

Η Νόσος της Νάξου: Ένα παράδειγμα ιδρυτικού φαινομένου κληρονομικών νοσημάτων

Τριανταφυλλιά Αρβανίτη, Αναστασία Πιτσιγαυδάκη, Γεώργιος Π. Πατρινός*

Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Εργαστήριο
Φαρμακογονιδιωματικής και Εξατομικευμένης Θεραπείας, Πάτρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πολλές κληρονομήσιμες ασθένειες, επιπολλάζονται σε απομονωμένους πληθυσμούς, όπως οι νησιωτικοί, μια κατάσταση που στην Πληθυσμιακή Γενετική αποκαλείται Ιδρυτικό Φαινόμενο. Μια τέτοια περίπτωση αποτελεί και η Νόσος της Νάξου, μια σπάνια υπολειπόμενη αυτοσωμική αρρυθμιογόνος καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας (ARVC). Η νόσος αυτή, κατά κύριο λόγο, χαρακτηρίζεται από παλαμοπελματιαία κερατοδερμία, κατσαρά μαλλιά και καρδιολογικά προβλήματα, όπως αρρυθμίες αλλά και καρδιακή ανεπάρκεια. Τα φαινοτυπικά αυτά χαρακτηριστικά εκδηλώνονται από τα πρώτα χρόνια της ζωής του ασθενούς, με εξαίρεση την καρδιομυοπάθεια, η οποία συνήθως εμφανίζεται κατά την εφηβεία. Ο αρχικός της εντοπισμός ήταν στο νησί της Νάξου όπου και επιπολλάζεται λόγω γεωγραφικού περιορισμού, αλλά πλέον έχει υπερβεί τον γεωγραφικό φραγμό. Μια παραλλαγή της νόσου, το σύνδρομο Carvajal, παρατηρήθηκε σε περιοχές της Ινδίας και του Εκουαδόρ με μερικώς διαφοροποιημένες κλινικές εκδηλώσεις.

Υπεύθυνες για την πρόκληση της νόσου είναι πλαισιοτροποποιητικές μεταλλάξεις πρόωρης λήξης σε δυο γονίδια που κωδικοποιούν την πλακοσφαιρίνη και την δεσμοπλακίνη, πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην διακυτταρική προσκόλληση, ενεχόμενες έτσι στην ακεραιότητα του ιστού στο δέρμα και την καρδιά. Οι μεταλλάξεις αυτές, καθώς οδηγούν σε πρόωρο τερματισμό της μετάφρασης λόγω σχηματισμού κωδικονίου λήξης, παράγουν μειωμένου μήκους πρωτεΐνη. Τα συμπτώματα της νόσου δεν είναι πάντα προειδοποιητικά. Ωστόσο, το επιβαρυσμένο οικογενειακό ιστορικό αποτελεί πιθανό σημάδι πρόγνωσης. Για τον προσδιορισμό της βαρύτητας της νόσου, ο ασθενής υπόκειται σε καρδιολογικές εξετάσεις, οι οποίες κυρίως περιλαμβάνουν ηλεκτροκαρδιογράφημα (ECG), υπερηχοκαρδιογράφημα (TTE) και καρδιακό μαγνητικό συντονισμό (CMR). Η θεραπεία έγκειται στην συμπτωματική ανακούφιση των ασθενών με φαρμακευτική αγωγή, ενώ σε προχωρημένο στάδιο της νόσου ακολουθείται επεμβατική αντιμετώπιση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑΡΧΕΙΑΣ: Απομονωμένος πληθυσμός, νόσος της Νάξου, κληρονομικότητα, αρρυθμιογόνος καρδιομυοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, Ιδρυτικό φαινόμενο, μετάλλαξη, πλακοσφαιρίνη, σύνδρομο Carvajal

* Αντεπιστέλλων Συγγραφέας

Γεώργιος Π. Πατρινός, Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστημιούπολη, Ρίο, 265 04, Πάτρα, Τηλέφωνο Επικοινωνίας: 2610-962339, Fax: 2610-969955, Email: gpatrinos@upatras.gr

Εισαγωγή

Η νόσος της Νάξου περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1985, από τον καρδιολόγο Νίκο Πρωτονοτάριο σε περιστατικά που εμφανίστηκαν σε ορεινά χωριά της Νάξου, στο Φιλώτι, την Απείρανθο, τον Κόρωνο και τη Μονή [4, 7-11, 16-18]. Πρόκειται για μία κληρονομική αυτοσωμική υπολειπόμενη μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας, η οποία κυρίως προσβάλλει τους νέους, προκαλώντας αιφνίδιο θάνατο σε ηλικίες κάτω των 30 ετών. Η ετήσια θνησιμότητα της νόσου εκτιμάται σε 2,3%-3% [6, 23]. Το γονίδιο που εμπλέκεται, κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη απαραίτητη για την διατήρηση της σύνδεσης μεταξύ των κυττάρων και υφίσταται μία πλαισιοτροποιοτική μετάλλαξη, υπεύθυνη για την εκδήλωση της νόσου. Συνήθως, οι γονείς των πασχόντων είναι φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου με φυσιολογικό φαινότυπο, με πιθανότητα συνεπώς να αποκτήσουν άρρωστο παιδί 25%.

Εξαιτίας της εμφάνισης της υπεύθυνης μετάλλαξης του γονιδίου στο νησί της Νάξου και επομένως σε μια σχετικά απομονωμένη κοινωνία, η μετάδοση του γονιδίου, αρχικά, περιορίστηκε γεωγραφικά σε αυτήν. Παρ' ό' αυτά, λόγω των μετακινήσεων και των ανθρωπίνων σχέσεων, το γονίδιο μετανάστευσε τόσο σε άλλα νησιά του Αιγαίου, όπως η Μήλος, όσο και σε περιοχές της Μεσογείου, όπως η Ιταλία και η Τουρκία, καθώς και το Ισραήλ και η Σαουδική Αραβία. Μία σπάνια περίπτωση ήταν εκείνη που εκδηλώθηκε η νόσος της Νάξου σε έναν νεαρό στο Μπαγκλαντές [2]. Μία παραλλαγή της νόσου (σύνδρομο Carvajal) με τον ίδιο δερματικό φαινότυπο, αλλά κυρίως την εμπλοκή της αριστερής κοιλίας, έχει περιγραφεί σε οικογένειες στην Ινδία και στο Εκουαδόρ [5].

Ωστόσο, τα περιστατικά που εντοπίστηκαν στον Ελλαδικό χώρο υπερίσχυαν αριθμητικά έναντι των υπολοίπων, με επίπτωση στο νησί της Νάξου σε αναλογία 1:1000 (Ιδρυτικό Φαινόμενο), λόγω της ενδογαμίας που παρατηρείται σε κλειστούς πληθυσμούς, όπως σε νησιά. Γενικά, οι απομονωμένοι πληθυσμοί παρέχουν τη δυνατότητα μελέτης σπάνιων φαινοτύπων [2, 20-22].

Καρδιακός και Δερματικός Φαινότυπος

Η αρρυθμιογόνος δυσπλασία/καρδιομυοπάθεια δεξιάς κοιλίας (ARVD/C, Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy), της οποίας σύνδρομο αποτελεί η νόσος της Νάξου, αφορά κατά κύριο λόγο την προοδευτική απόπτωση των καρδιακών μυοκυττάρων της δεξιάς κοιλίας, κυρίως στις υποεπικαρδιακές και μεσοθωρακικές στιβάδες, στις οποίες παρεμβάλλονται λιπώδης ιστός και ινώδες [5].

Πρόκειται για μία κληρονομική κατάσταση στην οποία η εμπλοκή των δύο κοιλοτήτων σε μεταγενέστερα στάδια,

συνεπάγει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο [3]. Η νόσος της Νάξου, χαρακτηρίζεται από την γέννηση με πυκνά κατσαρά μαλλιά και κατά την διάρκεια της νηπιακής ηλικίας ή της πρώιμης παιδικής ηλικίας, εμφανίζεται μη επιδερμολυτική παλαμοπελματιαία κερατοδερμία, μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από πάχυνση της κεράτινης στιβάδας της επιδερμίδας και προσβάλλει συχνότερα τα χέρια και τα πόδια. Αρκετά είναι και τα περιστατικά εκείνα που οι ασθενείς γεννιούνται με ατροφικά μέλη [3, 5, 6].

Η καρδιομυοπάθεια εκδηλώνεται κλινικά από την εφηβεία με 100% διείσδυση. Η συμπτωματική παρουσίαση εκδηλώνεται, συνήθως, με συγκοπή ή/και αποκλεισμό του αριστερού σκέλους του δεματίου His (LBBB, Left Bundle Branch Block), που διακόπτει τη μεταφορά ηλεκτρικού ρεύματος μέσω αυτού προς την αριστερή κοιλία, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της διέγερσης και της σύσπασής της από το ηλεκτρικό ρεύμα. Το ένα τρίτο των ασθενών εμφανίζει συμπτώματα πριν από το τριακοστό έτος ζωής, ενώ ο αιφνίδιος θάνατος μπορεί να είναι η μοναδική εκδήλωση της νόσου. Σε ορισμένα περιστατικά μερικές κλινικές εκδηλώσεις μιας πρώιμης καρδιακής νόσου μπορούν να ανιχνευθούν κατά την παιδική ηλικία. Όλοι οι ασθενείς παρουσιάζουν ανωμαλίες επαναπόλωσης ή και εκπόλωσης σε ηλεκτροκαρδιογράφημα σε φάση ανάπαυσης και δομικές/λειτουργικές ανωμαλίες της δεξιάς κοιλίας σε υπερηχοκαρδιογράφημα.

Μια περίπτωση Νόσου της Νάξου, εκτός του συνήθους γεωγραφικού τόπου της, εντοπίστηκε σε έναν ασθενή στο Μπαγκλαντές. Ένα ανήλικο αγόρι παρουσίασε συμπτώματα έντονου αισθήματος παλμών, υποτροπιάζουσας δύσπνοιας και πρήξιμο του σώματος. Η κλινική του εικόνα προσομοίαζε αυτήν της νόσου της Νάξου, όσον αφορά την κερατοδερμία και το τριχωτό της κεφαλής. Επιπροσθέτως, εμφάνισε υψηλή φλεβική πίεση, ανωμαλίες των τρικυκλικών βαλβίδων κατά την διάρκεια της συστολής και ηπατομεγαλία. Παρά την συμπτωματική θεραπεία που του χορηγήθηκε, ο ασθενής κατέληξε αιφνίδια [2, 20-22].

Περισσότερο από το 50% των ασθενών με νόσο Νάξου, αναπτύσσουν προοδευτική καρδιακή νόσο που εμπλέκει την δεξιά ή αμφότερες τις κοιλίες [3, 5, 6]. Μια παραλλαγή της νόσου είναι αυτή του συνδρόμου Carvajal, όπου συμμετέχει κυρίως η αριστερή κοιλία. Στο σύνδρομο αυτό, οι καρδιακές παθήσεις εμφανίζονται νωρίτερα, κατά την διάρκεια της παιδικής ηλικίας ως καρδιομυοπάθεια, με αποτέλεσμα οι περισσότεροι από αυτούς να εμφανίζουν θνησιμότητα κατά την εφηβεία. Η καρδιολογική εξέταση ενός μεμονωμένου περιστατικού, έδειξε ανευρύσματα και σημειώθηκε εκτεταμένη απώλεια μυοκαρδιοκυττάρων, καθώς και ινώδης αντικατάσταση, παθολογία παρεμφερής της ARVC/D, με τη διαφορά ότι δεν υφίσταται παρεμβολή

λιπώδους ιστού [1, 5, 19, 21]. Μια διαφοροποιημένη φαινοτυπικά περίπτωση συνδρόμου Carvajal, λόγω διαφορετικής μετάλλαξης στο γονίδιο της δεσμοπλακίνης (DSP), είναι εκείνη που παρουσιάστηκε σε ασθενή με αλωπεκία του τριχωτού της κεφαλής, των φρυδιών και των βλεφαρίδων, έναντι των κλασικών πυκνών κατσαρών μαλλιών. Τα συμπτώματα της παλαμποελεμιαίας κερατοδερμίας και της καρδιομυοπάθειας παρέμειναν κοινά [1, 5, 19, 21]. Υπάρχουν γενετικές, ιστολογικές και κλινικές ομοιότητες μεταξύ των ασθενών με ιδιοπαθή καρδιομυοπάθεια και ARVC [1, 5, 19, 21].

Παθογένεια και γενετική βάση

Η φυσιολογική λειτουργία των διακυτταρικών συνδέσμων είναι υψίστης σημασίας σε ιστούς που παρουσιάζουν σταθερό μηχανικό στρες όπως το μυοκάρδιο, αλλά και το δέρμα- ιδίως στις παλάμες και στα πέλματα. Οι συνδέσεις αυτές είναι απαραίτητες, τόσο για την ακεραιότητα των ιστών όσο και για τον σχηματισμό μηχανικών συμπλεγμάτων και σηματοδοτικών οδύσεων. Η ύπαρξη δύο ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, της πλακοσφαιρίνης και της δεσμοπλακίνης, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απρόσκοπτη λειτουργία των καρδιομυοκυττάρων. Συγκεκριμένα, η πλακοσφαιρίνη συνδέει το κυτταροσκελετό της ακτίνης με υποδοχείς καντερίνης, που συμβάλουν στην κυτταρική προσκόλληση, ενώ στα δεσμοσώματα συνδέει την δεσμοπλακίνη με τις δεσμοσωματικές καντερίνες. Συμβάλλει επίσης, σε μηχανισμούς απόπτωσης αλλά και πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των θηλακικών τριχών. Αλλοιώσεις στις θέσεις σύνδεσης της πλακοσφαιρίνης ή της δεσμοπλακίνης, λόγω γονιδιακών μεταλλάξεων, αποσταθεροποιούν το συνεχές της διακυτταρικής προσκόλλησης και διαταράσσουν την ακεραιότητα του ιστού στο δέρμα και την καρδιά, ιδιαίτερα κάτω από συνθήκες έντονης μηχανικής καταπόνησης. Σημαντική είναι, λοιπόν, η διασαφήνιση των μεταλλάξεων που δύναται να ενσκήψουν στα εξώνια που κωδικογραφούν αυτές τις πρωτεΐνες, καθώς συνδέονται άμεσα με την εμφάνιση νόσων ARVC [3, 5].

Η αρρυθμιογενής δεξιά κοιλιακή καρδιομυοπάθεια (ARVC) αποτελεί μια καρδιομυική διαταραχή, η οποία σε ποσοστό 30% είναι οικογενής νόσος που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Οι αυτοσωμικές επικρατείς μορφές της εντοπίστηκαν στους χρωμοσωματικούς τόπους 14q23, 1q42, 14q12, 2q32 και 3p23 [3]. Ωστόσο, έπειτα από έρευνα που διεξήχθη από τον Πρωτονοτάριο στον πληθυσμό της Νάξου, ανακαλύφθηκε ένα σύνδρομο ARVC, η νόσος Νάξου, με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομηση [3, 5]. Παρατηρήθηκε ότι όσοι ήταν ομόζυγοι για το υπολειπόμενο αλληλόμορφο έπασχαν από τη νόσο, ενώ οι ετερόζυγοι ήταν φορείς και εμφάνιζαν λίγα από τα

φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου. Το γενετικό αίτιο της συγκεκριμένης νόσου χαρτογραφήθηκε στον χρωμοσωμικό τόπο 17q21 [3, 4] και από γενετική ανάλυση βρέθηκε ότι προκαλείται από τη μετάλλαξη Pk2157del2, στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πλακοσφαιρίνη. Το γονίδιο αυτό εντοπίζεται στον κυτταρογενετικό τόπο εύρους 0,7 cM (centiMorgan) μεταξύ των γενετικών δεικτών D17S800 και D17S1789. Αυτός ο τόπος, πέρα από το γονίδιο της πλακοσφαιρίνης, περιέχει γονίδια και για άλλες πρωτεΐνες, όπως για μια πρωτεΐνη τύπου Armadillo και την δεσμοπλακίνη, που συμμετέχει στη διακυτταρική συγκόλληση και σε μονοπάτια σηματοδότησης [3, 4, 7-11, 16-18].

Στο γονιδίωμα ασθενών που πάσχουν από τη νόσο Νάξου, τόσο στην Νάξο όσο και στους άλλους απομονωμένους πληθυσμούς που εντοπίστηκε η ασθένεια, ταυτοποιήθηκε μια απαλοιφή 2 βάσεων (TG) στο 3' άκρο του γονιδίου της πλακοσφαιρίνης. Η μετάλλαξη αυτή βρέθηκε σε όλους τους πληθυσμούς [3, 4].

Τα απαλειφθέντα νουκλεοτίδια εντοπίστηκαν στις θέσεις 2157 και 2158 (Pk2157del2), προκαλώντας μετατόπιση πλαισίου ανάγνωσης και πρόωρο τερματισμό της μετάφρασης, λόγω σχηματισμού κωδικονίου λήξης. Αυτή η μετατόπιση πλαισίου έχει ως αποτέλεσμα να περικοπεί η C-τερματική περιοχή της κατά 56 αμινοξικά κατάλοιπα. Μετά από στύπωμα κατά Western, η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη βρέθηκε να έχει μοριακό βάρος 75 kDa, ενώ η φυσιολογική πλακοσφαιρίνη έχει 82 kDa, γεγονός που αποδεικνύει την πρόωμη διακοπή της σύνθεσής της [3, 4, 7-11, 16-18].

Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι το φυσιολογικό αλληλόμορφο, μήκους 256 νουκλεοτιδίων, πέπτεται από την περιοριστική ενδονουκλεάση BstOI σε δύο θραύσματα, μήκους 163 και 93 ζευγών βάσεων, ενώ το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο, το οποίο αποτελείται από 254 ζεύγη βάσεων, παραμένει άπεπτο, καθώς η μετάλλαξη διαγραφής που πραγματοποιείται έχει ως αποτέλεσμα την απαλοιφή της αντίστοιχης θέσης περιορισμού [3]. Η διαπίστωση αυτή χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές μελέτες για τον έλεγχο πιθανής εμπλοκής του μεταλλαγμένου γονιδίου Pk2157del2 και σε άλλες παθήσεις ARVC. Πραγματοποιήθηκε PCR σε δείγματα αίματος ασθενών με ARVC και με τη χρήση BstOI διαπιστώθηκε η παρουσία ή απουσία της προαναφερθείσας μετάλλαξης, στα προϊόντα ενίσχυσης. Βάσει αυτών των μελετών, διαπιστώθηκε ότι η παραλλαγή Pk2157del2 δεν εμφανίζεται στο γονιδίωμα των ασθενών με άλλα σύνδρομα ARVC, και ευθύνεται για την εκδήλωση μόνο ενός συγκεκριμένου συνδρόμου ARVC, της Νόσου της Νάξου [3].

Δεδομένου ότι ο γενετικός τόπος που εμπλέκεται στην υπό μελέτη νόσο εμπεριέχει και άλλα γονίδια που κωδικο-

ποιούν διαφορετικές πρωτεΐνες, η νόσος εμφανίζει μια παραλλαγή όπως προαναφέρθηκε, το σύνδρομο Carvajal. Το σύνδρομο αυτό προκαλείται από ομόζυγες ή συζευγμένες ετεροζυγωτικές μεταλλάξεις στο γονίδιο της δεσμοπλακίνης που συχνά εμφανίζονται στα εξώνια 23 και 24. Αποτελεί και αυτό μια αυτοσωμική υπολειπόμενη καρδιαγγειακή νόσο, που εντοπίζεται στον κυτταρογενετικό τόπο 6q24. Η αιτιολογική μετάλλαξη απαλοιφής, Dsp7901del1, προκαλεί τον σχηματισμό ενός κωδικονίου λήξης και τον πρώιμο τερματισμό της σύνθεσης της αντίστοιχης πρωτεΐνης. Μια άλλη υπολειπόμενη μετάλλαξη αντικατάστασης, η DspG2375R, στο ίδιο γονίδιο οδηγεί σε υποκατάσταση της Γλυκίνης -Gly από Αργινίνη -Arg (Gly2375Arg) στο Καρβοξυτερματικό άκρο της παραχθείσας πρωτεΐνης [5]. Από γενετικές αναλύσεις που διεξήχθησαν, εντοπίστηκαν ακόμη 2 πιθανές μεταλλάξεις στο εξώνιο 24 του γονιδίου της δεσμοπλακίνης, η μεταστροφή c.7123G>C και η μετάπτωση c.6986T>C. Η πρώτη οδηγεί στην αμινοξική υποκατάσταση Gly από Arg (Gly2375Arg) και η δεύτερη έχει ως αποτέλεσμα την υποκατάσταση της Λευκίνης-Leu από την Προλίνη-Pro (Leu2329Pro) [1, 5, 12, 14]. Ένα άλλο είδος μεταλλάξεων οι οποίες σε συζευγμένη ετεροζυγωτία προκαλούν το σύνδρομο Carvajal, με κάποιες διαφοροποιήσεις στα κλασικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά αυτού του συνδρόμου, καταγράφηκαν στο εξώνιο 23 του γονιδίου της δεσμοπλακίνης. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι οι μεταστροφές c.3564T>A και c.4395T>A. Στις περισσότερες περιπτώσεις του συνδρόμου Carvajal, παρατηρήθηκε ότι η μητέρα φέρει τη μια μετάλλαξη ενώ ο πατέρας την άλλη [1, 5, 19, 21].

Παράγοντες πρόγνωσης

Οι κυριότεροι παράγοντες δυσμενούς πρόγνωσης της νόσου είναι το νεαρό της ηλικίας εμφάνισης, το οικογενειακό ιστορικό με κακοήθη καρδιολογικά κρούσματα, η αναστροφή κύματος T πέραν της προκάρδιας απαγωγής V1, η αυξημένη διάρκεια του συμπλέγματος QRS (αντιπροσωπεύει την εκπόλωση του κοιλιακού μυοκαρδίου) στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, η εμπλοκή της δεξιάς και αριστερής κοιλίας, αλλά και φαινόμενα συγκοπής ή και καρδιακής ανακοπής. Πολλές φορές η διάγνωση της νόσου πραγματοποιείται έπειτα από αιφνίδιο θάνατο, ο οποίος αποτελεί και την μοναδική εκδήλωσή της [2, 20-22].

Διάγνωση και Θεραπεία

Σε περίπτωση υποψίας για αρρυθμογενή δεξιά κοιλιακή καρδιομυοπάθεια (ARVC) γενικά, όπως και για την νόσο της Νάξου ειδικότερα, ο μη επεμβατικός καρδιολογικός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερές κλινικό ιστορικό του ασθενούς, γενετική ανάλυση και μια σειρά

εξετάσεων: ανάλυση ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ECG, Electrocardiogram), διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα (TTE, TransThoracic Echocardiogram), με λεπτομερή αξιολόγηση της δεξιάς κοιλίας, καρδιαγγειακή μαγνητική τομογραφία (CMR, Cardiovascular Magnetic Resonance imaging), τεστ κοπώσεως για τον εντοπισμό τυχόν αρρυθμιών, αλλά και παρακολούθηση των παλμών της καρδιάς μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος Holter. Σε ενδεχόμενο καρδιακής ανωμαλίας, το ηλεκτροκαρδιογράφημα δείχνει την αντιστροφή του κύματος T σε V1 έως V3, διάρκεια QRS>110 ms σε V1 έως V3 και κύματα E. Επίσης, στους πάσχοντες συνήθως παρατηρείται σχηματισμός ανευρίσματος και υποκινησίας, κυρίως στην επίμαχη περιοχή, στην οδό εκροής και στην κορυφή της δεξιάς κοιλίας. Από την εξέταση λαμβάνονται δεδομένα για την καρδιακή μορφολογία, την λειτουργία και το είδος του ιστού. Λιπώδης ιστός που δύναται να εμφανιστεί στα μυοκαρδιακά κύτταρα παρουσιάζεται ως περιοχή υψηλής έντασης σήματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπου η διάγνωση καθίσταται δυσχερής, ενδείκνυνται η υπερηχοκαρδιογραφία, η αγγειογραφία της δεξιάς κοιλίας, η ενδομυοκαρδιακή βιοψία και οι γενετικές εξετάσεις. Εξίσου σημαντική είναι η διαφορική διάγνωση της νόσου, η οποία πραγματοποιείται με ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις [2, 4, 7-11, 16-18].

Έπειτα από εμπεριστατωμένη διάγνωση του ασθενούς με την νόσο της Νάξου, πρωταρχικό μέλημα της θεραπείας είναι η αποφυγή του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Για τον σκοπό αυτό, ο ασθενής θα πρέπει να απέχει από οποιαδήποτε έντονη αθλητική δραστηριότητα και για την συμπτωματική ανακούφιση συνιστάται συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή. Αυτή περιλαμβάνει β-αναστολείς, όπως η σοτανολόλη και αντιαρρυθμικά όπως η αμιωδαρόνη. Για την καρδιακή ανεπάρκεια, χορηγούνται αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, αναστολείς των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης, β-αναστολείς και διουρητικά. Σε δευτερογενή πρόληψη ενδοκοιλιακού θρόμβου ή θρομβοεμβολής, ενδείκνυνται τα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά [1, 5, 6, 19, 21, 23].

Η εμφύτευση ενός καρδιομετατροπέα-απινιδωτή (AICD, Automated Implantable Cardioverter Defibrillator) εφαρμόζεται σε περιστατικά που εμφανίζουν συμπτώματα και εξέλιξη της νόσου κυρίως πριν από την ηλικία των 35 ετών και αποτρέπει τον ξαφνικό θάνατο από αρρυθμίες. Το AICD χρησιμοποιείται σε ασθενείς που εμφάνισαν περισσότερα του ενός επεισόδια αιμοδυναμικής αστάθειας, παρατεταμένης κοιλιακής ταχυκαρδίας ή μαρμαρυγής ή σοβαρής συστολικής δυσλειτουργίας [1, 19, 21]. Η μέθοδος Radiofrequency Ablation (RFA) συνιστάται σε συνεχή κοιλιακή ταχυκαρδία ή όταν αυτή απαιτεί συχνή εφαρμογή του AICD [2]. Σε προχωρημένο στάδιο της νόσου,

όπου οποιαδήποτε άλλη θεραπεία καθίσταται ανώφελη, η μεταμόσχευση καρδιάς αποτελεί την μόνη λύση. Η μεταμόσχευση αυτή συνήθως απαιτεί την συμμετοχή συγγενών πρώτου βαθμού του ασθενούς, κατόπιν ηλεκτροκαρδιογραφηματοκί ελέγχου και καρδιακής μαγνητικής τομογραφίας [2, 20-22]. Συνεπώς, με τα έως τώρα ιατρικά δεδομένα, τα φαρμακολογικά σχήματα και οι εφαρμογές των ποικίλων μεθόδων αποσκοπούν στην πρόληψη του επικείμενου θανάτου και όχι στην πλήρη εκρίζωση της νόσου.

Συζήτηση και προοπτικές

Παρά την μακροχρόνια μελέτη της παθογένειας της νόσου της Νάξου, το αίτιο της προτιμησιακής εμπλοκής της δεξιάς κοιλίας παραμένει μέχρι και σήμερα ασαφές [3, 5]. Σύμφωνα με ευρήματα, πιθανώς ένας από τους λόγους αυτής της προτίμησης είναι η καταπόνηση της δεξιάς κοιλίας ήδη από την εμβρυϊκή ηλικία του ασθενούς [6]. Εξίσου σημαντικό είναι και το γεγονός ότι η πλακοσφαιρίνη, η οποία διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην παθογένεια της νόσου, εμπλέκεται σε μεγαλύτερο ποσοστό στην διασφάλιση της δομικής ακεραιότητας της δεξιάς κοιλίας, από ότι της αριστερής. Ταυτόχρονα, οι διαφορές στην δομή αλλά και στην λειτουργία των δύο κοιλιών αιτιολογούν την αυξημένη ικανότητα αντιστάθμισης της ατελούς λειτουργίας των δεσμοσωμάτων στην αριστερή κοιλία. Έτσι, η αριστερή κοιλία επιδεικνύει καλύτερη προστασία από τις πιθανές αλλαγές των πρωτεϊνικών αλληλουχιών, καθιστώντας την δεξιά περισσότερο ευάλωτη σε αυτές [3].

Η χαρακτηριστική για τη νόσο υποκατάσταση των μυοκαρδιοκυττάρων από ινώδες και λιπώδη ιστό, αλλά και η μειωμένη ικανότητα αναγέννησης των μυοκαρδιοκυττάρων, αποτελούν την ανατομική βάση για την προοδευτική καρδιακή ανεπάρκεια, την αρρυθμία και τον αιφνίδιο θάνατο [5, 6, 23]. Όσον αφορά στην χαρακτηριστική μορφολογία του τριχωτού της κεφαλής των ασθενών, η εναπόθεση της πλακοσφαιρίνης στα τριχοθυλάκια, σε συνδυασμό με μελέτες της λειτουργίας άλλων δεσμοσωματικών πρωτεϊνών, υποδεικνύουν ότι αλλοιώσεις στην δομή της πλακοσφαιρίνης θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην υπο-

βάθμιση των δεσμοσωματικών ενώσεων στα κύτταρα της τρίχας [5]. Ακόμη, ο πρωταρχικός ρόλος της πλακοσφαιρίνης στην διατήρηση της κυτταρικής συνοχής του δέρματος διαταράσσεται και έτσι τα κύτταρα αποκολλώνται, κυρίως στις περιοχές που εκτίθενται σε συνεχή μηχανική καταπόνηση, όπως είναι οι παλάμες, οι εσωτερικές πλευρές των δακτύλων και τα πέλματα των ποδιών. Συνεπώς, αυτή η διαταραχή της κυτταρικής συνοχής του δέρματος, προκαλεί τον κλασικό δερματικό φαινότυπο των ασθενών με νόσο της Νάξου [5]. Το γεγονός ότι η Νάξος περιλαμβάνει - ή μάλλον περιελάμβανε - έναν απομονωμένο πληθυσμό, στον οποίο οι πιθανότητες ενδογαμίας είναι αυξημένες, επιτείνει την συχνότητα με την οποία κληρονομείται η νόσος εντός του πληθυσμού. Παρόμοια φαινόμενα έχουν καταγραφεί και σε άλλους απομονωμένους ή κλειστούς πληθυσμούς, καθώς η υπολειπόμενη κληρονομικότητα τέτοιων γενετικών νοσημάτων καθιστά την σταθεροποίησή τους στην τοπική γενετική δεξαμενή ευκολότερη και επομένως την εμφάνιση της όποιας νόσου συχνότερη.

Συμπεράσματα

Η νόσος της Νάξου, αν και σπάνια, δύναται να επηρεάσει και άλλους πληθυσμούς πέραν των γνωστών [1, 2, 5, 19, 21]. Οι ειδικοί θα πρέπει να διαθέτουν τα κατάλληλα μέσα και να βρίσκονται σε πλήρη εγρήγορση για την εμπειριστωμένη διάγνωση αυτής της σπάνιας ασθένειας καθώς και να είναι σε θέση να διαμορφώνουν κατάλληλη θεραπεία για την μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας των προσβεβλημένων. Αδιαμφισβήτητα, απουσία έγκαιρης διάγνωσης της νόσου, η πορεία του ασθενούς είναι δυσμενώς προδιαγεγραμμένη. Δεδομένου ότι σκοπός είναι η πρόληψη του θανάτου, οι πάσχοντες θα πρέπει να υποβάλλονται περιοδικά σε καρδιολογική εξέταση και να αποφεύγουν την έκθεση της καρδιάς σε υψηλές καταπονήσεις μηχανικού ή άλλου αιτίου. Σε μια προσπάθεια ελέγχου της νόσου της Νάξου, που αποσκοπεί στην αναγνώριση των φορέων της μετάλλαξης της πλακοσφαιρίνης, έχει ξεκινήσει εντατικός γενετικός έλεγχος των ευπαθών πληθυσμών προς ελαχιστοποίηση των δυσάρεστων καταλήξεων του φαινομένου, καθώς η πλήρης εξάλειψή τους φαίνεται να μετατίθεται για το απώτερο μέλλον [2, 20-22]. ●

ABSTRACT

Naxos Disease: An example of founder effect for genetic disorders

Triantaffylia Arvaniti, Anastasia Pitsigavdaki, George P. Patrinos

University of Patras School of Health Sciences, Department of Pharmacy, Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy, Patras, Greece

Many hereditary diseases are observed in relatively high frequencies within isolated populations, such as islanders, a phenomenon of Population Genetics called “Founder’s Effect”. One such case is Naxos’ Disease, a rare residual autosomal arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC). This disease is mainly characterized by palmoplantar keratotomy, hair fatigue and cardiac problems such as arrhythmias and heart failure. The symptoms set in from the early years of the patient’s life, with the exception of cardiomyopathy, which usually occurs during adolescence. Initially observed at Naxos island, Greece, where the percentage is higher due to geographical limitation, the disease has hitherto spread. A variant

of the disease, the Carvajal syndrome, was observed in areas of India and Ecuador with slightly different clinical manifestations. Frameshift mutations in two genes, which encode plagoglobin and desmoplakin, proteins involved in cell-cell adhesion, and thus affecting the tissue integrity in the skin and the heart, are responsible for the disease. These mutations lead to premature termination of translation and to truncated proteins. To assess clinical severity, the patient undergoes cardiac examinations, which include mainly ECG, TSC and CMR. The treatment consists of symptomatic relief of patients by administering special medication, while at advanced stage of the disease, invasive procedures are opted for.

KEY WORDS: Isolated population, Founder’s effect, Naxos Disease, heredity, right ventricular arrhythmogenic cardiomyopathy, plagoglobin, Carvajal syndrome

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Erolu E., Akalin F., Cevik B.S., Yuselten D., Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, cutaneous manifestations and desmoplakin mutation: Carvajal syndrome, Japan Pediatric Society, 2018; 60(10):987-989.
2. AKM Monwarul Islam, Rahman T., Chowdhury A.H., Cardiocutaneous syndrome (Naxos disease) in a Bangladeshi boy, Cardiovascular Diagnosis and Therapy, 2016; 6(5):462-465.
3. McKoy G., Protonotarios N., Crosby A., Tsatsopoulou A., et al, Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease), The Lancet, 2000; 355(9221):2119-24.
4. Li G., Saguner A., Fontaine G., Naxos disease: from the origin to today, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2018; 13(1):3-7.
5. Protonotarios N., Tsatsopoulou A., Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorder that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, Cardiovascular Pathology, 2004; 13(4):185-94.
6. Protonotarios N., Tsatsopoulou A., Naxos disease: Cardiocutaneous syndrome due to cell adhesion defect, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2006; 1(1):4.
7. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogen-

- ic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*, 2010; 121(7):1533–41.
8. Mast TP, James CA, Calkins H, Teske AJ, Tichnell C, Murray B, et al. Evaluation of structural progression in Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. *JAMA Cardiol.*, 2017; 2(3):293–302.
 9. 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. Pathol.*, 2004; 13(4):185–94.
 10. Marino TC, Maranda B, Leblanc J, Pratte A, Barabas M, Dupere A, et al. Novel founder mutation in French-Canadian families with Naxos disease. *Clin Genet.*, 2017; 92(4):451–3.
 11. Dutta A, Ghosh SK, Majumder B, Majumdar R. Generalized woolly hair with diventricular arrhythmogenic cardiomyopathy: a rare variant of Naxos disease. *Dermatol Online J*, 2016; 22(9):2-3.
 12. Lopez-Ayala JM, Pastor-Quirante F, Gonzalez-Carrillo J, Lopez-Cuenca D, Sanchez-Munoz JJ, Oliva-Sandoval MJ, et al. Genetics of myocarditis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm.*, 2015; 12(4):766–73.
 13. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Fontaine G. Naxos disease: keratoderma, scalp modifications, and cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44(2):309–11.
 14. Li J, Swope D, Raess N, Cheng L, Muller EJ, Radice GL. Cardiac tissue-restricted deletion of plakoglobin results in progressive cardiomyopathy and activation of β -catenin signaling. *Mol Cell Biol.*, 2011; 31(6):1134-1144.
 15. Leone O, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Berry G, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol.* 2012; 21(4):245–74.
 16. Noain JA, et al. Living after sudden death: A case report of Naxos disease. *Indian J Crit Care Med.* 2012; 16(4):207-209.
 17. Kim C, Wong J, Wen J, Wang S, Wang C, Spiering S, et al. Studying arrhythmogenic right ventricular dysplasia with patient-specific iPSCs. *Nature*, 2013; 494(7435):105–10.
 18. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012; 166(3): 36–45.
 19. Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Circulation*, 2015; 132(5): 441-53.
 20. Baykan A, Olgar Ş, Argun M, et al. Different clinical presentations of Naxos disease and Carvajal syndrome: Case series from a single tertiary center and review of the literature. *Anatol J Cardiol* 2015; 15(5):404-8.
 21. Smith W; Members of CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Lung Circ* 2011; 20(12):757-60.
 22. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Spiliopoulou C, Anastasakis A, Squarcioni CP, McKenna WJ, Thiene G, Basso C, Brousse N, Fontaine G, Saffitz JE: Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Heart Rhythm*, 2004; 1(1):3-11.