

Biopsja endomiokardialna w arytmogenicnej kardiomiopatii prawej komory – aspekty poznawcze i kliniczne

Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – scientific and clinical value

Elżbieta Katarzyna Włodarska¹, Elżbieta Czarnowska²

¹Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa

²Zakład Patologii, Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

Postępy w Kardiologii Interwencyjnej 2005; 1, 2: 129–134

Słowa kluczowe: arytmogeniczna kardiomiopatia prawej komory, biopsja endomiokardialna, apoptoza, połączenia międzykomórkowe.

Key words: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, endomyocardial biopsy, cell death, cellular junctions.

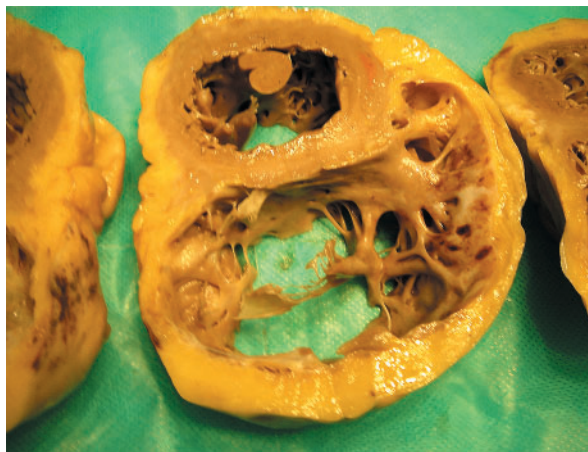
Arytmogeniczna kardiomiopatia prawej komory (AKPK) jest chorobą mięśnia sercowego, która charakteryzuje się stopniowym zastępowaniem tkanki mięśniowej prawej komory przez tkankę tłuszczową i włóknistą, co powoduje odcinkowe lub uogólnione zaburzenia kurczliwości prawej komory i niestabilność elektryczną, odpowiedzialną za groźne dla życia komorowe zaburzenia rytmu [1, 2]. Częstość występowania AKPK zależy od populacji i jest szacowana na od 1:10 000 w Europie do 1:1 000 ludności w północnych Włoszech [3]. AKPK jest odpowiedzialna za 14–17% przypadków nagłych zgonów sercowych przed 40. rokiem życia i aż 22% nagłych zgonów wśród sportowców [4–6]. Ryzyko nagłego zgonu jest większe u pacjentów z utratami przytomności, ciężkim uszkodzeniem prawej komory, współistniejącym uszkodzeniem lewej komory i z obciążającym wywiadem rodzinnym. Częściej chorują mężczyźni i sportowcy. Najczęstszym objawem choroby są zaburzenia rytmu serca, utraty przytomności, rzadziej i tylko w jej schyłkowych postaciach – objawy niewydolności prawej komory. Nierzadko pierwszym objawem choroby jest nagły zgon sercowy. Dzięki wczesnej diagnostyce i wdrożeniu odpowiedniego leczenia antyarytmicznego (sotalol, ablacja elektryczna, kardiowerter-defibrylator) ryzyko nagłego zgonu zmniejszyło się i obecnie ponad 50% zgonów w tej chorobie jest wynikiem postępującej niewydolności serca [7].

W większości przypadków AKPK jest chorobą o podłożu genetycznym. Z wyjątkiem szczególnej postaci cho-

roby, występującej na wyspie Naksos [8], AKPK dziedziczy się autosomalnie, dominująco, z różną penetracją i ekspresją. Mutacje odpowiedzialne za wystąpienie choroby dotychczas wykryto w obrębie 5 genów kodujących plakoglobinę (choroba z Naksos), desmoplakinę i plakofilinę oraz transformujący czynnik wzrostu $\beta 3$ (TGF $\beta 3$) i receptor rianodynowy 2 (AKPK typu 2) [9–12]. Plakoglobina, desmoplakina i plakofilina są białkami połączeń mechanicznych kardiomiocytów – desmosomów, dlatego też AKPK uważa się obecnie za chorobę desmosomów. Adhezję komórek reguluje również TGF $\beta 3$, który także wpływa na czynność fibroblastów, wzmagając włóknienie oraz hamuje proliferację wielu komórek. AKPK typu 2 jest chorobą kanałów jonowych. Mutacja dotyczy białka receptora rianodynowego, który bierze udział w uwalnianiu jonów wapniowych z siateczki sarkoplazmatycznej do cytoplazmy kardiomiocytów. Jej przebieg kliniczny różni się od typowego przebiegu AKPK. Charakteryzuje się występowaniem polimorficznych częstoskurczów komorowych przy bardzo dyskretnych zmianach morfologicznych w prawej komorze [13].

Wyróżnia się 2 typy patomorfologiczne AKPK: typ tłuszczowy i włóknisto-tłuszczowy [14]. Typ tłuszczowy charakteryzuje się prawie całkowitym zastąpieniem tkanki mięśniowej wolnej ściany prawej komory tkanką tłuszczową z pozostawieniem mięśnia beleczek i przegrody międzykomorowej (ryc. 1.). Proces postępuje od nasierdzia w kierunku wsierdzia. Obfitość tkanki tłuszczowej

Adres do korespondencji/Corresponding author: dr n. med. Elżbieta Katarzyna Włodarska, Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego, ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa, tel. +48 22 343 42 63, e-mail: wlodarsk@ikard.waw.pl



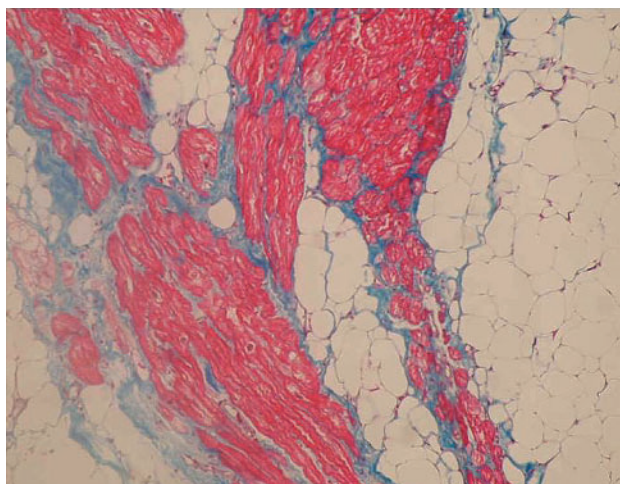
Ryc. 1. Serce eksplantowane. Arytmogeniczna kardiomiopatia prawej komory typu tłuszczowego

Fig. 1. *Explanted heart. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) fatty type*

powoduje wrażenie przerostu prawej komory, podczas gdy w rzeczywistości mięsień wolnej ściany prawej komory praktycznie nie istnieje. Kurczliwość komory jest znacznie upośledzona. W typie włóknisto-tłuszczowym zmiany są najczęściej zlokalizowane w tzw. trójkącie dysplazji, tj. w okolicy zastawki trójdzielnej, w koniuszku i w drodze odpływu prawej komory. W odróżnieniu od typu tłuszczowego w 20% przypadków zajęta jest również przegroda międzykomorowa i lewa komora. Stłuszczenie nie jest tak masywne, dominuje włóknienie i uszkodzenie kardiomiocy-
 cytów, często występują także nacieki zapalne. Ściana prawej komory w miejscach chorobowo zmienionych jest ścieńczała i tworzy dyskinetyczne tętniaki. Zwolnione przewodzenie w przetrwałych kardiomiocytach, otoczonych tkanką włóknistą i tłuszczową stanowi substrat dla groźnych zaburzeń rytmu, które w tej postaci choroby stanowią dominujący element obrazu klinicznego.

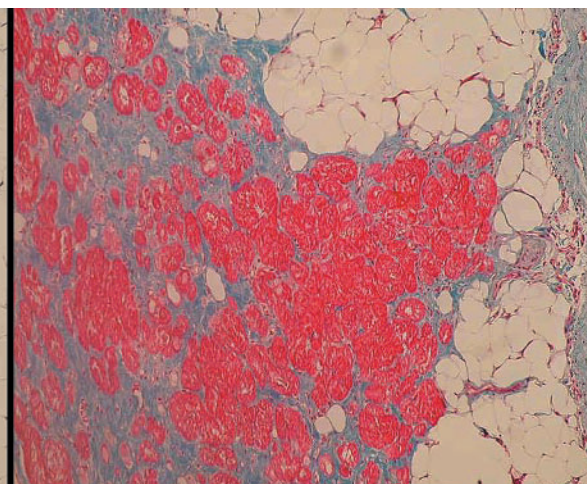
Ze względu na dużą różnorodność obrazu klinicznego rozpoznanie choroby jest bardzo trudne. W 1994 r. opracowano kryteria diagnostyczne, które uwzględniają morfologię prawej komory, zmiany depolaryzacji i repolaryzacji, zaburzenia rytmu, wynik biopsji endomiokardialnej oraz wywiady rodzinne [15]. Chociaż żadne z kryteriów nie stanowi złotego standardu dla rozpoznania AKPK, to jednak stwierdzenie w materiale biopsyjnym zmniejszenia obszaru zajętego przez kardiomiocyty oraz wzrostu ilości tkanki tłuszczowej i włóknistej ma zasadnicze znaczenie diagnostyczne i różnicowe. Negatywny wynik biopsji nie przesądza o rozpoznaniu. Niska czułość biopsji wynika z trudności w pobraniu materiału z miejsc zajętych procesem chorobowym, często o ogniskowym charakterze, szczególnie we wczesnej fazie choroby. Standardowa technika pobierania wycinków mięśnia z prawej strony przegrody międzykomorowej nie znajduje zastosowania w diagnostyce AKPK, gdyż jak wspomniano wyżej, przegroda międzykomorowa bardzo rzadko i tylko w formie włóknisto-tłuszczowej wykazuje charakterystyczne zmiany tkankowe. Pobieranie materiału z cienkiej wolnej ściany prawej komory jest trudniejsze i grozi jej perforacją.

W skrawkach barwionych metodą Trichrom widoczna niewielka ilość tkanki łącznej włóknistej (wybarwiona na niebiesko), obfita tkanka tłuszczowa (niewybarwione kule tłuszczu) i skupiska kardiomiocytów (wybarwione na czerwono). Powiększenie mikroskopowe x 20



Ryc. 2. AKPK typu tłuszczowego. W skrawkach barwionych metodą Trichrom widoczna niewielka ilość tkanki łącznej włóknistej (wybarwiona na niebiesko), obfita tkanka tłuszczowa (niewybarwione kule tłuszczu) i skupiska kardiomiocytów (wybarwione na czerwono). Powiększenie mikroskopowe x 20

Fig. 2. *The tissue sample obtained from the ARVC fatty type. Trichrome staining presents scanty fibrosis (blue staining) and abundant adipose tissue (unstained droplets) within endocardial zones, with the remaining cluster of myocytes (red staining). Microscopical magnification x 20*



Ryc. 3. AKPK typu włóknisto-tłuszczowego. W skrawkach barwionych metodą Trichrom widoczna obfita tkanka łączna włóknista (wybarwiona na niebiesko), skupiska tkanki tłuszczowej (niewybarwione kule tłuszczu) i pasma kardiomiocytów (wybarwione na czerwono). Powiększenie mikroskopowe x 20

Fig. 3. *The tissue sample obtained from the ARVC fibro-fatty type. Trichrome staining presents mature intensive fibrosis (blue staining) and adipose tissue (unstained droplets) within endocardial zones, with the remaining cluster of myocytes (red staining). Microscopical magnification x 20*

W materiale biopsyjnym pacjentów z AKPK wielokrotnie stwierdza się mezotelialne warstwy osierdziowe i podnasionierdziowe struktury naczyniowo-nerwowe [16]. Ogniskowa dystrybucja zmian chorobowych w wolnej ścianie prawej komory i rozprzestrzenianie się procesu chorobowego od strefy podnasionierdziowej w kierunku wsierdzia dodatkowo utrudnia dotarcie biopptomem do zmienionych chorobowo obszarów mięśnia sercowego. Dlatego też zaleca się pobieranie przynajmniej 5 wycinków z wolnej ściany prawej komory, najlepiej z obszarów wykazujących zaburzenia kurczliwości. Ze względu na ryzyko perforacji ściany prawej komory i tamponady, zabieg powinien być przeprowadzany w zabezpieczeniu chirurgicznym.

W badaniu histologicznym nie istnieją cechy patognomiczne dla AKPK. Uszkodzenie i utrata kardiomiocytów, obecność tkanki tłuszczowej i włóknistej występują w wielu kardiomiopatiach [17]. Wartość diagnostyczna biopsji opiera się na pomiarach morfometrycznych. Za patognomiczną dla AKPK uważa się utratę ponad 55% kardiomiocytów, przy obecności tkanki włóknistej na obszarze ponad 40%, a tłuszczowej ponad 3% tkanki mięśnia sercowego w badanym obszarze nie mniejszym niż 2 mm² (ryc. 2. i 3.). Czułość i swoistość powyższych parametrów wynoszą odpowiednio 67% i 92% [18].

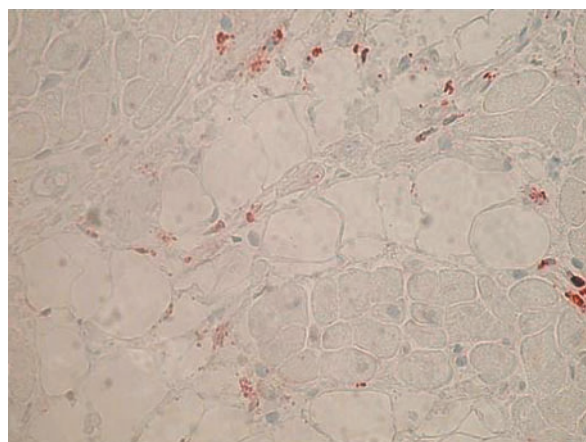
Tkanka tłuszczowa jest najmniej czułym objawem AKPK w badaniu histologicznym. Należy podkreślić, że stwierdzenie obecności tkanki tłuszczowej w otoczeniu prawidłowych kardiomiocytów i bez towarzyszącego zwłóknienia nie świadczy o chorobie, ale o sftuszczeniu mięśnia sercowego, które jest często obserwowane w starszym wieku, szczególnie u kobiet, u ludzi otyłych, z nadciśnieniem i chorobą wieńcową. Sftuszczenie dotyczy głównie warstw podnasionierdziowych prawej komory. W prawidłowych sercach również obserwuje się tkankę tłuszczową w obszarach podnasionierdziowych ściany przedniobocznej i w okolicy koniuszka prawej komory, ale zwykle jest ona wyraźnie oddzielona od warstwy mięśniowej [19, 20].

Znacznie większe znaczenie diagnostyczne, a także prognostyczne u pacjentów z AKPK ma obecność tkanki włóknistej. Jej ilość koreluje z obecnością późnych potencjałów, które są wyrazem niestabilności elektrycznej i rozległości uszkodzenia prawej komory [21]. Zwłóknienie towarzyszące uszkodzonym kardiomiocytom stwierdza się także w lewej komorze [22]. Uszkodzonym kardiomiocytom mogą towarzyszyć nacieki zapalne. W prawie 70% biopsji w typie włóknisto-tłuszczowym AKPK obok ognisk nekrozy kardiomiocytów stwierdza się obecność leukocytów CD45 i limfocytów T (CD3+), świadczących o toczącym się procesie zapalnym (ryc. 4.).

Biopsja mięśnia sercowego jest cennym źródłem wiedzy na temat patofizjologii AKPK. Od dawna trwa dyskusja, co jest przyczyną utraty kardiomiocytów i zwiększenia

ilości tkanki włóknistej i tłuszczowej w mięśniu prawej komory [23]. Na podstawie badań ultrastrukturalnych stwierdzono, że najbardziej prawdopodobnym mechanizmem odpowiedzialnym za ubytek komórek mięśniowych jest apoptoza, której miałyby sprzyjać uszkodzenie połączeń międzykomórkowych lub, jak w AKPK typu 2, przeładowanie komórki jonami wapnia (ryc. 5.) [24–26]. Nie można wykluczyć, że pierwotną przyczyną martwicy kardiomiocytów w sporadycznej formie choroby może być proces zapalny, wywołany przez wirusy kardiotropowe.

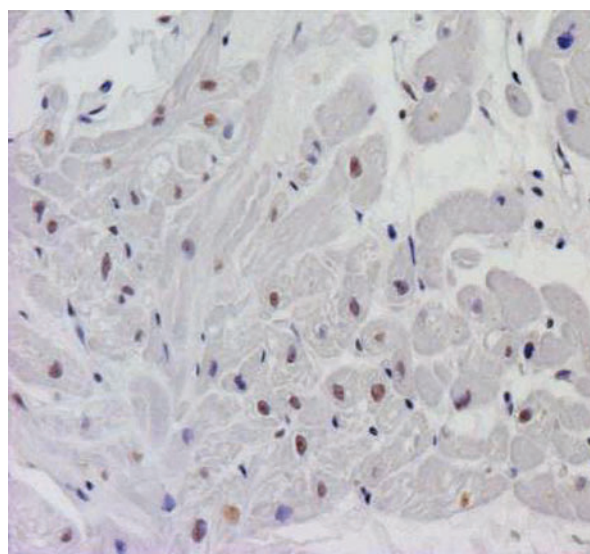
Teoria zapalna zakłada, że uszkodzone kardiomiocyty w wyniku procesu naprawczego zastępowane są tkanką włóknistą i tłuszczową [27]. Ten mechanizm jest prawdopodobnie odpowiedzialny za sporadyczną formę choroby, która częściej manifestuje się jako forma włóknisto-tłuszczowa [28]. W rodzinnej AKPK mogłaby istnieć predyspozycja do zapalenia mięśnia sercowego, które powodowałoby ujawnienie się lub postęp choroby. Infekcja wirusowa jako potencjalny czynnik etiologiczny procesu zapalnego prowadzącego do obrazu sporadycznej formy AKPK została wysunięta przez Grumbacha w 1998 r., który wykrył obecność wirusa Coxsackie B3 w miokardium 3 spośród 8 pacjentów z AKPK [29]. U 7 pacjentów (58%) spośród 12 opisanych przez Bowlesa wykryto obecność enterowirusów lub adenowirusów typu 5, należących do grupy C, wykrywanych w zapaleniu mięśnia sercowego u chorych z kardiomiopatią rozstrzeniową [30, 31]. W wielu pracach nie udało się jednak potwierdzić obecności wirusów w biopsjach mięśnia sercowego. Nie stwierdzono też związku między obecnością wirusów a typem histologicznych zmian w mięśniu sercowym. Nie wiadomo też, dlaczego infekcja wirusowa miałaby powodować uszkodzenie tylko lub przede wszystkim prawej komory [32]. Możliwe, że w niektórych przypadkach aktywacja mediatorów zapa-



Ryc. 4. Komórki nacieku zapalnego o fenotypie CD3+ (wybarwione na czerwono) w mięśniu sercowym chorego z AKPK. Powiększenie mikroskopowe x 40
Fig. 4. Infiltration of inflammatory cells with phenotype CD3+ in the EMB tissue obtained from ARVC. Microscopical magnification x 40

lenia jest przyczyną typowego dla AKPK uszkodzenia połączeń międzykomórkowych i wewnątrzkomórkowych systemów biorących udział w utrzymaniu homeostazy wapniowej, prowadząc do śmierci kardiomiocytów. Nie można jednak wykluczyć, że obecność wirusów w mięśniu prawej komory jest jedynie znacznikiem procesu chorobowego toczącego się w tkance, który powoduje zwiększoną podatność na zapalenie.

Teoria dystroficzna zakłada, że postępująca utrata kardiomiocytów jest wynikiem śmierci komórek, spowodowanej defektem ultrastrukturalnym lub metabolicznym. Obecnie wiemy, że w AKPK wiele kardiomiocytów charakteryzuje pogrubienie błony podstawnej, poszerzenie



Ryc. 5. Apoptoza w mięśniu sercowym chorego z AKPK. Apoptotyczne są kardiomiocyty, których jądra komórkowe są TUNEL pozytywne (wybarwione na brązowo). Powiększenie mikroskopowe x 40

Fig. 5. Apoptosis in the myocardial tissue obtained from ARVC. TUNEL positive myocytes with brown-stained nuclei are apoptotic while others remain normal. Microscopical magnification x 40



Ryc. 6. Cechy ultrastrukturalne wstawki z serca z AKPK. Na mikrografii widoczny jest długi desmosom (↓) oraz poszerzenie szczeliny w jego obszarze. Powiększenie mikroskopowe x 10 000

Fig. 6. Ultrastructural features of the intercalated disc in ARVC. Electron micrograph of the intercalated disc area with abnormal long desmosome (↓) and widening of the gap in this junction. Microscopical magnification x 10 000

kanalików T oraz zmiany strukturalne połączeń międzykomórkowych znajdujących się w obszarze wstawek [33]. Desmosomy, w których zakotwiczą się filamenty pośrednie cytoszkieletu komórkowego, tworzą serie długich lub bardzo krótkich połączeń (ryc. 6.). Połączenia typu *fascia adherens*, do których dochodzą filamenty aktynowe charakteryzuje nieregularna struktura blaszki cytoplazmatycznej i różnokierunkowy układ włókien aktynowych lub brak kontaktu ze białkami blaszki (ryc. 7.). Szczelina znajdująca się między błonami komórkowymi sąsiednich komórek na odcinkach połączeń międzykomórkowych typu desmosomów i *fascia adherens* w sercach z AKPK jest poszerzona. Połączenia metaboliczno-elektryczne, tzw. *nexus*, w AKPK występują rzadziej i są krótsze niż w sercach prawidłowych [33, 34]. Wydaje się, że nieprawidłowości dotyczące połączeń typu *nexus* są jedynie efektem kruchości połączeń mechanicznych kardiomiocytów.

Zwrócono również uwagę, że obok apoptozy jąder komórkowych występuje zjawisko ich wyrzucania z komórki [35]. I chociaż oba te procesy mogą tłumaczyć utratę znaczącej liczby kardiomiocytów w rozwoju AKPK, to nadal nie jest jasne pochodzenie komórek tłuszczowych. D'Amati i wsp. na podstawie badań immunohistochemicznych fenotypu komórek zasugerowali, że w przebiegu choroby dochodzi do transróżnicowania kardiomiocytów w adipocyty [36]. Bowiem badania wykazały, że niektóre komórki obciążone tłuszczem mają białka typowe dla kardiomiocytów i filamenty wimentynowe, obecne w adipocytach.

W badaniu mikroskopowo-elektronowym komórek z mięśnia sercowego chorych z AKPK w wielu kardiomiocytach widoczne jest nagromadzenie glikogenu. W tych samych komórkach występuje liza aparatu kurczliwego, poszerzenie przestrzeni okołojądrowej, polimorfizm mitochondriów i utrata kanalików-T, a jądro komórkowe ma silnie rozproszoną chromatynę. Cechy te odpowiadają cechom komórek odróżnianych, występujących np. w migotaniu przedsionków lub kardiomiopatii niedokrwiennej [37, 38]. Badanie immunohistochemiczne potwierdziło fenotyp płodowy niektórych kardiomiocytów w sercach z AKPK [39]. Można zatem przypuszczać, że odróżnianie kardiomiocytów jest cechą przystosowawczą, pozwalającą na bardziej oszczędny metabolizm. Nie wiadomo, jaki jest dalszy los tych komórek.

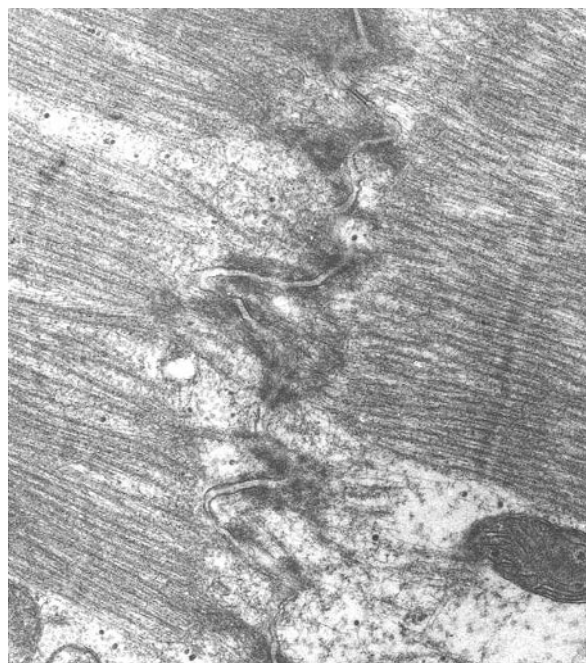
Biorąc pod uwagę większą rozciągliwość prawej komory niż lewej, nieprawidłowa struktura połączeń mechanicznych sąsiednich kardiomiocytów w obszarze wstawek może tłumaczyć selektywny proces chorobowy w tej części serca. Obszarami serca najbardziej rozciągany w prawej komorze są drogą odpływu prawej komory, koniuszek i obszar pod zastawką trójdzielną. Nie można również wykluczyć, że mechaniczny stres, na jaki

są narażone połączenia typu *fascia adherens* aktywuje kanały wapniowe wrażliwe na rozciąganie mięśnia [40]. Wiadomo również, że rozciągnięcie kardiomiocytów może modulować uwalnianie jonów wapniowych z siateczki sarkoplazmatycznej poprzez kanały utworzone przez receptor rianodynowy [41]. Zatem przeciążenie objętościowe prawej komory u chorych z mutacją receptora rianodynowego (ryc. 2.) lub z nieprawidłową strukturą połączeń mechanicznych może prowadzić do nagromadzenia jonów wapnia w cytoplazmie kardiomiocytów.

Chociaż opisane zmiany strukturalne kardiomiocytów pozwalają wytłumaczyć niektóre aspekty cytofizjologiczne AKPK, to nadal nie znajdują zastosowania w diagnostyce chorych. Poza opublikowanymi w 1994 r. kryteriami diagnostycznymi AKPK, nie ma zaleceń dotyczących algorytmu postępowania diagnostycznego w wypadku podejrzenia AKPK. W wielu ośrodkach nie wykonuje się rutynowo biopsji mięśnia sercowego u chorych z podejrzeniem AKPK, opierając rozpoznanie na badaniach obrazowych, jak echokardiografia i rezonans magnetyczny. Rzeczywiście, w przypadku typowych zaawansowanych zmian morfologicznych prawej komory z towarzyszącymi zaburzeniami rytmu rozpoznanie nie wymaga metod inwazyjnych. W przypadkach mniej zaawansowanych zmian w mięśniu prawej komory lub odwrotnie, gdy rozległe uszkodzenie dotyczy również lewej komory, dając obraz kardiomiopatii rozstrzeniowej, kluczowe znaczenie ma ocena struktury tkanki mięśnia sercowego. O ile dla oceny morfologii i funkcji prawej komory echokardiografia i rezonans magnetyczny są metodami wartościowymi, o tyle w ocenie zmian strukturalnych rezonans magnetyczny nie może być decydujący, gdyż nawet ujawniając obecność tkanki tłuszczowej i włóknistej nie stanowi dowodu na ich związek z uszkodzeniem kardiomiocytów [33, 34]. Dlatego też w przypadkach uzasadnionych klinicznie, mimo ryzyka powikłań, które w wyspecjalizowanych ośrodkach nie jest wysokie, nie powinno się odstępować od wykonywania biopsji endomiokardialnej. Poza wartością diagnostyczną nie da się przecenić wartości poznawczych nowoczesnych badań histologicznych i ultrastrukturalnych dla wyjaśnienia patofizjologii AKPK.

Piśmiennictwo

- Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G i wsp. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982; 65: 384-398.
- Corrado D, Basso C, Thiene G i wsp. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1512-1520.
- Fontaine G, Gallais Y, Fornes P i wsp. Arrhythmic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Anesthesiology* 2001; 95: 250-254.
- Corrado D, Thiene G, Nava A i wsp. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 1990; 89: 588-596.
- Shen WK, Edwards WD, Hammill SC i wsp. Sudden unexpected nontraumatic death in 44 young adults: a 30-year population-based study. *Am J Cardiol* 1995; 76: 148-152.



Ryc. 7. Cechy ultrastrukturalne wstawki z serca z AKPK. Na mikrofotografii widoczne są nieprawidłowa struktura strefy przylegania oraz brak jej połączenia z włóknami aktywnymi sarkomerów. Powiększenie mikroskopowe x 10 000

Fig. 7. Electron micrograph of the intercalated disc area with abnormal arrangement of cell adhesion fibrils at the fascia adherens and lack of their link to sarcomeric actin. Microscopical magnification x 10 000

- Corrado D, Basso C, Rizzoli G i wsp. Does sport activity enhance the risk of sudden cardiac death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1959-1963.
- Hulot JS, Jouven X, Empana J-P i wsp. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 1879-1884.
- Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Path* 2004; 13: 185-194.
- McKoy G, Protonotarios N, Crosby A i wsp. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000; 355: 2119-2124.
- Rampazzo A, Nava A, Malacrida S i wsp. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 200-206.
- Gerull B, Heuser A, Wichter T i wsp. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004; 36: 1162-1164.
- Beffagna G, Occhi G, Nava A i wsp. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 366-373.
- Tiso N, Stephan DA, Nava A i wsp. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* 2001; 10: 189-194.
- Thiene G, Nava A, Corrado D i wsp. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1998; 318: 129-133.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A i wsp. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 71: 215-218.
- Angelini A, Basso C, Nava A i wsp. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J* 1996; 132: 203-206.

17. Fowles RE, Mason JW. Role of cardiac biopsy in the diagnosis and management of cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1984; 27: 153-172.
18. Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An update. *Cardiovasc Pathol* 2001; 10: 109-111.
19. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? *Cardiovasc Pathol* 2005; 14: 37-41.
20. Kitzman DE, Scholz DG, Hagen PT i wsp. Age related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. A qualitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 137-146.
21. Turrini P, Angelini A, Thiene G i wsp. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1214-1219.
22. Pinamonti B, Sinagra G, Salvi A i wsp. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1992; 123: 711-724.
23. Basso C, Thiene G, Corrado D i wsp. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: dysplasia, dystrophy or myocarditis? *Circulation* 1996; 94: 983-991.
24. Kavantzis NG, Lazaris AC, Agapitos EV i wsp. Histological assessment of apoptotic cell death in cardiomyopathies. *Pathology* 2000; 32: 176-180.
25. Runge MS, Stouffer GA, Sheahan RG i wsp. Morphological patterns of death by myocytes in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Med Sci* 2000; 320: 310-319.
26. Nagata M, Hiroe M, Ishiyama S i wsp. Apoptotic cell death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a comparative study with idiopathic sustained ventricular tachycardia. *Jpn Heart J* 2000; 41: 733-741.
27. Thiene G, Corrado D, Nava A i wsp. Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? *Eur Heart J* 1991; 12 Suppl D: 22-25.
28. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A i wsp. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2305-2313.
29. Grumbach IM, Heim A, Vonhof S i wsp. Coxsackievirus genome in myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Cardiology* 1998; 89: 241-245.
30. Bowles NE, Ni J, Marcus F i wsp. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 892-895.
31. Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EG i wsp. Detection of Coxsackie-Bvirus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1986; 1: 1120-1123.
32. Calabrese F, Angelini A, Thiene G i wsp. No detection of enteroviral genome in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Pathol* 2000; 53: 382-387.
33. Basso C, Barbera MD, Valente M i wsp. Ultrastructural features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an endomyocardial biopsy study with special emphasis on intercalated discs. *Circulation* (in print).
34. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarius N i wsp. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Heart Rhythm* 2004; 1: 3-11.
35. Yamamoto S, Tsyplenkova VG, James TN. Morphological patterns of death by myocytes in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Med Sci* 2000; 320: 310-319.
36. D'Amati G, Di Gioia CRT, Giordano C i wsp. Myocyte transdifferentiation. A possible mechanism for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 287-290.
37. Rucker-Martin C, Pecker F, Godreau D i wsp. Dedifferentiation of atrial myocytes during atrial fibrillation; role of fibroblast proliferation in vitro. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 38-52.
38. Dispersyn GD, Mesotten L, Meuris B i wsp. Dissociation of cardiomyocyte apoptosis and dedifferentiation in infarct border zones. *Eur Heart J* 2002; 23: 849-857.
39. Czarnowska E, Wozniwicz B, Cukrowska B i wsp. Apoptosis and structural and metabolic dysfunction or injury of cardiomyocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Annals Diagn Paediatric Pathol* 2001; 5: 67-70.
40. Knoll R, Hoshijima M, Chien K. Cardiac mechanotransduction and implications for heart disease. *J Mol Med* 2003; 81: 750-756.
41. Petroff MG, Kim SH, Pepe S i wsp. Endogenous nitric oxide mechanisms mediate the stretch dependence of Ca²⁺ release in cardiomyocytes. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 867-873.
42. Bluemke DA, Krupinski EA, Ovitt T. MR Imaging of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: morphologic findings and interobserver reliability. *Cardiology* 2003; 99: 153-162.
43. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER i wsp. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 98-103.

Sprostowanie

W pracy pt. *Leczenie pozawałowej niewydolności lewej komory dowieńcowym podaniem autologicznych komórek szpiku kostnego – wstępne doświadczenia z oceną za pomocą obciążeniowego rezonansu magnetycznego*, która ukazała się w poprzednim numerze *Postępów w Kardiologii Interwencyjnej*, przez pomyłkę nie wymieniono Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Akademii Medycznej w Warszawie, jako jednostki współwykonującej badania rezonansu magnetycznego.

Autorzy przepraszają za pomyłkę.