Wichter T, Borggreffe M, Hoverkamp W, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992;86:29-37
31. Atalay S, İmamoglu A, Gümüş H, Gürdal M, Özenci M. Value of the echocardiographic findings of arrhythmogenic right ventricular dysplasia with left ventricular involvement in a child. *Pediatr Cardiol* 1996;17:40-2

19th European Congress of the International Society of Non-Invasive Cardiology 8-10 Mayıs 2003, The Marmara, Istanbul		
Kongre Eşbaşkanları Altan Onat Jos Roelandt		
Konuşmacılar		
K. Adalet, TR G. Akgün, TR A. Aubert, B K. Aytemir, TR T. Bartel, D MK Batur, TR H. Boudoulas, TR CM. Brandt, F E Diker, TR	M. Dolan, USA F. Duru, CH D. Gibson, UK D. Güzelsoy, TR G. Kamensky, SK H. Kesteloot, B S. Küçükoğlu, TR M. Josephson, USA A. Oto, TR M. Özkan, TR	D. Poldermans. NL J Roelandt, NL G. Sambuceti, Italy U. Sechtem, D J. Shaver, USA D. Spodick, USA T. Sakomoto, Japan G. Sutherland, B L. Villanueva, USA HJJ Wellens, NL
Ana Konular		
Ekokardiyografi Aritmi Hipertansiyon	Kalp Yetersizliği Kardiyomiyopati	Risk Faktörleri Nükleer Tıp Kardiyak Görüntüleme
Kongre Sekreteri: Tel.: (0212) 221 17 30 Faks: (0212) 221 17 54 e-posta: tkd@ixir.com	www.tkd.org.tr	Figür Turizm: Tel.: (0212) 258 60 20 Faks: (0212) 258 60 78 e-posta: kongre@figur.net