

Εμφυτεύσιμος απινιδωτής σε όλους τους ασθενείς με γενετική αρρυθμιογόνο καρδιοπάθεια;

Ε. Χατζηνικολάου-Κοτσάκου

Κλινική «Άγιος Λουκάς», Θεσσαλονίκη

Πρόκειται για κατεξοχήν γενετικώς καθοριζόμενη πάθηση του καρδιακού μυός, η οποία χαρακτηρίζεται ιστοπαθολογικά από προοδευτική ατροφία του μυοκαρδίου και αντικατάσταση του από λιπώδη και ινώδη ιστό.

Η επίπτωση της αρρυθμιογόνου καρδιοπάθειας δύσκολα καθορίζεται αλλά υπολογίζεται ότι ανέρχεται σε 1: 1000 – 1: 10.000. Κατατάσσεται στα συχνότερα αίτια αιφνιδίου θανάτου σε ηλικίες <35 ετών, ενώ θεωρείται υπεύθυνη για το 25% των θανάτων σε νεαρούς αθλητές¹⁻³.

Η κλασική κλινική οντότητα αυτής της γενετικής μυοκαρδιακής διαταραχής είναι η αρρυθμιογόνος καρδιοπάθεια – δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας (ARVC/D). Στα αρχικά στάδια αυτής της μορφής της νόσου οι δομικές αλλαγές είναι δυνατόν να απουσιάζουν ή να είναι μικρής έκτασης. Οι δομικές μεταβολές του μυοκαρδίου εμφανίζονται σε συγκεκριμένα τμήματα της δεξιάς κοιλίας, τα οποία τυπικά περιλαμβάνουν τον χώρο εισόδου, τον χώρο εξόδου ή την κορυφή της δεξιάς κοιλίας και αποτελούν το γνωστό “τρίγωνο της δυσπλασίας”. Με την πρόοδο της νόσου οι δομικές μεταβολές γίνονται πιο διάχυτες και προσβάλλουν και το οπίσθιο-πλάγιο τοίχωμα. Η επέκταση των δομικών μεταβολών και στην αριστερή κοιλία δεν είναι ασυνήθης^{4,5}.

Πρόσφατα αναγνωρίστηκε από τον *Mckenna* και τους συνεργάτες του⁶ μια νέα κλινική μορφή αυτής της γενετικής διαταραχής με κατεξοχήν προσβολή της αριστερής κοιλίας. Περιέγραψαν το κλινικο-γενετικό προφίλ 42 ασθενών με δομικές αλλαγές κατεξοχήν της αριστερής κοιλίας και την χαρακτήρισαν ως “αριστερή επικρατούσα αρρυθμιογόνο καρδιοπάθεια (left-dominant arrhythmo-

genic cardiopathy: LDAC), διότι οι μυοκαρδιακές αλλαγές εμφανίζονται αρχικά και κατεξοχήν στην αριστερή κοιλία.

Σε αυτή την κλινική οντότητα συμπεριέλαβαν και κάποιους ασθενείς με ιδιοπαθή μυοκαρδιακή (interstitial) ίνωση (IMF), μια οντότητα δύσκολα αναγνωριζόμενη, η οποία όμως θεωρείται υπεύθυνη για ένα ποσοστό αιφνιδίων καρδιακών θανάτων. Η σημαντικότερη όμως εξέλιξη που αφορά αυτή την γενετική μυοκαρδιακή βλάβη είναι η αναγνώριση ότι και οι δύο κλινικές μορφές έχουν την ίδια γενετική βάση, η οποία αφορά μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτείνες του δεσμοσώματος.

Έτσι ο όρος “αρρυθμιογόνος καρδιοπάθεια”, με δεξιά ή αριστερή επικρατούσα μορφή ή με υποομάδες αυτών, καθιερώθηκε πλέον και διεύρυνε σημαντικά τα μέχρι σήμερα γνωστά χαρακτηριστικά της κλασικής μορφής της αρρυθμιογόνου δυσπλασίας της δεξιάς κοιλίας. Τα μέχρι σήμερα βιβλιογραφικά δεδομένα για την αντιμετώπιση αυτής της γενετικής νόσου και ειδικότερα για την εμφύτευση αυτομάτου απινιδωτού (ICD) αφορούν μόνο την κλασική κλινική μορφή της αρρυθμιογόνου καρδιοπάθειας – την αρρυθμιογόνο/καρδιοπάθεια – δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας (ARVC/D). Για μεγάλο χρονικό διάστημα η νόσος μπορεί να είναι λανθάνουσα, χωρίς κλινικές εκδηλώσεις. Πρωίμως εμφανιζόμενες κοιλιακές αρρυθμίες, με την μορφή κυρίως εκτάκτων κοιλιακών συστολών ή κοιλιακής ταχυκαρδίας και σε άλλες περιπτώσεις κοιλιακής μαρμαρυγής ή αιφνιδίου θανάτου είναι δυνατόν να είναι να αποκαλύψουν τη νόσο.

Βάσει του γεγονότος ότι η πρώτη εκδήλωση είναι δυνατόν να είναι ο αιφνίδιος θάνατος καθί-

σταται σαφές ότι ο βασικός στρατηγικός στόχος είναι η πρόληψη του αρρυθμικού αιφνιδίου θανάτου και συνεπώς επιβάλλεται η αναγνώριση της νόσου και η ταυτοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου.

Υπάρχει όμως πραγματικά ανάγκη διαστρωμάτωσης κινδύνου; Εφόσον η ασφαλέστερη θεραπεία θεωρείται η εμφύτευση αυτομάτου απινιδωτού (ICD) γιατί πρέπει να υπάρχουν κριτήρια χαρακτηρισμού ασθενών υψηλού κινδύνου; Το δίλημμα της αντιμετώπισης με ICD επεκτείνεται και στους ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Συνεπώς σε όλους ασθενείς αμέσως μετά την τεκμηρίωση της διάγνωσης πρέπει να εφυτεύεται αυτόματος απινιδωτής; Η απάντηση είναι όχι. Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η εμφύτευση ICD ενδείκνυται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ή σε εκείνους τους ασθενείς με μόνη κλινική εκδήλωση το αίσθημα παλμών. Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι ο ICD προλαμβάνει τον αιφνίδιο θάνατο ή θεραπεύει την εμφάνιση πιθανών κοιλιακών αρρυθμιών στους ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Γενικά δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες που να συνέκριναν την θεραπεία με ICD έναντι θεραπείας χωρίς ICD σε ασθενείς με ARVC/D.

Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του εμφυτεύσιμου απινιδωτού, όσον αφορά την πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου, προέρχονται από την ανάλυση των καταγεγραμμένων επεισοδίων ηλεκτρικής εκφόρτισης, σε ασθενείς που έχει ήδη εμφυτευθεί αυτόματος απινιδωτής. Η συχνότητα των εκφορτίσεων θεωρείται ως καταληκτικός θεραπευτικός στόχος πρόληψης αιφνιδίου θανάτου.

Συχνά χρησιμοποιείται σε μελέτες για την πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου ο αριθμός των εκφορτίσεων της συσκευής ως καταληκτικός στόχος πρόληψης αιφνιδίου θανάτου. Στις μελέτες αυτές, που δεν αφορούσαν την ARVC/D αλλά άλλες παθήσεις, όπως η μελέτη DEFINITE TRIAL⁷, που αφορούσε τη μη ισχαιμική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, χρησιμοποιήθηκαν οι 240 σφύξεις ανά λεπτό ως συχνότητα δυνητικά θανατηφόρου κοιλιακής ταχυκαρδίας.

Ασθενείς με ARVC/D όμως είναι δυνατόν να ανέχονται αιμοδυναμικά και πολύ γρήγορη κοιλιακή ταχυκαρδία με σφύξεις 260-270 ανά λεπτό για πολλές ώρες, διότι η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας είναι φυσιολογική ή περίπου φυσιολογική. Δεν υπάρχουν βέβαια δεδομένα για την νέα μορφή “την αριστερή επικρατούσα αρρυθμογόνο καρδιοπάθεια” (LDAC). Συνεπώς η χρη-

ση καταγεγραμμένων εκφορτίσεων, για θεραπεία επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας με συχνότητα μεγαλύτερη των 240 σφύξεων ανά λεπτό ως απόδειξη καταστολής επεισοδίων αρρυθμικού αιφνιδίου θανάτου, ίσως υπερεκτιμά την αποτελεσματικότητα των ICD στη μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με ARVC/D.

Οι ενδείξεις θεραπείας με εμφυτεύσιμο απινιδωτή περιλαμβάνουν την πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη. Στην πρωτογενή πρόληψη, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία δεν πρέπει να υπάρχει ιστορικό εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής. Είναι δυνατόν να υπάρχει ιστορικό μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή συγκοπής. Στη δευτερογενή πρόληψη πρέπει να υπάρχει επεισόδιο εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής. Πρέπει να τονίσουμε την παρουσία συγκοπής στην πρωτογενή πρόληψη. Στην ARVC/D η συγκοπή είναι συνήθης και έχει αποδειχτεί ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου αιφνιδίου θανάτου.

Συνεπώς η συγκοπή θα έπρεπε να συμπεριλαμβάνεται στις ενδείξεις δευτερογενούς πρόληψης και όχι πρωτογενούς πρόληψης, όπως συνηθίζεται.

Έχουν μέχρι σήμερα ανακοινωθεί διάφορες μελέτες θεραπείας με εμφυτεύσιμο απινιδωτή στην ARVC/D⁸⁻¹³. Δύο από αυτές η μελέτη, του Corrado et al¹² και του Wichter et al¹³ συμπεριέλαβαν μεγάλο αριθμό ασθενών και επιπλέον η δουλειά του Wichter et al έχει πολύ μεγάλο διάστημα παρακολούθησης περίπου 80 μήνες.

Η μελέτη του Corrado et al, η DARVIN Study (Defibrillators in Arrhythmogenic RV Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia In North Italy and Boston)¹² ήταν μια μελέτη παρατήρησης 23 συνεργαζόμενων κέντρων (22 της Βορείου Ιταλίας και ενός της Βοστώνης) και συμπεριέλαβε 132 συνεχόμενους ασθενείς (93 άνδρες, 39 γυναίκες, μέσης ηλικίας 40±15 έτη).

Οι ενδείξεις εμφύτευσης ήταν ιστορικό καρδιακής ανακοπής σε 13 ασθενείς (10%), εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία σε 82 ασθενείς (62%), συγκοπή σε 21 ασθενείς (16%), και άλλες εκδηλώσεις σε 16 ασθενείς (12%).

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 39±25 μηνών, 64 ασθενείς (48%) είχαν κατάλληλες εκφορτίσεις της συσκευής, 21 ασθενείς (16%) είχαν απρόσφορες εκφορτίσεις και 19 ασθενείς (14%) είχαν επιπλοκές σχετιζόμενες με τη συσκευή. Πενήντα τρεις ασθενείς (83%) από τους 64 που έλα-

βαν κατάλληλες εκφορτίσεις ελάμβαναν αντιαρρυθμική αγωγή κατά τη διάρκεια της πρώτης εκφόρτισης της συσκευής.

Η προγραμματισμένη ηλεκτρική διέγερση πριν την εμφύτευση είχε περιορισμένη ικανότητα στην ταυτοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ταχυαρρυθμίας κατά την διάρκεια της παρακολούθησης: θετική προγνωστική αξία 49%, αρνητική προγνωστική αξία 54%.

Τέσσερις ασθενείς (3%) πέθαναν, και σε 32 (24%) κατεγράφη επεισόδιο κοιλιακής μαρμαρυγής/κοιλιακού πτερυγισμού που θα ήταν θανατηφόρο σε περίπτωση μη θεραπείας με ICD. Στους 36 μήνες το ποσοστό επιβίωσης ήταν 96%, συγκρινόμενο με το ποσοστό 72% επιβίωσης ελεύθερο επεισοδίων κοιλιακής μαρμαρυγής/κοιλιακού πτερυγισμού ($p < 0.001$).

Οι ασθενείς που έλαβαν απινιδωτή για κοιλιακή ταχυκαρδία χωρίς αιμοδυναμική επιβάρυνση είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής/κοιλιακού πτερυγισμού ($\log \text{rank} = 0.01$). Οι ασθενείς με ιστορικό κοιλιακής ταχυαρρυθμίας με σοβαρή αιμοδυναμική επιβάρυνση ή ιστορικό συγκοπής είχαν πολύ υψηλό ποσοστό εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής/κοιλιακού πτερυγισμού.

Το ιστορικό καρδιακής ανακοπής, ή κοιλιακής ταχυκαρδίας με αιμοδυναμική επιβάρυνση, το νεαρό της ηλικίας, και η επέκταση της νόσου και στην αριστερή κοιλία ήταν σε αυτή την μελέτη ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής/κοιλιακού πτερυγισμού.

Κανείς από τους ασυμπτωματικούς ασθενείς που έλαβαν απινιδωτή λόγω οικογενειακού ιστορικού αιφνιδίου θανάτου δεν είχε πρόσφορη εκφόρτιση της συσκευής κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Πάντως ο αριθμός αυτών των ασυμπτωματικών ασθενών ήταν πολύ μικρός για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα από αυτή τη μελέτη για την ανάγκη προφυλακτικής θεραπείας με εμφυτεύσιμο απινιδωτή.

Από την άλλη πλευρά το ποσοστό επιπλοκών σχετιζόμενων με τη συσκευή ήταν υψηλό που αποτελεί έναν ακόμη αποτρεπτικό παράγοντα για την αβίαστη απόφαση εμφύτευσης αυτομάτου απινιδωτού σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και σε ασθενείς με κοιλιακή ταχυκαρδία χωρίς αιμοδυναμική επιβάρυνση.

Η δεύτερη μελέτη είναι η μελέτη του Wichter et al¹³ και αφορά την εμπειρία ενός κέντρου, του Münster. Στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν 60

ασθενείς με ARVC/D, (49 άνδρες, 11 γυναίκες, μέσης ηλικίας 43 ± 16 έτη), οι οποίοι επιλέγησαν από 273 ασθενείς με ARVC/D (22%) και έλαβαν θεραπεία με ICD. Επρόκειτο δηλαδή για ένα επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών υψηλού κινδύνου.

Οι 31 ασθενείς είχαν σημαντική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Στους 19 ασθενείς υπήρχε προσβολή και της αριστερής κοιλίας. Οι 54 ασθενείς είχαν τεκμηριωμένη κοιλιακή ταχυκαρδία/κοιλιακή μαρμαρυγή και οι 20 είχαν επεισόδιο αποτραπέντος αιφνιδίου θανάτου. Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν $66 \pm 11\%$.

Οι ενδείξεις για εμφύτευση αυτομάτου απινιδωτού ήταν επικίνδυνη για τη ζωή κοιλιακή ταχυκαρδία/κοιλιακή μαρμαρυγή στους 35 ασθενείς. Εικοσιένα ασθενείς είχαν ανθιστάμενη στη φαρμακευτική αγωγή κοιλιακή αρρυθμία και 4 ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί με οικογενειακό ιστορικό αιφνιδίου θανάτου.

Η παρακολούθηση ήταν μακροχρόνια 80 ± 43 μήνες. Κατά την παρακολούθηση υπήρξαν 8 θάνατοι (13%), εκ των οποίων 2 ήταν αιφνίδιοι θάνατοι, 2 ασθενείς κατέληξαν από καρδιακή ανεπάρκεια και 4 ήταν θάνατοι από μη καρδιακά αίτια. Δύο ασθενείς (3%) υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση καρδιάς.

Πρόσφορες εκφορτίσεις της συσκευής έλαβαν 41 ασθενείς (68%). Εξ αυτών 24 ασθενείς είχαν εκφόρτιση (40%) για ταχεία κοιλιακή ταχυκαρδία-κοιλιακή μαρμαρυγή. Απρόσφορες εκφορτίσεις της συσκευής συνέβησαν σε 14 ασθενείς (24%).

Οι παράγοντες που διαφοροποιούσαν τους ασθενείς που έλαβαν πρόσφορη εκφόρτιση έναντι αυτών που δεν είχαν εκφόρτιση της συσκευής ήταν η έκταση της προσβολής της δεξιάς κοιλίας, και η συμμετοχή στη νόσο και της αριστερής κοιλίας. Το αξιοσημείωτο είναι ότι στους έχοντες φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας, ο κίνδυνος για εκφόρτιση ήταν πολύ χαμηλός, δεν ήταν όμως μηδενικός.

Ασθενείς χωρίς πρόκληση κοιλιακής ταχυκαρδίας-κοιλιακής μαρμαρυγής στην προηγηθείσα της εμφύτευσης ηλεκτροφυσιολογική μελέτη είχαν μικρότερο κίνδυνο εκφορτίσεων της συσκευής, έναντι αυτών στους οποίους κινητοποιήθηκε εμμένοσα κοιλιακή ταχυκαρδία/κοιλιακή μαρμαρυγή.

Οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες εμφάνισης κοιλιακής ταχυκαρδίας/κοιλιακής μαρμαρυγής και σε αυτή την μελέτη ήταν η μικρή ηλικία, ($p \text{ value} = 0.007$), το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ($p \text{ value} = 0.037$), το ιστορικό καρδιακής α-

νακοπής (p value <0.0015) και το ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας με αιμοδυναμική επιβάρυνση (p value = 0.015).

Μία ερώτηση που πολύ συχνά τίθεται είναι εάν το γενετικό screening σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ταυτοποιήσει γενετική ανωμαλία που ευθύνεται για τη νόσο, πρέπει να οδηγηθούμε στην θεραπεία με εμφυτεύσιμο απινιδωτή. Η απάντηση σύμφωνα με την μέχρι τώρα βιβλιογραφία είναι όχι, με εξαίρεση την γενετική ανωμαλία στο γονίδιο TMEM 43, γνωστή ως Newfoundland cohort¹⁴. Το 50% των ανδρών με αυτή τη γενετική διαταραχή πεθαίνουν πριν την ηλικία των 50 ετών. Συνεπώς σε άνδρες ασθενείς αμέσως με την ταυτοποίηση αυτής της διαταραχής πρέπει να εμφυτεύεται αυτόματος απινιδωτής ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία συμπτωμάτων.

Πριν να λάβουμε την απόφαση για την θεραπεία με ICD πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη σοβαρά το υψηλό ποσοστό επιπλοκών που σχετίζονται με τη συσκευή στην ARVC/D. Το ολικό ποσοστό σύμφωνα με τις δημοσιεύσεις ανέρχεται σε 14-45%^{15,16}.

Οι σχετιζόμενες με τα ηλεκτρόδια επιπλοκές ανέρχονται σε ποσοστά 4-35%. Οι επιπλοκές αυτές οφείλονται στην συνεχή μείωση της αίσθησης του R, λόγω της προόδου της μυοκαρδιακής βλάβης, η οποία οδηγεί στη μη καλή λειτουργία της συσκευής και την ανάγκη επανατοποθέτησης του ηλεκτροδίου ή ανάγκη τοποθέτησης και πρόσθετου ηλεκτροδίου. Επίσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και το ποσοστό απρόσφορων εκφορτίσεων που σε ασθενείς με ARVC/D ανέρχεται σε 5-22%.

Συμπερασματικά οι ασθενείς με ARVC/D που πράγματι χρειάζονται θεραπεία με εμφυτεύσιμο απινιδωτή είναι ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανακοπής, ανεξήγητης συγκοπής ή εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας με αιμοδυναμική επιβάρυνση.

Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η σοβαρή δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (Κλάσμα εξώθησης δεξιάς κοιλίας $<45\%$), η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $<55\%$), η κινητοποίηση κοιλιακής ταχυκαρδίας πολύ γρήγορης >240 σφύξεις ανά λεπτό ή κοιλιακής μαρμαρυγής στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη και η μικρή ηλικία.

Χαμηλού κινδύνου θεωρούνται ασυμπτωματικά άτομα οικογενειών με ARVC/D, ασθενείς που δεν πληρούν τα προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου και ασθενείς με μη κινητοποίηση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής

μαρμαρυγής σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη.

Η λήψη απόφασης για την εμφύτευση απινιδωτού σε ασθενείς με ARVC/D παραμένει κριτική απόφαση διότι πρόκειται για νέους σε ηλικία ασθενείς, οι περισσότεροι έχουν λίγα ή καθόλου συμπτώματα, και αναμένεται να έχουν καλό προσδόκιμο επιβίωσης. Από την άλλη πλευρά σε αυτή τη νόσο η εμφύτευση απινιδωτού συνοδεύεται με σχετικά υψηλό ποσοστό επιπλοκών. Και η παρακολούθηση για την εξέλιξη της νόσου με επαναλαμβανόμενη μαγνητική τομογραφία καρδιάς καθίσταται αδύνατη μετά την εμφύτευση της συσκευής.

Παρόλα αυτά δεν είναι δυνατόν να μην αποδεχτούμε το γεγονός ότι η θεραπεία με εμφυτεύσιμο απινιδωτή σε ασθενείς με ARVC/D έχει 100% θεραπευτική κάλυψη από αιφνίδιο θάνατο.

Chatzinikolaou-Kotsakou E. In patients with genetic Arrhythmogenic Cardiopathy: ICD for everybody? *Cardiologia* 2010, 13: 20-24.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 cases. *Circulation* 1982, 65: 384-98.
2. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988, 318: 129-33.
3. Mc Kenna WJ, Thienne G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Herat J* 1994, 71: 215-8.
4. Calkins H, Marcus F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an update. *Cur Cardiol Rep* 2008, 10(5): 367-75.
5. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. *Circulation* 2000, 101: e101-e106.
6. Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic cardio-myopathy. An Under-Recognized Clinical Entity. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52: 2175-87.
7. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, DEFINITE TRIAL Investigators. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy *N Engl J Med* 2004, 350: 2151-8.
8. Breithardt G, Wichter T, Havekamp W, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, long QT syndromwe, or no structural heart disease. *An Heart J* 1994, 127: 1150-8.
9. Böcker D, Bansch D, Heinecke A, et al. Potential benefit from ICD -therapy in patients with and without heart failure. *Circulation* 1998, 98: 1636-43.

10. *Boriani G, Artale P, Biffi M, et al.* Outcome of cardioverter-defibrillator implant in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2007, 22(3): 184-92.
11. *Buja G, Estes NA 3rd, Wichter T, et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: risk stratification and therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2008, 50(4): 282-93.
12. *Corrado D, Leoni L, Link MS.* Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003, 108(25): 3084-91.
13. *Wichter T, Paul M, Wollmann C, et al.* Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* 2004, 30: 109(12): 1503-8.
14. *Memer ND, Hodgkinson KA, Haywood AF,* Faculty of Medicine, Memorial University St. John's, Newfoundland and Labrador A1B 3V6, Canada. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43gene. *Am J Hum Genet* 2008, (4): 809-21.
15. *Grimm W, Flores BF, Marchlinski FE.* Complications of implantable cardioverter therapy: follow-up of 241 patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993, 16: 218-22.
16. *Ellenbogen KA, Wood MA, Shepard RK, et al.* Detection and management of an implantable cardioverter-defibrillator lead failure: incidence and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2003, 41: 73-80.

Αλληλογραφία:

Ε. Χατζηνικολάου-Κοτσάκου
Εγνατίας 108 – Πυλαία, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 302717
Fax: 2310 342 124
E-mail: kokoy@otenet.gr

Corresponding author:

Ε. Xatzinikolaou-Kotsakou
Egnatias 108 – Pilea, Thessaloniki
Tel.: 2310 302717
Fax: 2310 342 124
E-mail: kokoy@otenet.gr
Greece