

Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

Ασθενής Με Κοιλιακή Ταχυκαρδία Οφειλόμενη σε μια Νέα Μετάλλαξη του Γονιδίου της Λαμίνης A/C

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΥΡΓΙΑΝΝΙΔΗΣ¹, ΑΡΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗΣ², ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΣ³, ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗΣ ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ¹

¹Καρδιολογική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, ²Μονάδα Κληρονομικών Καρδιαγγειακών Παθήσεων Α' Καρδιολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών ³Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Πολυκλινική»

Λέξεις ευρετηρίου:
**Κοιλιακή
Ταχυκαρδία,
Μετάλλαξη, Γονίδιο
Λαμίνης A/C.**

Η Λαμίνη A/C είναι βασικό συστατικό του πρωτεϊνικού πλέγματος το οποίο επενδύει εσωτερικά την πυρηνική μεμβράνη. Οι Λαμινοπάθειες είναι ομάδα νόσων με ετερογενή κλινική εικόνα, με ορισμένες μεταλλάξεις του γονιδίου της Λαμίνης να αποτελούν γνωστά αίτια Διατακτικής Καρδιομυοπάθειας (ΚΜΠ). Στην περίπτωση μας μια νέα τέτοια μετάλλαξη παρουσιάστηκε με κοιλιακή ταχυκαρδία και ήπια συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ένα φαινομενικά υγιή, μέσης ηλικίας ενήλικα.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
6 Σεπτεμβρίου 2011·
Ημερ. αποδοχής:
12 Μαρτίου 2012

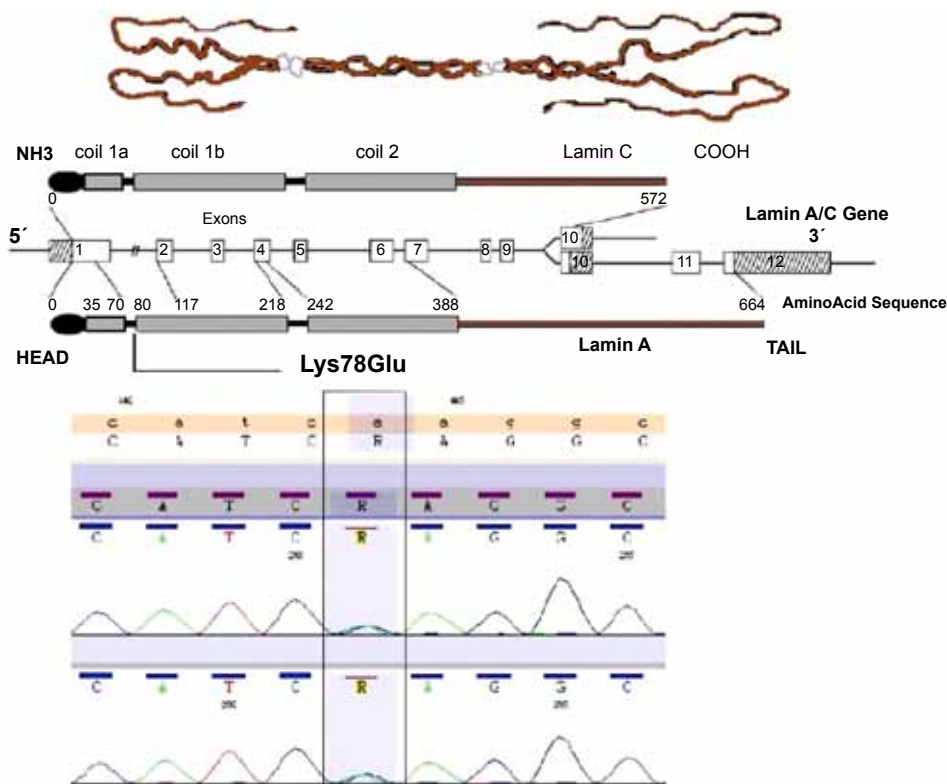
Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Γεώργιος
Κουργιαννίδης

Ιφίγενείας 10
104 43 Αθήνα
e-mail: krgds@yahoo.com

Η πρωτεΐνη Λαμίνη A/C ανήκει στην οικογένεια των ενδιάμεσων ινιδίων, η δομή των οποίων επιτρέπει τον πολυμερισμό τους και τη δημιουργία διδιάστατων πλεγμάτων. Στον κυτταρικό πυρήνα, η Λαμίνη A/C είναι η κύρια πρωτεΐνη του πλέγματος το οποίο βρίσκεται μεταξύ της πυρηνικής μεμβράνης και της χρωματίνης. Με τον τρόπο αυτό διατηρεί σταθερό το μέγεθος και το σχήμα του πυρήνα. Εκτός από το μηχανικό της ρόλο, η Λαμίνη A/C φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική μεταγραφή του πυρηνικού DNA, στην αγκύρωση άλλων απαραίτητων πρωτεϊνών του κυτταρικού πυρήνα, στην τοποθέτηση και τη λειτουργία των πόρων του πυρήνα και στην οργάνωση της ετεροχρωματίνης.¹⁻³ Η ώριμη πρωτεΐνη είναι ένα διμερές μόριο που αποτελείται από 2 α-έλικες οι οποίες φέρουν μια αμινοτελική κεφαλή, ένα σώμα και μια καρβοξυτελική ουρά. Μετά από εναλλακτική μεταγραφή του γονιδίου, διαφορές στον αριθμό των αμινοξέων της ουράς δίνουν τις δύο ισομορφές της Λαμίνης, την A και την C (664 και 572 αμινοξέα αντίστοιχα).

Το υπεύθυνο για την έκφραση της πρωτεΐνης γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 (locus 1q-21.2-21.3) και αποτελείται από 12 εξόνια^{4,5} (Σχήμα 1).

Μεταλλάξεις του γονιδίου της Λαμίνης A/C έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση πολλών αλληλόμορφων νόσων όπως οι μυϊκές δυστροφίες (δυστροφία Emery-Dreifuss και ζωνιαία δυστροφία),⁶ αξονικές νευροπάθειες (Charcot-Marie-Tooth τύπου 2), σύνδρομα λιποδυστροφίας, σύνδρομα προγηρίας αλλά και διατακτικής καρδιομυοπάθειας (ΚΜΠ),^{5,7-10} είτε μεμονωμένης είτε -συνήθως- συνοδευόμενης από διαταραχές του ερεθισματογωγού συστήματος. Φαινοτυπική επικάλυψη υπάρχει στην περίπτωση των μυοπαθειών και της καρδιοπάθειας καθώς η προσβολή της καρδιάς μπορεί να αποτελεί μέρος του νευρολογικού συνδρόμου.^{6,11} Κατά αναλογία, διάφοροι βαθμοί προσβολής των σκελετικών μυών (κυμαινόμενης από απλή αύξηση των μυϊκών ενζύμων έως αδυναμία εντοπισμένων μυϊκών ομάδων)¹²⁻¹⁴ έχουν περιγραφεί σε περιπτώσεις μεμονωμένης καρδιομυοπάθειας από μετάλλαξη του γονιδίου της Λαμίνης



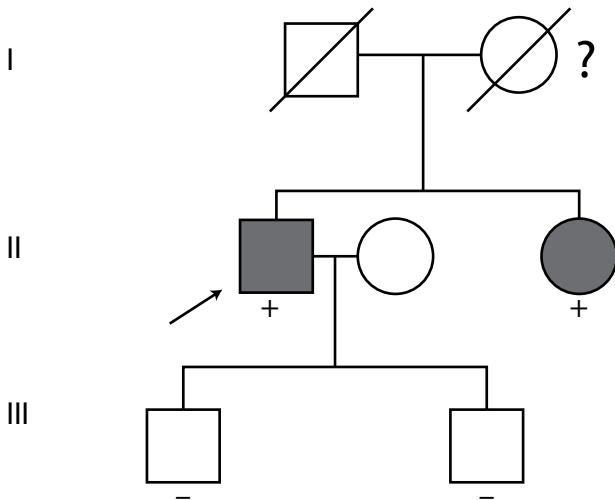
Σχήμα 1. Η πρωτεΐνη Λαμίνη A/C (κορυφή), η δομή του γονιδίου (μέσον) και η θέση της μετάλλαξης του ασθενούς.

A/C. Σπανιότερα σύνθετα σύνδρομα αλληλοεπικάλυψης έχουν περιγραφεί μεταξύ των αλληλόμορφων νόσων.^{6,15} Οι μηχανισμοί της προσβολής σε παθολογοανατομικό επίπεδο δεν είναι σαφείς. Ο πιο πιθανός μηχανισμός είναι οι μεταλλάξεις να προκαλούν κυτταρικό θάνατο μέσω της απώλειας της δομικής ακεραιότητας του πυρήνα (structural hypothesis). Άλλος προτεινόμενος μηχανισμός είναι η παθολογική αλληλεπίδραση της Λαμίνης με παράγοντες μεταγραφής κατά την παραγωγή της (gene expression hypothesis).^{1,2,16} Σε μικροσκοπικά παρασκευάσματα μυοκαρδίου παρατηρείται διάμεση ίνωση η οποία σε ορισμένες μεταλλάξεις είναι εκσεσημασμένη.¹⁷ Ινολιπώδης εκφύλιση και ατροφικές αλλοιώσεις έχουν παρατηρηθεί στον κολποκοιλιακό κόμβο ασθενών.¹⁸ Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρατηρείται απώλεια της Λαμίνης, εστιακές ρήξεις, φυσαλίδες και διαταραχή της κατανομής των πόρων της πυρηνικής μεμβράνης.⁸

Παρουσιάζουμε περιστατικό με κοιλιακή ταχυκαρδία, νόσο του ερεθισμαπαγωγού συστήματος και ήπια δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας λόγω μετάλλαξης της Λαμίνης A/C, η οποία περιγράφεται για πρώτη φορά.

Παρουσίαση Περιστατικού

Άνδρας 42 ετών, με αρνητικό καρδιολογικό ιστορικό, προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων του Νοσοκομείου μας με συμπτώματα κόπωσης και αισθήματος παλμών μετά από αθλητική δραστηριότητα. Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώθηκε αρρυθμία με φυσιολογική Αρτηριακή Πίεση και φυσιολογικό αριθμό αναπνοών ανά λεπτό. Το ΗΚΓ επιφανείας έδειχνε φλεβοκομβικό ρυθμό, πρώτου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό (PQ διάστημα 218 ms) και αρρυθμία με πολύ συχνές κοιλιακές εκτακτοσυστολές και επαναλαμβανόμενα επεισόδια μονόμορφης μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας συχνότητας περί τις 190 σφ/μίν. Ο άξονας του QRS ήταν υπερδεξιός με μορφολογία αποκλεισμού δεξιού σκέλους. Η υπόλοιπη εξέταση, ο βιοχημικός έλεγχος και η γενική αίματος ήταν φυσιολογικά. Στον ασθενή έγινε ταχεία φόρτιση με αμιοδαρόνη με αποτέλεσμα την υποχώρηση των επεισοδίων κοιλιακής ταχυκαρδίας και την ελάττωση των εκτακτοσυστολών. Ο ασθενής δεν παρουσίαζε προηγούμενο καρδιολογικό ιστορικό, ενώ από το οικογενειακό αναμνηστικό αναφερόταν θάνατος του πατέρα σε ηλικία 80 ετών από ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής. Για τη μητέρα αναφερόταν αντικατάσταση καρδιακής βαλβίδας σε νεαρή ηλικία, καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατός της σε ηλικία 40 ετών χωρίς να υπάρχουν περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την εγχείρηση και τον τρόπο επέλευσης του θανά-



Σχήμα 2. Γενεαλογικό δένδρο της οικογένειας. Τα τετράγωνα αντιπροσωπεύουν άνδρες, οι κύκλοι γυναίκες, τα σκούρα σχήματα τους πάσχοντες, το θετικό πρόσημο την ύπαρξη μετάλλαξης Λαμίνης A/C και το αρνητικό την απουσία της στα άλλα μέλη.

του. Η μοναδική αδερφή του ασθενούς έπασχε από διατακτική ΚΜΠ και στην ηλικία των 40 ετών είχε εμφυτευθεί καρδιακός απινιδωτής μετά από καρδιακή ανακοπή λόγω εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (Σχήμα 2).

Στον ασθενή μας η διαθωρακική υπερηχογραφική μελέτη ανέδειξε ήπια ελάττωση της λειτουργικότητας και διάταση της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης 50% - τελοδιαστολική διάμετρος 60 mm). Στο 24ωρο Holter ρυθμού καταγράφηκαν αραιές κολπικές και κοιλιακές εκτακτοσυστολές, ζεύγη κοιλιακών εκτακτοσυστολών και 1 επεισόδιο μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας από 4 συμπλέγματα. Στη δοκιμασία κόπωσης δεν παρατηρήθηκε διαγνωστική πτώση του διαστήματος ST, ενώ οι κοιλιακές εκτακτοσυστολές εμφανίζονταν σε όλη τη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης με τη μορφή διδυμίας, τριδυμίας και ενός επεισοδίου μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας (3 συστολές). Ο στεφανιογραφικός έλεγχος και η κοιλιογραφία έδειξαν φυσιολογικό στεφανιαίο δίκτυο και ήπια ελάττωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Κατά την ηλεκτροφυσιολογική μελέτη διαπιστώθηκε ήπια παράταση του ΑΗ διαστήματος και παράταση του χρόνου ανάνηψης του φλεβοκόμβου (cSNRT 1651 ms) ο οποίος παρέμενε παθολογικός ακόμα και μετά τη χορήγηση ατροπίνης. Δεν προκλήθηκε κοιλιακή ταχυκαρδία. Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς ήταν αρνητική για άλλα παθολογικά ευρήματα πλην του κλάσματος εξώθησης. Με βάση τα ανωτέρω ευρήματα,

λαμβάνοντας υπ' όψιν την κλινική εικόνα της αυτόματης κοιλιακής ταχυκαρδίας και το κακόηθες οικογενειακό ιστορικό, εμφυτεύθηκε στον ασθενή διεστιακός απινιδωτής. Παράλληλα, λόγω της ηλικίας, της παρουσίας μυοκαρδιοπάθειας και της εμφάνισης διαταραχών του ερεθισματοαγωγού συστήματος (πρώτου βαθμού κΚ αποκλεισμός και δυσλειτουργία φλεβοκόμβου) τέθηκε η υποψία μετάλλαξης στο γονίδιο της Λαμίνης A/C και ζητήθηκε γονιδιακός έλεγχος. Από δείγματα περιφερικού αίματος απομονώθηκε γενομικό DNA με τη χρήση Illustra™ DNA Extraction Kit BACC3 (GE Healthcare) και ακολούθησε ανάλυση με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Για το σχεδιασμό των εκκινητών χρησιμοποιήθηκε η ακολουθία αναφοράς LMNA από την GenBank (NC_000001.9 GI: 89161185) και το λογισμικό Primer Express. Μετά τον πολλαπλασιασμό του γονιδίου με PCR έγινε επεξεργασία με EXONUCLEASE I (Fermentas), άμεση ανάλυση αλληλουχίας με ABI PRISM Big Dye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kits και τον αναλυτή ABI3730 DNA (Applied Biosystem) και σύγκριση με τη γονιδιακή αλληλουχία αναφοράς της LMNA με Varian Reporter (Applied Biosystem). Μια σημειακή μετάλλαξη με αντικατάσταση αδερίνης από γουανίνη στη θέση 444 του κώδικα του εξωνίου 1 του χρωμοσώματος 1, ανακαλύφθηκε και στα δύο μέλη της οικογένειας. Το αποτέλεσμα είναι η αντικατάσταση του αμινοξέος Λυσίνης από Γλουταμικό Οξύ στη θέση 78 της αλληλουχίας αμινοξέων της λαμίνης A/C. Ο έλεγχος των τέκνων ήταν αρνητικός. Η μετάλλαξη αυτή είναι μια νέα μετάλλαξη του γονιδίου της Λαμίνης A/C και δεν έχει καταγραφεί μέχρι τώρα στη βιβλιογραφία.

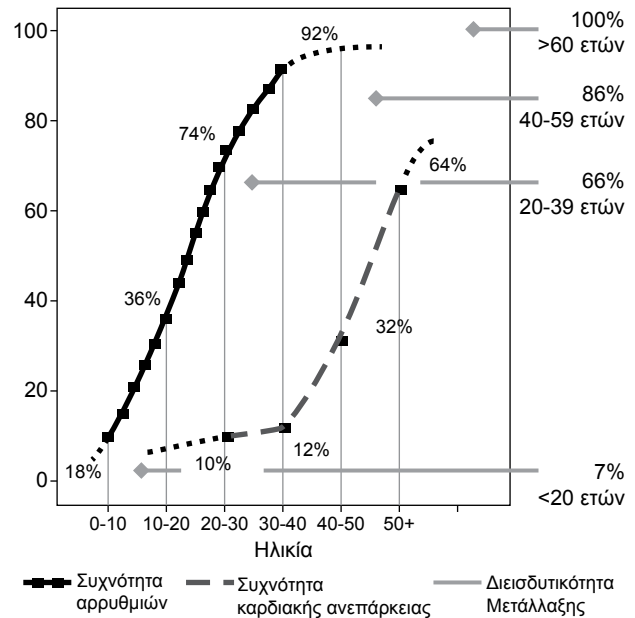
Ο ασθενής ένα χρόνο μετά την εμφύτευση του απινιδωτή, δεν έχει παρουσιάσει επιδείνωση της συσπαστικότητας της αριστερής κοιλίας και βρίσκεται υπό αγωγή με αναστολέα μετατρεπτικού ενζύμου και β-αναστολέα. Κατά το διάστημα παρακολούθησης δεν έχει εμφανίσει κλινικό ή καταγεγραμμένο από τον απινιδωτή επεισόδιο κοιλιακής ταχυκαρδίας.

Συζήτηση

Η προσβολή της καρδιάς (Καρδιολαμινοπάθεια, ΚΛ) χαρακτηρίζεται από έναρξη στην τρίτη με τέταρτη δεκαετία της ζωής και κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Η συμπτωματολογία της χαρακτηρίζεται από διαταραχές του συστήματος παραγωγής και συχνότερα της αγωγής του ερεθίσματος καθώς επίσης και από διαταραχές της μηχανικής λειτουργίας της καρδιάς. Ο ασθενής

με ΚΛ μπορεί να παρουσιάζει από νεαρή ηλικία: α) Ήπιες διαταραχές αγωγής όπως ο πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, β) Βραδυαρρυθμίες λόγω συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου ή λόγω υψηλού βαθμού κΚ αποκλεισμού γ) Υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες λόγω κολπικού πτερυγισμού ή μαρμαρυγής δ) Κοιλιακή Ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή. Η χαρακτηριστική κλινική εικόνα της καρδιακής ανεπάρκειας προστίθεται σε 15 με 20 χρόνια. Στην τυπική της μορφή, η νόσος εμφανίζεται με την αργυθμική της εικόνα συνήθως πριν την ηλικία των 30 ετών με ήπιες εκδηλώσεις. Οι ανωμαλίες όμως αυτές της παραγωγής και συχνότερα της αγωγής του ερεθίσματος¹⁸ (είτε ήπιες είτε σύνθετες), αυξάνονται σε συχνότητα με την πάροδο της ηλικίας, με αποτέλεσμα μετά την ηλικία των 30 ετών να αναφέρονται στο 92% των ασθενών. Υπολογίζεται ότι 44% των ασθενών μετά τα 30 λαμβάνουν τελικά βηματοδότη λόγω βραδυαρρυθμιών.¹⁹ Οι ασθενείς όμως αυτοί δεν προστατεύονται από τα ταχυαρρυθμικά αίτια αιφνίδιου θανάτου τα οποία φαίνεται να είναι ιδιαίτερα συχνά. Πράγματι, ο αιφνίδιος θάνατος στην ΚΛ είναι 4 φορές πιο συχνός από το θάνατο από ανεπάρκεια αντλίας και στους μισούς συμβαίνει πριν το στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας. Η προσβολή ή μη των σκελετικών μυών και η εμφύτευση ή μη βηματοδότη δεν επηρεάζουν τη συχνότητά του.¹⁹ Η χρονική δε καθυστέρηση μεταξύ των πρώιμων διαταραχών του ρυθμού και της φάσης της ΚΜΠ (Σχήμα 3) συνεισφέρει στην κακοήθεια της ΚΛ καθώς σημαντικό ποσοστό ασθενών βρίσκονται εκτεθειμένοι στον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου, ενώ εμφανίζουν ήπιες μόνο διαταραχές του ΗΚΓ (όπως παράταση του ΡQ).¹⁹⁻²³

Καθώς οι ασθενείς φθάνουν σε μεγαλύτερη ηλικία, στην αργυθμική τους εικόνα προστίθεται η εικόνα της διατακτικής ΚΜΠ.²⁴ Όταν οι διαταραχές της αγωγής του ερεθίσματος είναι ήπιες μορφής και δεν διαγνωσθούν κλινικά, η καρδιομυοπάθεια μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση της νόσου. Σε αυτή την περίπτωση η κλινική υποψία της ΚΛ εγείρεται λόγω των διαταραχών αγωγής και του ιστορικού συγγενών με καρδιομυοπάθεια ή αιφνίδιο θάνατο. Όταν η αρχική διάγνωση γίνεται ως καρδιομυοπάθεια, η ΚΛ ανευρίσκεται ως ένα από τα συχνότερα γενετικά αίτια. Έχει υπολογισθεί ότι στο 0,5-5% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ο γενετικός έλεγχος αποκαλύπτει μεταλλάξεις της Λαμίνης.^{3,22} Οι αριθμοί αυτοί ίσως να γίνουν μεγαλύτεροι όσο μεγαλώνει η γνώση μας για τη νόσο και αυξάνεται η κλινική υποψία. Πράγματι, στην υποομάδα των οικογενών διατακτικών καρδιομυοπαθειών οι μεταλλάξεις αυτές εί-



Σχήμα 3. Καρδιακός φαινότυπος και ηλικιοεξαρτώμενη διεισδυτικότητα των μεταλλάξεων Λαμίνης A/C. Αρρυθμίες -όλων των τύπων και σοβαρότητας- προηγούνται χαρακτηριστικά της εμφάνισης της καρδιακής ανεπάρκειας. (Δεδομένα από ^{22,23})

να υπεύθυνες έως και στο 33% των περιστατικών.⁸ Προβλεπτικοί δε παράγοντες της παρουσίας μετάλλαξης της Λαμίνης στις οικογενείς ΚΜΠ είναι η παρουσία ανωμαλιών αγωγής, η παρουσία ήπιας μόνο καρδιακής ανεπάρκειας στην ηλικία της διάγνωσης και η προσβολή των σκελετικών μυών.²⁴ Όταν διαπιστώνεται μετάλλαξη Λαμίνης η πρόγνωση της ΚΜΠ επιβαρύνεται σημαντικά. Έτσι, σε μια σειρά ασθενών, οι φορείς μεταλλάξεων λαμίνης, στην ηλικία των 45 ετών, είχαν εμφανίσει ήδη καρδιαγγειακό θάνατο, μεταμόσχευση ή τουλάχιστον ένα μείζον καρδιακό συμβάν (νοσηλεία για επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας, μείζονα αρρυθμία ή θρομβοεμβολή) σε ποσοστό 69% έναντι 25% των μη φορέων.²⁴ Σε ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί γενικότερα ως ιδιοπαθής διατακτική ΚΜΠ και υποβάλλονται σε μεταμόσχευση καρδιάς ένα 9% φέρει μετάλλαξη Λαμίνης.²⁵ Παρά το γεγονός ότι οι παραπάνω σειρές προέρχονται από τεταρτογενή κέντρα, φαίνεται ότι η παρουσία μετάλλαξης της Λαμίνης προσδίδει στη φυσική πορεία της διατακτικής ΚΜΠ βαρύτερη πορεία τόσο αρρυθμικά όσο και μηχανικά.^{23,24,26}

Θεραπευτικά, η μόνη αξιόπιστη στρατηγική για την πρόληψη του αιφνιδίου θανάτου φαίνεται πως είναι η εμφύτευση απινιδωτή. Η ένδειξη όμως και ο κατάλληλος χρόνος εμφύτευσης για πρωτοπαθή πρόληψη δεν έχουν ακόμα καθορισθεί. Είναι γεγονός

οτι σε νεαρά άτομα με διαταραχές αγωγής, ο βηματοδότης δεν απομακρύνει την πιθανότητα αιφνίδιου καρδιακού θανάτου καθώς οι μισοί αιφνίδιοι θάνατοι συμβαίνουν σε ασθενείς με βηματοδότη.¹⁹ Αν και έχει προταθεί η ηλεκτροφυσιολογική μελέτη πριν την εμφύτευση του ή προληπτικά στην ηλικία των 35 ετών,^{19,27,28} είναι αμφίβολο -όπως και στην περίπτωση μας-, αν αυτή μπορεί να σταδιοποιήσει ικανοποιητικά τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου. Η πρόωμη εμφύτευση απινιδωτή ακόμα και σε ασθενείς με μεγαλύτερα κλάσματα εξώθησης είναι ίσως μια λογική επιλογή με βάση τη γρήγορη επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας και την ύπαρξη αρρυθμικού κινδύνου από πολύ νωρίς στην πορεία της νόσου.²¹ Πράγματι, σε μελέτη 19 ασθενών με μετάλλαξη του γονιδίου της Λαμίνης (μέσης ηλικίας 42 ετών και με μέσο κλάσμα εξώθησης 58%), στους οποίους εμφυτεύθηκε προληπτικά απινιδωτής όταν εμφάνισαν διαταραχές αγωγής, το 42% εμφάνισε στους 33 μήνες μέσης παρακολούθησης κακοήθη κοιλιακή ταχυκαρδία που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς.²⁹ Φαίνεται λοιπόν ότι στις περιπτώσεις ΚΛ, όταν έχουν ήδη εμφανισθεί διαταραχές αγωγής, η εμφύτευση από την αρχή απινιδωτή και όχι βηματοδότη είναι η θεραπεία εκλογής.

Στη διαστρωμάτωση του κινδύνου αιφνιδίου θανάτου μπορεί να βοηθήσει ο γονιδιακός έλεγχος. Ορισμένες μεταλλάξεις έχουν ενοχοποιηθεί για κακοήθευτη πορεία όπως οι μεταλλάξεις με προσθήκη ή αφαίρεση ολιγονουκλεοτιδίων (splice mutations), η σημειακή μετάλλαξη Asn195Lys που χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερο κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου και ανάγκη για μεταμόσχευση και η Arg225X με βαρύτερη νόσο του συστήματος αγωγής.³⁰ Παρ' όλα αυτά, από τις υπάρχουσες συσχέτισεις γονοτύπου-φαινοτύπου δεν μπορούν να αντληθούν γενικευμένα συμπεράσματα ή να δοθούν οδηγίες για το ποια άτομα πρέπει να υποβληθούν σε γενετικό έλεγχο. Ωστόσο είναι γεγονός ότι ουσιαστικά ο γονιδιακός έλεγχος θέτει τη διάγνωση λόγω απουσίας παθογνωμονικών ευρημάτων της ΚΛ. Η διαγνωστική του απόδοση όμως είναι ικανοποιητική μόνο στις περιπτώσεις οικογενούς διατατικής ΚΜΠ με νόσο του ερεθισματοαγωγού συστήματος και πιθανόν στη γενικότερη ομάδα των οικογενών μορφών ΚΜΠ.³⁰ Είναι μη ικανοποιητική στις περιπτώσεις μη οικογενούς διατατικής ΚΜΠ ή μη οικογενών διαταραχών του ερεθισματοαγωγού συστήματος³¹ καθώς επίσης και στις σποραδικές περιπτώσεις διατατικής ΚΜΠ με διαταραχές αγωγής.¹¹

Στην περίπτωση μας, η καρδιολαμινοπάθεια εμφανίστηκε σύμφωνα με την τυπική πορεία της νόσου με κοιλιακή ταχυκαρδία και ήπια έκπτωση της συ-

στολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ένα φαινομενικά υγιή άνδρα μέσης ηλικίας. Η δυσλειτουργία του φλεβοκόμβου και ο ήπιος πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός -αν και απέκτησαν κλινική βαρύτητα στην πορεία διερεύνησης του ασθενούς-, δεν κίνησαν την κλινική υποψία κατά τις τακτικές προληπτικές εξετάσεις του ασθενούς προ της κοιλιακής ταχυκαρδίας. Η περίπτωση μας επιβεβαίωσε το συμπέρασμα πολλών μελετών ότι ο πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός σε ένα νέο άτομο με οικογενειακό ιστορικό διατατικής ΚΜΠ μπορεί να είναι κλινικά σημαντικός. Από την άλλη πλευρά η οικογενής ΚΜΠ είναι πάντα πιθανή στις περιπτώσεις διαταραχών της αγωγής ακόμα και σε ήπια επηρεασμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η περίπτωση μας επίσης, είναι μια αμυγής καρδιολαμινοπάθεια, χωρίς συμμετοχή των σκελετικών μυών. Όπως είναι φυσικό, λόγω της καινοφανούς μετάλλαξης και των περιορισμένων στοιχείων, δε μπορούν να αντληθούν συμπεράσματα για την κλινική πορεία της συγκεκριμένης μετάλλαξης. Γονιδιακές μελέτες σύμφωνα με τις προηγουμένως αναφερθείσες ενδείξεις θα μπορούσαν να καθορίσουν τη χαρακτηριστικά αυτής και των άλλων μεταλλάξεων της Λαμίνης A/C και τη συχνότητά τους στον ελληνικό πληθυσμό.

Ευχαριστήρια

Οι συγγραφείς ευχαριστούν τη Δρ Ξανθίπη Κώτσακα από τη Μονάδα Κληρονομικών Καρδιαγγειακών Παθήσεων της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών για τη βοήθειά της στη γενετική ανάλυση.

Βιβλιογραφία

1. Broers J, Hutchison C, Ramaekers F. Laminopathies. *J Pathol.* 2004; 204: 478-488.
2. Hutchison C, Worman H. A-type lamins: Guardians of the soma? *Nature Cell Biology* 2004; 6: 1062-1067.
3. Sylvius N, Tesson F. Lamin A/C and cardiac diseases *Curr Opin Cardiol.* 2006; 21: 159-165.
4. Hegele R. LMNA mutation position predicts organ system involvement in laminopathies. *Clin Genet.* 2005; 68: 31-34.
5. Fatkin D, MacRae C, Sasaki T, et al. Missense mutations in the rod domain of the Lamin A/C gene as causes of dilated cardiomyopathy and conduction-system disease. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1715-1724.
6. Antoniadou L, Eftychiou C, Kyriakides T, et al. Malignant mutation in the lamin A/C gene causing progressive conduction system disease and early sudden death in a family with mild form of limb-girdle muscular dystrophy. *J Interv Card Electrophysiol.* 2007; 19: 1-7.

7. Parks S, Kushner J, Nauman D, et al. Lamin AC mutation analysis in a cohort of 324 unrelated patients. *Am Heart J* 2008; 156: 161-169.
8. Arbustini E, Pilotto A, Repetto A, et al. Autosomal Dominant Dilated Cardiomyopathy With Atrioventricular Block: A Lamin AC Defect-Related Disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 981-990.
9. Karkkainen S, Heliob T, Miettinen R, et al. A novel mutation, Ser143Pro, in the lamin AC gene is common in Finnish patients with familial dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2004; 25: 885-893.
10. Hershberger R, Hanson E, Jakobs P, et al. A novel lamin AC mutation in a family with dilated cardiomyopathy, prominent conduction system disease, and need for permanent pacemaker implantation. *Am Heart J*. 2002; 144: 1081-1086.
11. Rankin J, Ellard S. The laminopathies: a clinical review. *Clin Genet*. 2006; 70: 261-274.
12. Charniot J-C, Desnos M, Zerouni K, et al. Severe dilated cardiomyopathy and quadriceps myopathy due to lamin A/C gene mutation: A phenotypic study. *The European Journal of Heart Failure*. 2006; 8: 249-256.
13. Brodsky G, Muntoni F, Micioc S, et al. Lamin A/C mutation with dilated cardiomyopathy with variable skeletal muscle involvement. *Circulation*. 2000; 101: 473-476.
14. Schmidt HH, Lochs H. Lamin AC Gene Mutation Associated With Dilated Cardiomyopathy With Variable Skeletal Muscle Involvement. *Circulation*. 2001; 103: E20.
15. Duparc A, Cintas P, Somody E, et al. A cardio-neurological form of laminopathy dilated cardiomyopathy with permanent partial atrial standstill and axonal neuropathy. *PACE*. 2009; 32: 410-415.
16. Worman H, Courvalin J-C. How do mutations in lamins cause disease? *J. Clin. Invest*. 2004; 113: 349-351.
17. Van Tintelen JP, Tio R, Kerstjens-Frederikse W, et al. Severe Myocardial Fibrosis Caused by a Deletion of the 5' End of the Lamin AC Gene. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2430-2439.
18. Otomo J, Kure S, Shiba T, et al. Electrophysiological and Histopathological Characteristics of Progressive Atrioventricular Block Accompanied by Familial Dilated Cardiomyopathy Caused by a Novel Mutation of Lamin A/C Gene. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005; 16: 137-145.
19. Van Berlo JH, de Voogt W, van der Kooi A, et al. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? *J Mol Med*. 2005; 83: 79-83.
20. Perrot A, Sigusch H, Nagele H, et al. Genetic and phenotypic analysis of dilated cardiomyopathy with conduction system disease: Demand for strategies in the management of pre-symptomatic lamin A/C mutant carriers. *European Journal of Heart Failure*. 2006; 8: 484-493.
21. Bécane H-M, Bonne G, Varnous S, et al. High Incidence of Sudden Death with Conduction System and Myocardial Disease Due to Lamins A and C Gene Mutation. *PACE*. 2000; 23: 1661-1666.
22. Van Berlo J, Duboc D, Pinto Y. Often seen but rarely recognised: cardiac complications of lamin A/C mutations. *European Heart Journal*. 2004; 25: 812-814.
23. Pasotti M, Klersy C, Pilotto A, et al. Long-Term Outcome and Risk Stratification in Dilated Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1250-1260.
24. Taylor M, Fain P, Sinagra G, et al. Natural History of Dilated Cardiomyopathy Due to Lamin AC Gene Mutations. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 771-780.
25. Kärkkäinen S, Reissell E, Heliö T, et al. Novel mutations in the lamin A/C gene in heart transplant recipients with end stage dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2006; 92: 524-526.
26. Mestroni L, Taylor M. Lamin AC gene and the heart. How genetics may impact clinical care. *J Am Coll. Cardiol*. 2008; 52: 1261-1262.
27. Gatzoulis KA, Archontakis S, Dilaveris P, et al. Ventricular arrhythmias: from the electrophysiology laboratory to clinical practice. Part I: malignant ventricular arrhythmias. *Hellenic J Cardiol*. 2011; 52: 525-535.
28. Gatzoulis KA, Archontakis S, Dilaveris P, et al. Ventricular arrhythmias: from the electrophysiology laboratory to clinical practice. Part II: potentially malignant and benign ventricular arrhythmias. *Hellenic J Cardiol*. 2012; 53: 217-233.
29. Meune C, van Berlo J, Anselme F, et al. Primary Prevention of Sudden Death in Patients with Lamin A/C Gene Mutations. *N Engl J Med*. 2006; 354: 209-210.
30. Van Tintelen JP, Hofstra R, Katerberg H, et al. High yield of LMNA mutations in patients with dilated cardiomyopathy and/or conduction disease referred to cardiogenetics outpatient clinics. *Am Heart J*. 2007; 154: 1130-1139.
31. Brauch KM, Chen LY, Olson TM. Comprehensive Mutation Scanning of LMNA in 268 Patients with Lone Atrial Fibrillation. *Am. J Cardiol*. 2009; 103: 1426-1428.