

Actualización en miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho: genética, diagnóstico, manifestaciones clínicas y estratificación de riesgo

María T. Tomé Esteban^a, José M. García-Pinilla^b y William J. McKenna^a

^aCardiology in the Young. Department of Cardiology. The Heart Hospital. Londres. Reino Unido.

^bServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

La miocardiopatía o displasia arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) es una enfermedad del músculo cardíaco de origen genético cuyo diagnóstico supone a menudo un reto para el clínico. Es, además, una de las causas más comunes de muerte súbita (MS) en los adultos jóvenes. La descripción clásica suele referirse al estadio final de la enfermedad, en el que el miocardio, fundamentalmente el del ventrículo derecho, ha sido sustituido por tejido fibroadiposo. Por eso, las fases iniciales de la enfermedad, no tan floridas en semiología, suelen pasar inadvertidas. Desafortunadamente, el riesgo de desenlace fatal no es menor.

Se están investigando las bases genéticas de la enfermedad. Las mutaciones causales de enfermedad halladas en genes importantes de las uniones intercelulares (desmoplaquina [DSP] y placoglobina [JUP]) proporcionan la base para mejorar el diagnóstico y mejor comprensión de la patogénesis. Los modelos en animales apoyan esta teoría patogénica, la de la muerte celular en respuesta a alteraciones en la integridad de los desmosomas y la progresiva sustitución del miocardio por tejido fibroadiposo, el sustrato ideal para las arritmias ventriculares. En la actualidad existen registros internacionales debido a la creciente complejidad y a las numerosas aportaciones acerca de las variaciones fenotípicas de la MAVD, a veces incluso dentro de la misma familia. La presente revisión trata de actualizar los conceptos en MAVD, fundamentalmente desde el punto de vista de la genética, el diagnóstico, las nuevas técnicas diagnósticas y el pronóstico.

Palabras clave: *Miocardiopatía. Arritmia. Muerte súbita. Ventrículo derecho.*

Update in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Genetic, Clinical Presentation and Risk Stratification

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC), or dysplasia, is a genetic heart muscle disease whose diagnosis is often a challenge for the clinician. It is one of the commonest causes of sudden cardiac death in the young. The classic description of the disease describes the end stage of a process where the myocardium, mainly of the right ventricle, has been substituted by fibrofatty tissue. Thus the early stages of the disease with subtle symptomatology are often missed. Unfortunately the risk of a fatal outcome is no less severe.

The genetic basis is under investigations. Disease causing mutations in important cell adhesion genes (plakoglobin, desmoplakin) provide the basis for improved diagnosis and understanding of the pathogenesis. Animal models support the pathogenic theory that alterations on the integrity of the adhesion junction is followed by a cellular death and progressive fibrofatty replacement, the substrate for ventricular arrhythmias. Due the growing complexity and numerous phenotypic variations reported, sometimes in the same family, international registries have been created. The present review aims to summarise the current concepts on ARVC emphasising the genetic studies, the diagnosis, new diagnostic techniques and prognosis.

Key words: *Cardiomyopathy. Arrhythmia. Sudden death. Right ventricle.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Financiación: José M. García-Pinilla disfrutó de la beca SEC para estancias cortas en el extranjero 2002. María T. Tomé Esteban disfrutó de la beca SEC para formación de posgrado en el extranjero 2002 y en la actualidad es Clinical Research Fellow financiada por la British Heart Foundation.

Correspondencia: Prof. W.J. McKenna.
Cardiology in The Young. The Heart Hospital.
16-18 Westmoreland Street. London W1G 8PH. United Kingdom.
Correo electrónico: william.mckenna@uclh.org

INTRODUCCIÓN

Desde que la displasia arritmogénica del ventrículo derecho fue descrita por primera vez por Dalla Volta et al¹ en 1961, y posteriormente caracterizada por Fontaine et al² en 1977, hasta la actualidad, en la que ha sido incluida en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las miocardiopatías³, las aportaciones a la literatura acerca de esta enfermedad han

ABREVIATURAS

DAI: desfibrilador automático implantable.
 DSP: desmoplaquina.
 ECG: electrocardiograma.
 EPS: electrocardiograma promediado de señales.
 FV: fibrilación ventricular
 JUP: placoglobina.
 MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho.
 MCD: miocardiopatía dilatada.
 MS: muerte súbita.
 TV: taquicardia ventricular.
 VD: ventrículo derecho.
 VI: ventrículo izquierdo.

sido numerosas^{4,5}. Inicialmente las descripciones se centraban en el sustrato arritmico de ciertas zonas del ventrículo derecho (VD), el llamado «triángulo de la displasia», pero actualmente el espectro se ha ampliado para dar paso a manifestaciones difusas en el VD, a la afección única ventricular izquierda y biventricular en fase dilatada, a menudo indistinguible de la miocardiopatía dilatada (MCD)⁶.

GENÉTICA Y PATOGÉNESIS

La agregación familiar se demuestra hasta en el 50% de los casos. El tipo de herencia es autosómico dominante con expresión variable y penetrancia incompleta (30%)⁷. La forma autosómica recesiva también se ha descrito, asociada a la enfermedad de Naxos^{8,9} y a mutaciones en el gen codificador de la desmoplaquina (DSP)¹⁰.

Se han descrito 9 *loci* asociados con la miocardiopatía arritmogénica del VD (MAVD). Y en la actualidad existen mutaciones en 3 genes relacionadas causalmente con la enfermedad. La tabla 1 resume los *loci* aislados mediante técnicas de mapeo cromosómico.

Aunque la causa de la MAVD es aún desconocida, se barajan distintas teorías. En la teoría inflamatoria, apo-

yada por la aparición de infiltrados inflamatorios en series necróticas, el daño miocárdico vendría explicado por un proceso continuado de daño y reparación simulando una miocarditis crónica. En el diagnóstico diferencial de la MAVD se deben incluir la miocarditis crónica con afección única del VD, lo que aumenta la complejidad a la hora de reflexionar respecto de su etiología. En la teoría genética, las mutaciones en genes que codifican proteínas específicas darían lugar a la «distrofia» miocárdica. En este sentido, los recientes descubrimientos de mutaciones causales de la enfermedad inducen a esbozar nuevas teorías patogenéticas basadas en el estrés mecánico intercelular. Los estudios descriptivos señalan que la sustitución progresiva del miocardio por células del tejido adiposo y del tejido fibroso sucede tras un exagerado e inadecuado proceso de apoptosis¹¹⁻¹³. Los modelos animales apoyan el desequilibrio provocado por el estrés mecánico intercelular como un desencadenante de la apoptosis^{14,15}.

Alteraciones de las uniones intracelulares

Uno de los potenciales mecanismos del origen de la MAVD es la pérdida progresiva de miocitos secundaria a alteraciones estructurales. Este mismo mecanismo se ha descrito en la génesis de la MCD¹⁶.

Las uniones intercelulares están constituidas por proteínas; entre ellas, la placoglobina (JUP) y la DSP desempeñan un papel clave en la transducción del estrés mecánico y la comunicación intracelular¹⁷. Ambas se encuentran presentes tanto en los miocitos cardíacos como en las uniones epidérmicas^{18,19}. La JUP es una proteína citoplasmática que forma parte tanto de los desmosomas²⁰ como de las uniones adherentes. Participa en la unión de los filamentos intermedios y el citoesqueleto de la actina con los complejos transmembrana que conectan las células adyacentes. La forma mutada de la JUP²¹ favorece un sustrato intercelular inestable⁹. La JUP, además, regula la expresión de la proteína antiapoptótica BCL-2²².

La DSP es un componente de la placa desmosómica, ancla los filamentos intermedios a la membrana plasmática y constituye una plataforma esencial para el

TABLA 1. Mutaciones asociadas con la MAVD

MAVD1	(AD) mapeo en el cromosoma 14, brazo largo	14q23-q24	Rampazzo et al, 1994
MAVD2	(AD) mapeo en el cromosoma 1 brazo largo	1q42-q43	Rampazzo et al, 1995
MAVD3	(AD) mapeo en el cromosoma 14 brazo largo	14q12-q22	Severini et al, 1996
MAVD4	(AD) mapeo en el cromosoma 2 brazo largo	2q32.1-q32.3	Rampazzo et al, 1997
MAVD5	(AD) mapeo en el cromosoma 3 brazo corto	3p23	Ahamad et al, 1998
MAVD6	(AD) mapeo en el cromosoma 10 brazo corto	10p12-p14	Li D et al, 2000
MAVD7	(AD) mapeo en el cromosoma 10 brazo largo	10q22	Melberg et al, 1999
MAVD8	(AD) mapeo en el cromosoma 6 brazo corto	6p24	Rampazzo et al, 2002
NAXOS	(AR) mapeo en el cromosoma 17 brazo largo	17q21	Coonar et al, 1998
Síndrome de Carvajal	(AR) mapeo en el cromosoma 6 brazo corto	6p24	Norgett et al, 2000

MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo.

mantenimiento de la integridad celular. En las células de Purkinje también sirve de unión para la desmina²³.

Aunque la primera mutación del gen que codifica la JUP está relacionada con la transmisión de la forma recesiva en la enfermedad de Naxos (queratoderma palmoplantar no queratolítico, cabello lanoso y MAVD), descrito en el brazo largo del cromosoma 17^{8,24}, el descubrimiento de otras mutaciones no ha hecho más que empezar. Una mutación S299R en el exón 7 de la DSP se ha descrito en una familia con herencia autosómica dominante con MAVD²⁵. La tríada alteraciones cutáneas, pelo lanoso y alteraciones cardíacas se ha descrito tanto en formas recesivas de MAVD (Naxos) como en formas recesivas de MCD²⁶.

Estas proteínas desempeñan, por tanto, una función estructural semejante a otras descritas en la génesis de la MCD²⁷.

Alteraciones en el acoplamiento excitación-contracción

El receptor cardíaco de la rianodina (RyR2) forma parte de la estructura que regula los canales del calcio del retículo sarcoplasmático. El funcionamiento correcto de estos canales es fundamental para el acoplamiento excitación-contracción y la homeostasis del calcio en los miocitos. Se han descrito 6 mutaciones del RyR2, en distintas familias; 3 codifican el aminoácido terminal y las otras 3, el centro de la proteína de unión^{28,29}. En estas familias se describe una susceptibilidad mayor a las taquicardias ventriculares inducidas por el ejercicio.

En 1995 Rampazzo³⁰ describe un segundo *locus* asociado a lo que él denomina una variante nueva de MAVD, la MAVD2. Ésta se caracteriza por presentar taquicardias ventriculares inducidas tras estímulo catecolaminérgico. Se han descrito mutaciones en este gen en la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, la taquicardia ventricular polimórfica familiar y la MAVD^{29,31,32}. Éstas, a diferencia de la MAVD2, no presentan sustitución fibroadiposa. El RyR2 alterado aumentaría la concentración citosólica de calcio, y desencadenaría la muerte celular programada^{15,33-38}; asimismo, tendría lugar un desacoplamiento excitación-contracción que promovería arritmias.

La progresiva descripción de mutaciones causales de la MAVD abre el abanico tanto al entendimiento del amplio espectro de presentación de la enfermedad, y su variabilidad interfamiliar e intrafamiliar, así como a la controversia, ya que algunas entidades quizá no debieran contemplarse bajo la denominación sindrómica de MAVD. En particular, las taquicardias inducidas por el ejercicio se perfilan como una entidad independiente de la MAVD.

La unión de los esfuerzos para realizar un banco genético^{11,20} será indudablemente lo que marcará la pro-

gresión en el conocimiento y la caracterización de la MAVD.

PRESENTACIÓN CLÍNICA E HISTORIA NATURAL

La MAVD se manifiesta fundamentalmente en la adolescencia o en la edad adulta, y afecta más frecuentemente a los varones. La prevalencia varía ampliamente según las series descritas y existe controversia acerca de la distribución geográfica de la enfermedad. En regiones italianas del Véneto se estima una prevalencia de 1 caso por 1.000 o 10.000 personas. Corrado et al^{39,40} determinan que puede ser causa de hasta el 20% de las muertes súbitas (MS) en adultos jóvenes, y es la causa más frecuente de MS en atletas italianos. En EE.UU. representaría el 5% de las MS en menores de 65 años⁴¹ y sería causante del 3-4% de las MS en atletas⁴². Podría ser una causa frecuente de muertes perioperatorias en sujetos sin evidencia de cardiopatía estructural previa⁴³⁻⁴⁵. En nuestro país sería una causa frecuente de MS en varones jóvenes⁴⁶.

Las manifestaciones clínicas son variables y en función de la inestabilidad cardíaca y de la disfunción ventricular progresiva. Las manifestaciones clínicas varían desde pacientes asintomáticos, MS como primera manifestación, arritmias ventriculares y supraventriculares hasta insuficiencia cardíaca derecha o biventricular.

En la MAVD se ha descrito la presencia de un desequilibrio en la inervación adrenérgica como posible coadyuvante en la génesis de las arritmias. De este modo aumentaría la propensión a arritmias ventriculares en situaciones de exposición a las catecolaminas, especialmente durante el ejercicio⁴⁷.

Aunque la información en relación con la historia natural es limitada, en general se admiten 4 estadios.

1. La fase temprana o silente, generalmente asintomática, aunque el debut puede manifestarse con MS⁴⁸.
2. Fase inestable con predominio de arritmias sintomáticas, generalmente con morfología de bloqueo completo de rama izquierda, altamente sugestivas de origen ventricular derecho.
3. Fase de fallo ventricular derecho con relativa conservación del ventrículo izquierdo (VI).
4. Fase final con progresiva dilatación biventricular, a menudo indistinguible de la MCD. Las complicaciones más frecuentes en este estadio son las tromboembólicas y la fibrilación auricular⁴⁹.

Implicación del ventrículo izquierdo

La afección del VI conlleva, en la mayor parte de los casos, una progresión severa de la enfermedad. Series con seguimiento a largo plazo esclarecen y delimitan la participación del VI en la llamada MAVD. En una serie de 42 pacientes, se encontró afección ventri-

TABLA 2. Criterios diagnósticos de la MAVD

I. Historia familiar	
Mayor	Diagnóstico confirmado en un familiar en necropsia o cirugía
Menor	Historia familiar de muerte súbita ≤ 35 años con sospecha de MAVD Diagnóstico clínico familiar
II. Alteraciones de la despolarización en el ECG	
Mayor	Ondas epsilon o ensanchamiento del QRS ≥ 110 ms en V1-V3
Menor	Potenciales tardíos positivos
III. Alteraciones de la repolarización en el ECG	
Menor	T(-) en V2-V3 en > 12 años, en ausencia de BRD
IV. Arritmias	
Menor	TV sostenida o no sostenida con morfología de BRI en el ECG, el Holter o la prueba de esfuerzo
V. Alteraciones estructurales y disfunción global o regional ^a	
Mayor	Dilatación severa y reducción de la fracción de eyección del VD sin o con afección leve del VI Aneurismas localizados en VD (áreas acinéticas o discinéticas con abultamiento diastólico) Dilatación severa segmentaria del VD
Menor	Dilatación moderada global del VD y reducción de la fracción de eyección del VD con VI normal Dilatación segmentaria moderada del VD Hipocinesia regional del VD
VI. Características histopatológicas	
Mayor	Sustitución fibrograsa del miocardio en la biopsia endomiocárdica

^aDemostrada por ecocardiografía, angiografía, resonancia magnética o gammagrafía isotópica.

BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; ECG: electrocardiograma; MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho; TV: taquicardia ventricular; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

cular izquierda en el 76% de ellos. En esta serie la afección de VI fue dependiente de la edad y se asoció con acontecimientos arrítmicos, cardiomegalia más severa, infiltrados inflamatorios e insuficiencia cardíaca⁵⁰.

También se han descrito casos de «miocardiopatía arritmogénica del VI» con afección ventricular izquierda única de características anatomopatológicas idénticas a la del lado derecho^{51,52}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la MAVD requiere la confirmación anatomopatológica de la sustitución fi-

TABLA 3. Criterios ampliados para familiares de primer grado

Propuesta por Hamid et al, 2002	
1. ECG	Inversión T en V2-V3
2. EPS	Potenciales tardíos (+)
3. Arritmia	TV con morfología BRI en el ECG, el Holter o la ergometría > 200 EV en 24 h ^a
4. Alteración estructural/funcional	Dilatación global moderada VD y depresión de VD o de la FE del VD con VI normal Hipocinesia regional del VD Dilatación segmentaria moderada del VD

^aEl criterio previo era > 1.000 EV en 24 h.

BRI: bloqueo de rama izquierda; ECG: electrocardiograma; EV: extrasístoles ventriculares; FE: fracción de eyección; TV: taquicardia ventricular; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

broadiposa transmural, mediante muestras quirúrgicas o necrópsicas. La naturaleza parcheada y progresiva de la enfermedad hace que la biopsia endomiocárdica tenga una utilidad diagnóstica limitada.

No existe una única prueba para establecer el diagnóstico de MAVD^{3,7}. Éste se establece tras una evaluación funcional, morfológica y electrocardiográfica mediante la cual se determinan los criterios mayores y menores actualmente reconocidos (tabla 2).

Se deben cumplir 2 criterios mayores, 1 criterio mayor y 2 menores o bien 4 menores. Dichos criterios han probado su utilidad de manera prospectiva.

La tabla 3 expone los criterios propuestos por Hamid et al⁵³ para aumentar la sensibilidad diagnóstica de los familiares de primer grado.

En la actualidad están en marcha varios registros internacionales longitudinales y prospectivos, el europeo^{49,50} y el norteamericano⁵⁴, que entre otros objetivos pretenden analizar la validez de los criterios diagnósticos actuales y añadir las aportaciones de las asociaciones fenotipo-genotipo para mejorar la rentabilidad diagnóstica.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Electrocardiograma

La naturaleza progresiva de la enfermedad se ha demostrado en estudios prospectivos. Así, el electrocardiograma (ECG) inicial puede ser normal. En una serie de 74 pacientes con taquicardia ventricular (TV) y MAVD, el 40% de los pacientes presentaba un ECG

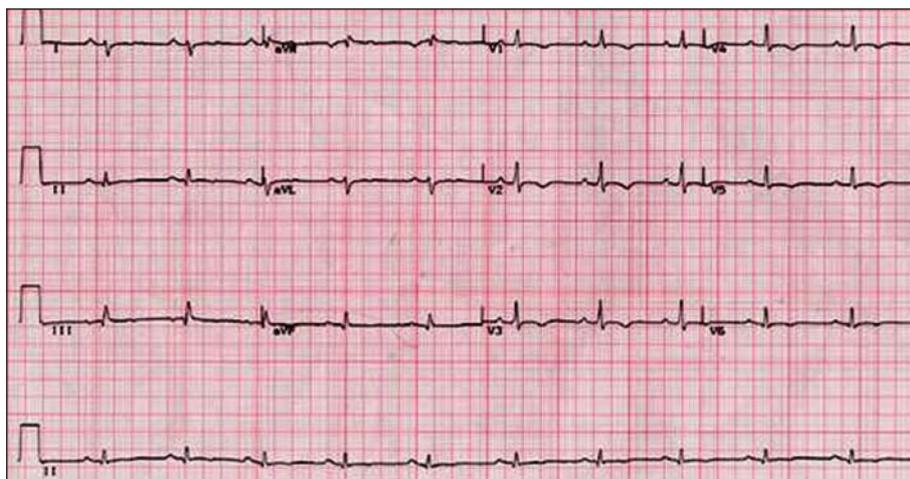


Fig. 1. Electrocardiograma de un paciente con miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho y afección ventricular izquierda.

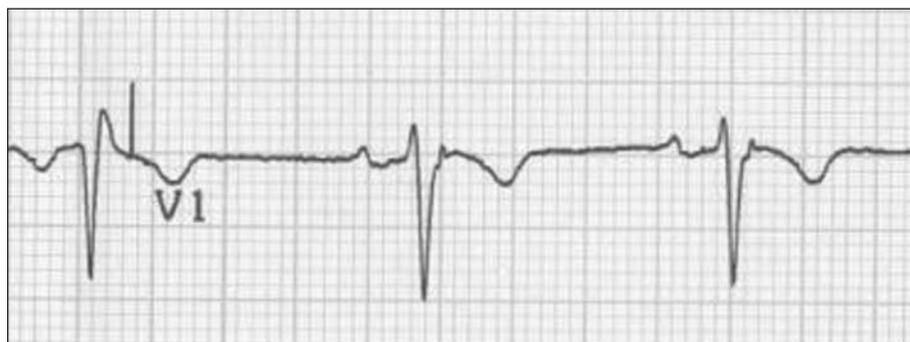


Fig. 2. Onda épsilon en la derivación V1.

normal en el primer año tras el episodio de TV. Posteriormente, sólo el 8% a los 5 años y ninguno más allá de los 6 años de seguimiento⁵⁵.

Las alteraciones del ECG más frecuentes son la inversión de la onda T (V1-V3), presente hasta en el 50% de los sujetos⁵⁶. La afección más allá de V3 indica afección adicional del VI⁵⁷ (fig. 1).

Existen diferentes anomalías de la despolarización descritas en la MAVD: el bloqueo de rama derecha incompleto es más frecuente (18%) que el completo (15%); la prolongación del QRS más de 110 ms en V1 y V2, un hallazgo más específico⁵⁸, y la aparición de las ondas épsilon (fig. 2). Éstas se identifican en el 30%⁵⁹, pero pueden pasar inadvertidas. La sensibilidad para su detección se puede aumentar con una adecuada preparación de la piel y obteniendo el ECG a doble velocidad y doble amplitud⁶⁰. Se observan al final del QRS y al inicio del ST y corresponden a potenciales eléctricos retrasados de pequeña amplitud originados en las áreas de tejido sano rodeadas de infiltrado fibroadiposo⁶¹.

La presencia de potenciales tardíos en el ECG promediado de señales (EPS) es equivalente a las ondas épsilon, y se relaciona con fibrosis miocárdica. Del 50 al 80% de los pacientes con TV presentan alteraciones en el EPS^{62,63}, aunque esta prueba puede ser normal en casos con afección muy localizada.

Ecocardiografía

Es la primera técnica de imagen a utilizar al tratarse de un método no invasivo que permite analizar la progresión de la enfermedad, estudiar a los familiares y realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades que cursen con arritmias y dilatación del VD. Entre éstas hay que incluir las comunicaciones interauriculares, las valvulopatías tricuspídea o pulmonar, el infarto de VD, la ausencia congénita de hemipericardio derecho, la anomalía de Ebstein y el retorno pulmonar anómalo parcial^{64,65}.

Los hallazgos ecocardiográficos descritos incluyen la dilatación y la hipocinesia del VD, aneurismas telediastólicos y discinesia inferobasal. Debido a su carácter segmentario, la función debe evaluarse en diferentes zonas del VD. Es de utilidad reconocida la razón entre los tamaños ventriculares derecho e izquierdo. Otros hallazgos son un aumento de la ecogenicidad de la banda moderadora, trabéculas prominentes en el ápex⁶⁶ y prolapso de la válvula tricúspide.

Con el avance de las técnicas de imagen y el desarrollo de *software* para el análisis objetivo, la ecocardiografía puede ayudar a detectar alteraciones tempranas así como de la progresión de la enfermedad. Las alteraciones del patrón de motilidad diastólica del ani-

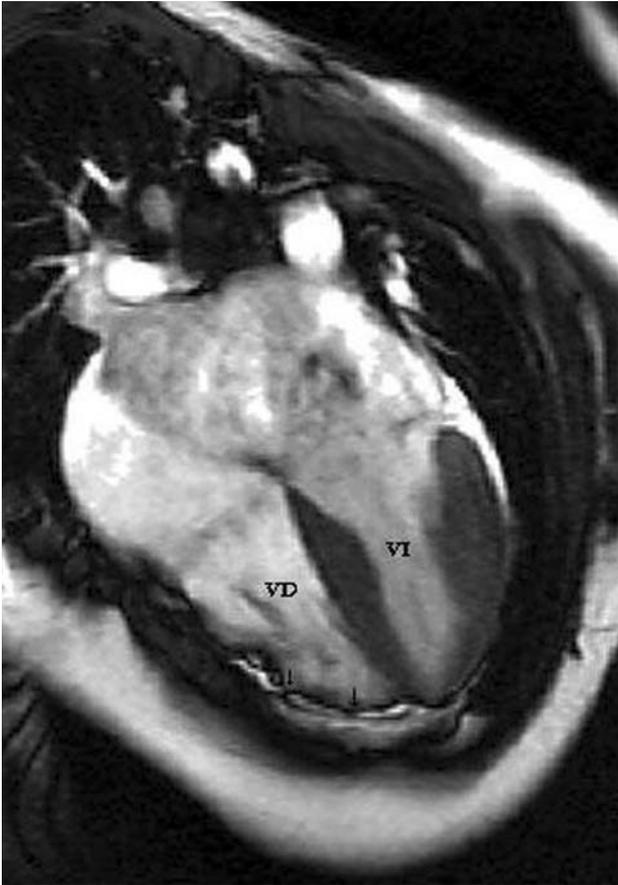


Fig. 3. Imagen de resonancia magnética cardíaca. Abolladuras de la pared libre del ventrículo derecho. VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

llo tricúspide obtenidas mediante Doppler tisular⁶⁷ también se consideran de utilidad.

La beneficio de los contrastes ecocardiográficos para el diagnóstico de la MAVD está aún por demostrar, pero los resultados preliminares parecen prometedores.

Ventriculografía derecha

Esta técnica se considera el «patrón de oro» para la evaluación de la función del VD^{59,66}. En las series descritas, la especificidad llega hasta el 90% para evidenciar áreas de acinesias en el llamado triángulo de la displasia. No obstante, no es un método difundido debido a la variación interobservador y al tratarse de una técnica invasiva.

Resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética cardíaca permite valorar anomalías tanto funcionales como estructurales. Es una técnica no invasiva de alta sensibilidad y no limitada por la ventana acústica. Además aporta la posibilidad de caracterización tisular. Idealmente ofrece in-

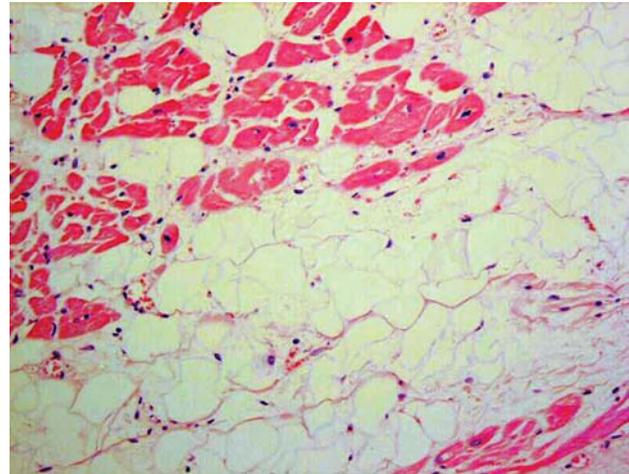


Fig. 4. Muestra anatomopatológica: infiltración fibroadiposa del ventrículo derecho.

mejorables ventajas; puede caracterizar fibrosis, lo cual tiene potencialmente una utilidad diagnóstica en las formas iniciales, caracterizar la infiltración grasa y detectar las anomalías estructurales (fig. 3). La identificación de tejido adiposo en el miocardio del VD no implica de por sí el diagnóstico de MAVD⁶, ya que los individuos sanos presentan también infiltración grasa, fundamentalmente en la cara anterior del VD. Es una técnica ventajosa; sin embargo, presenta diferentes limitaciones, debidas a la variación interobservador^{61,68,69}, a las propias del VD, en el que, al estar reducido el espesor parietal, la resolución espacial resulta a veces insuficiente para cuantificar el grosor ventricular (artefactos por el movimiento), y a la dificultad de evaluar a los pacientes con arritmias o simplemente numerosas extrasístoles.

Por tanto, es una técnica en proceso de evaluación cuyos resultados deben ser considerados, por el momento, en conjunto con otras pruebas diagnósticas.

Medicina nuclear

Al margen de las aportaciones obvias para evaluar los volúmenes y la función ventriculares, a escala molecular la gammagrafía isotópica con I-meta-yodobencilguanidina ha permitido identificar defectos en la innervación simpática⁷⁰. Asimismo, otros estudios han demostrado la existencia de un menor número de receptores postsinápticos betaadrenérgicos en el miocardio⁴⁷.

Biopsia endomiocárdica

El diagnóstico histológico es definitivo⁷¹ (fig. 4). Sin embargo, la utilidad de la biopsia endomiocárdica es muy controvertida debido al carácter segmentario de la enfermedad, la escasa afección del septo (lugar

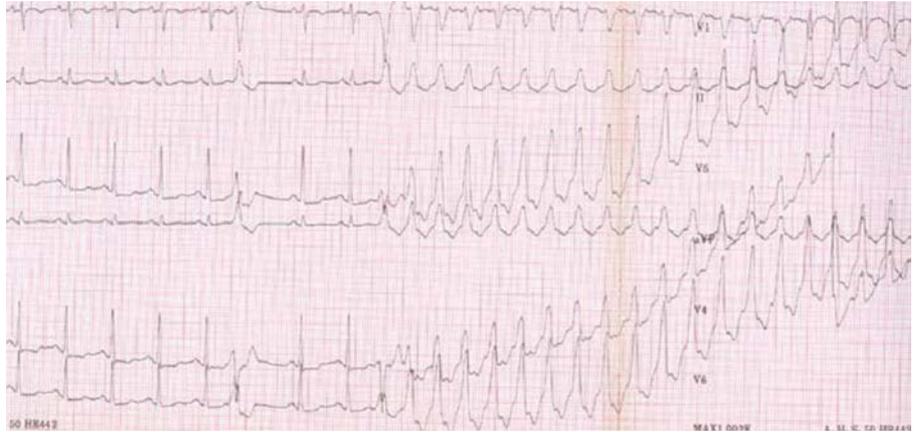


Fig. 5. Taquicardia ventricular con morfología de bloqueo de rama izquierda desencadenada en la prueba de esfuerzo.

habitual para la obtención de la muestra), una alta tasa de complicaciones (taponamiento y perforación) en relación con el adelgazamiento de la pared miocárdica y la mayor dificultad técnica (frecuentemente se obtienen muestras de localizaciones no habituales)⁷.

Electrocardiograma promediado de señales, Holter y prueba de esfuerzo

Las áreas de conducción lenta generan pospotenciales tardíos. La prevalencia de estos potenciales varía según los estudios con una sensibilidad del 45% y alta especificidad (95%)⁷². La dispersión del QT > 40 ms, que mide la no homogeneidad de la repolarización ventricular, ha sido propuesta en combinación con el EPS para identificar los pacientes con MAVD con TV de origen derecho.

La prueba de esfuerzo y el registro Holter ponen de manifiesto arritmias, que constituyen criterios diagnósticos. Sin embargo, el valor pronóstico de un resultado normal es muy limitado (fig. 5).

REGISTROS INTERNACIONALES

La MAVD está sujeta en la actualidad a intensa investigación. Están activos 2 registros principales: el norteamericano (www.arvd.org) y el europeo (www.arvd.net). Los objetivos y los protocolos de estudios pretenden ampliar al máximo la información disponible sobre la MAVD.

TRATAMIENTO, ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y PRONÓSTICO

La MAVD es una causa común de MS. La aparición de MS no tiene relación con la progresión de la enfermedad, es decir, puede ser la primera manifestación. Aunque no existen todavía series prospectivas de supervivencia, la tasa de mortalidad anual sin tratamiento es del 2,5-3% y del 1% en individuos en tratamiento farmacológico^{73,74}.

El tratamiento debe ser individualizado. Las distintas opciones terapéuticas incluyen el tratamiento farmacológico, el desfibrilador automático implantable (DAI), la ablación con radiofrecuencia y el trasplante.

No se dispone de un tratamiento farmacológico que haya demostrado, solo o en asociación con otros fármacos, ser totalmente efectivo en la protección frente a la MS. Para el tratamiento sintomático de las arritmias, fundamentalmente desencadenadas tras un estímulo catecolaminérgico, han demostrado especial eficacia los bloqueadores beta^{75,41}.

El uso de fármacos tales como el sotalol y la amiodarona, sola o en asociaciones con bloqueadores beta, ha demostrado su efectividad en el tratamiento de las arritmias sintomáticas^{61,76}. En particular, un estudio realizado con sotalol demostró que a dosis elevadas era capaz de suprimir las arritmias ventriculares hasta en el 84% de los pacientes que habían presentado arritmias ventriculares inducibles durante el estudio electrofisiológico⁷⁷.

En los pacientes de riesgo elevado se debe considerar la colocación de un DAI.

Un reciente estudio prospectivo⁷⁸ de 132 pacientes con MAVD a los que se les implantó un DAI incluyó las siguientes indicaciones: historia previa de parada cardíaca, TV con compromiso hemodinámico (síncope o colapso circulatorio), TV sin compromiso hemodinámico, TV no sostenida detectada en el Holter o en la prueba de esfuerzo o historia familiar de más de un familiar con MS. Tras un seguimiento medio de 3,3 meses, se registraron 4 muertes. Una arritmica, tras fibrilación ventricular (FV) refractaria, 2 relacionadas con infección de la bolsa del DAI y otra tras insuficiencia cardíaca progresiva. Además, durante el seguimiento fue necesario realizar 3 trasplantes, 2 por fallo biven-tricular y 1 debido a FV intratable. De los 132 pacientes, 64 (48%) recibieron un total de 1.271 descargas apropiadas. La tasa de descarga en el grupo de estudio fue del 15% anual. El intervalo desde la implantación hasta la primera descarga fue muy variable, de 2 meses a 8 años. No hubo diferencias significativas en

TABLA 4. Factores propuestos en relación con el incremento del riesgo de muerte súbita^a

Historia de síncope de causa no explicada
Taquicardia ventricular sintomática
Historia familiar de muerte súbita
Afección ventricular izquierda
Práctica de deportes competitivos
Edad temprana
Fracción de eyección deprimida
Dilatación difusa ventricular derecha

^aSeñalados en la literatura médica. Hacen falta estudios poblacionales de supervivencia para mejorar la estratificación de riesgo.

cuanto a la utilización de fármacos entre el grupo con descargas apropiadas y los 68 (52%) pacientes que no sufrieron descarga alguna.

El análisis estadístico señaló los siguientes posibles marcadores de riesgo para fibrilación/aleteo ventricular: parada cardíaca previa o TV con compromiso hemodinámico, edad temprana, y fracción de eyección deprimida del VI. El síncope de causa inexplicada casi alcanzó significación estadística. Los pacientes que recibieron un DAI por historia familiar de MS o por TV sin repercusión hemodinámica no presentaron resultados beneficiosos significativos. En el caso de la historia familiar, puede estar en relación con el pequeño número de pacientes que recibieron un DAI debido a esta única causa.

Los estudios retrospectivos han señalado distintos factores en relación con la MS: edad joven, historia de síncope de causa no explicada, historia de MS familiar, la práctica de deportes competitivos, la dilatación difusa ventricular derecha y la extensión al VI⁷⁹⁻⁸¹ (tabla 4).

Respecto a las dificultades técnicas, es importante recalcar que la zona de colocación del electrodo es crucial en la apropiada detección de arritmias ventriculares⁸².

Otras opciones terapéuticas invasivas incluyen la ablación por radiofrecuencia y el tratamiento quirúrgico de las arritmias.

La ablación por radiofrecuencia tiene su lugar en casos refractarios aunque, dados el grosor del VD y el carácter progresivo de la MAVD, tiene un uso limitado. En cuanto a su valor pronóstico, la no inducibilidad de TV con o sin terapia farmacológica no disminuyen el riesgo de MS⁸³.

El tratamiento quirúrgico de las arritmias para los casos refractarios implica la realización de ventriculotomía o bien aislamiento del VD para aislar el circuito causante de la macrorreentrada². Sin embargo, el riesgo de complicaciones, la elevada tasa de recurrencias de las arritmias ventriculares y las alteraciones hemodinámicas subsiguientes hacen que su uso sea cada vez más limitado. Sin embargo, el trasplante es una opción a tener en cuenta en las fases dilatadas de la enfermedad.

Ejercicio y muerte súbita

La práctica de deportes competitivos se ha relacionado con incremento de la MS⁸⁴. Existe, sin embargo, una gran variabilidad en cuanto a la incidencia de MAVD en las series necrópsicas, que depende de la localización, así como de las circunstancias en que ésta sucede. Datos recientes⁸⁵ de una serie retrospectiva de 200 necropsias de fallecidos súbitamente con MAVD señalan que la aparición más frecuente de la MS es durante actividades sedentarias. Sin embargo, la MAVD es una causa frecuente de MS, especialmente en atletas varones (≤ 35 años)^{39,42,46} de acuerdo con las repetidas observaciones de distintos grupos. El mismo grupo de Padua⁷⁸ publica una de las pocas series prospectivas en la que investiga acerca de la aparición de MS en atletas jóvenes de ambos sexos en comparación con una población similar que no practica deportes competitivos. Los resultados indican que el deporte no es *per se* la causa de una mayor mortalidad, sino que actúa como un desencadenante para la parada cardíaca en las siguientes entidades: MAVD, enfermedad cardiovascular prematura y anomalías coronarias congénitas.

CONCLUSIÓN

La MAVD es una miocardiopatía cuya complejidad se ha visto ampliada a la luz de la progresión de los descubrimientos recientes. Aunque su incidencia se ha estimado en 1:5.000, su carácter familiar y su patrón hereditario hacen que su correcto manejo requiera un abordaje multidisciplinario y repetido de los familiares, lo que aumenta considerablemente el tamaño epidemiológico del problema. Los esfuerzos internacionales por aumentar la información disponible a nivel clínico, diagnóstico y genético requieren la cooperación de la mayor parte de los países. Por último, aunque el tratamiento farmacológico ha demostrado ser eficaz en la mayoría de los pacientes, el uso del DAI debe tenerse en cuenta especialmente entre aquellos con un perfil de riesgo elevado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalla Volta S, Battaglia G, Zerbini E. Auricularization of right ventricular pressure curve. *Am Heart J* 1961;61:25-33.
2. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R. Stimulation studies epicardial mapping in VT: Study of mechanisms and selection for surgery. En: Hulbertus HE, editor. *Reentrant arrhythmias*. Lancaster: MTP Publishers, 1977; p. 334-50.
3. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-2.
4. Brugada J, Brugada P, Brugada R. El síndrome de Brugada y las miocardiopatías derechas como causa de muerte súbita. Diferencias y similitudes. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:275-85.

5. Brugada J, Mont L, Brugada R. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:541-7.
6. Burke AP, Farb A, Tashko G, Virmani R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases? *Circulation* 1998;97:1571-80.
7. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994;71:215-8.
8. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, Alexopoulos D, Gezerlis P, Simitsis S, et al. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J* 1986;56:321-6.
9. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;355:2119-24.
10. Alcalai R, Metzger S, Rosenheck S, Meiner V, Chajek-Shaul T. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:319-27.
11. Ahmad F. The molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Clin Invest Med* 2003;26:167-78.
12. Runge MS, Stouffer GA, Sheahan RG, Yamamoto S, Tsyplenkova VG, James TN. Morphological patterns of death by myocytes in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Med Sci* 2000;320:310-9.
13. Díez J. Apoptosis en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:267-74.
14. Nagata M, Hiroe M, Ishiyama S, Nishikawa T, Sakomura Y, Kasanuki H, et al. Apoptotic cell death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a comparative study with idiopathic sustained ventricular tachycardia. *Jpn Heart J* 2000;41:733-41.
15. Valente M, Calabrese F, Thiene G, Angelini A, Basso C, Nava A, et al. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1998;152:479-84.
16. Mestroni L, Milasin J, Vatta M, Pinamonti B, Sinagra G, Rocco C, et al. Genetic factors in dilated cardiomyopathy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996;89:15-20.
17. Ruiz-Lozano P, Nakamura T, Chien KR. Genes del desarrollo y enfermedad cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1439-45.
18. Hertig CM, Butz S, Koch S, Eppenberger-Eberhardt M, Kemler R, Eppenberger HM. N-cadherin in adult rat cardiomyocytes in culture. II. Spatio-temporal appearance of proteins involved in cell-cell contact and communication. Formation of two distinct N-cadherin/catenin complexes. *J Cell Sci* 1996;109:11-20.
19. Haftek M, Hansen MU, Kaiser HW, Kreysel HW, Schmitt D. Interkeratinocyte adherens junctions: immunocytochemical visualization of cell-cell junctional structures, distinct from desmosomes, in human epidermis. *J Invest Dermatol* 1996;106:498-504.
20. Domínguez J, De Castro MD, Franco D, Aránega A. Regulación de la expresión génica en el miocardio durante el desarrollo cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:167-84.
21. Hatzfeld M. The armadillo family of structural proteins. *Int Rev Cytol* 1999;186:179-224.
22. Hakimelahi S, Parker HR, Gilchrist AJ, Barry M, Li Z, Bleackley RC, et al. Plakoglobin regulates the expression of the anti-apoptotic protein BCL-2. *J Biol Chem* 2000;275:10905-11.
23. Leung CL, Green KJ, Liem RK. Plakins: a family of versatile cytolinker proteins. *Trends Cell Biol* 2002;12:37-45.
24. Coonar AS, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Needham EW, Houlston RS, Cliff S, et al. Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation* 1998;97:2049-58.
25. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002;71:1200-6.
26. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, Cabezas JC, Common J, Purkis PE, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet* 2000;9:2761-6.
27. Galve Basilio E, Manterola FA, Ballester Rodés M, Castro Beiras A, Fernández de Soria Pantoja R, Penas Lado M, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en miocardiopatías y miocarditis. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:360-93.
28. Bauce B, Nava A, Rampazzo A, Daliento L, Muriago M, Basso C, et al. Familial effort polymorphic ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy map to chromosome 1q42-43. *Am J Cardiol* 2000;85:573-9.
29. Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* 2001;10:189-94.
30. Rampazzo A, Nava A, Erne P, Eberhard M, Vian E, Slomp P, et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43. *Hum Mol Genet* 1995;4:2151-4.
31. Marks AR, Priori S, Memmi M, Kontula K, Laitinen PJ. Involvement of the cardiac ryanodine receptor/calcium release channel in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cell Physiol* 2002;190:1-6.
32. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, Swan H, Devaney JM, Brahmabhatt B, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:485-90.
33. Franzini-Armstrong C, Protasi F. Ryanodine receptors of striated muscles: a complex channel capable of multiple interactions. *Physiol Rev* 1997;77:699-729.
34. Stokes DL, Wagenknecht T. Calcium transport across the sarcoplasmic reticulum: structure and function of Ca²⁺-ATPase and the ryanodine receptor. *Eur J Biochem* 2000;267:5274-9.
35. Tunwell RE, Wickenden C, Bertrand BM, Shevchenko VI, Walsh MB, Allen PD, et al. The human cardiac muscle ryanodine receptor-calcium release channel: identification, primary structure and topological analysis. *Biochem J* 1996;318:477-87.
36. Yamamoto T, El Hayek R, Ikemoto N. Postulated role of interdomain interaction within the ryanodine receptor in Ca²⁺ channel regulation. *J Biol Chem* 2000;275:11618-25.
37. McCarthy TV, Quane KA, Lynch PJ. Ryanodine receptor mutations in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat* 2000;15:410-7.
38. Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, Jayaraman T, Burkoff D, Rosemblyt N, et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell* 2000;101:365-76.
39. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 1990;89:588-96.
40. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998;339:364-9.
41. Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999;71:243-50.
42. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996;276:199-204.
43. Bastien O, Guerin JM, Artru F, Lehot JJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: an underestimated cause of perioperative death? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:357-8.

44. Houfani B, Meyer P, Merckx J, Roure P, Padovani JP, Fontaine G, et al. Postoperative sudden death in two adolescents with myelomeningocele and unrecognized arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Anesthesiology* 2001;95:257-9.
45. Tabib A, Loire R, Miras A, Thivolet-Bejui F, Timour Q, Bui-Xuan B, et al. Unsuspected cardiac lesions associated with sudden unexpected perioperative death. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:230-5.
46. Aguilera B, Suárez Mier MP, Morentin B. Miocardiopatía arritmogénica como causa de muerte súbita en España. Presentación de 21 casos. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:656-62.
47. Wichter T, Schafers M, Rhodes CG, Borggreffe M, Lerch H, Lammertsma AA, et al. Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic beta-adrenergic receptor density with positron emission tomography. *Circulation* 2000;101:1552-8.
48. Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M, Furlanello C, Fernando F, Inama G, et al. Cardiac arrest and sudden death in competitive athletes with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:331-5.
49. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, McKenna WJ, Nava A, Thiene G, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. European Society of Cardiology and the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:827-32.
50. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, McKenna WJ, Nava A, Thiene G, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. *Circulation* 2000;101:101-6.
51. Okabe M, Fukuda K, Nakashima Y, Arakawa K, Kikuchi M. An isolated left ventricular lesion associated with left ventricular tachycardia-arrhythmogenic «left» ventricular dysplasia? *Jpn Circ J* 1995;59:49-54.
52. Shrapnel M, Gilbert JD, Byard RW. Arrhythmogenic left ventricular dysplasia' and sudden death. *Med Sci Law* 2001;41:159-62.
53. Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1445-50.
54. Marcus F, Towbin JA, Zareba W, Moss A, Calkins H, Brown M, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a multidisciplinary study: design and protocol. *Circulation* 2003;107:2975-8.
55. Jaoude SA, Leclercq JF, Coumel P. Progressive ECG changes in arrhythmogenic right ventricular disease. Evidence for an evolving disease. *Eur Heart J* 1996;17:1717-22.
56. Metzger JT, De Chillou C, Cheriex E, Rodriguez LM, Smeets JL, Wellens HJ. Value of the 12-lead electrocardiogram in arrhythmogenic right ventricular dysplasia, and absence of correlation with echocardiographic findings. *Am J Cardiol* 1993;72:964-7.
57. Fontaine G, Fornes P, Chemla D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with an initial manifestation of severe left ventricular impairment and normal contraction of the right ventricle. *Jpn Circ J* 2000;64:738-9.
58. Fontaine G, Umemura J, Di Donna P, Tsezana R, Cannat JJ, Frank R. Duration of QRS complexes in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. A new non-invasive diagnostic marker. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1993;42:399-405.
59. Marcus FI, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:1298-314.
60. Marcus FI. Update of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:54-6.
61. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart* 2000;83:588-95.
62. Turrini P, Angelini A, Thiene G, Buja G, Daliento L, Rizzoli G, et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:1214-9.
63. Kinoshita O, Fontaine G, Rosas F, Elias J, Iwa T, Tonet J, et al. Time- and frequency-domain analyses of the signal-averaged ECG in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1995;91:715-21.
64. Kisslo J. Two-dimensional echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1989;10(Suppl D):22-6.
65. Alizad A, Seward JB. Echocardiographic features of genetic diseases: part I. Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:73-86.
66. Fontaine G, Fontaliran F, Hebert JL, Chemla D, Zenati O, Lecarpentier Y, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Annu Rev Med* 1999;50:17-35.
67. Lindstrom L, Wilkenshoff UM, Larsson H, Wranne B. Echocardiographic assessment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:31-8.
68. Blake LM, Scheinman MM, Higgins CB. MR features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:809-12.
69. Wichter T, Lentschig MG, Reimer P. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. En: Nava A, Rossi L, Thiene G, editors. *Magnetic Resonance Imaging*. Amsterdam: Elsevier Science BV, 1997; p. 269-184.
70. Wichter T, Hindricks G, Lerch H, Bartenstein P, Borggreffe M, Schober O, et al. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation* 1994;89:667-83.
71. Cruz FE, Havenith M, Brugada P, Atie J, Cheriex EC, Smeets JL, et al. Pathologic findings after sudden death in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiovasc Pathol* 1990;3:329-32.
72. Nasir K, Bomma C, Khan FA, Tandri H, Tichnell C, James C, et al. Utility of a combined signal-averaged electrocardiogram and QT dispersion algorithm in identifying arrhythmogenic right ventricular dysplasia in patients with tachycardia of right ventricular origin. *Am J Cardiol* 2003;92:105-9.
73. Roberts R, Schwartz K. Myocardial diseases. *Circulation* 2000;102:34-9.
74. Aouate P, Fontaliran F, Fontaine G, Frank R, Benassar A, Lascault G, et al. Holter and sudden death: value in a case of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993;86:363-7.
75. Leclercq JF, Coumel P. Characteristics, prognosis and treatment of the ventricular arrhythmias of right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1989;10(Suppl D):61-7.
76. Daliento L, Rizzoli G, Thiene G, Nava A, Rinuncini M, Chioin R, et al. Diagnostic accuracy of right ventriculography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:741-5.
77. Wichter T, Borggreffe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992;86:29-37.
78. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108:3084-91.
79. Marcus FI, Fontaine GH, Frank R, Gallagher JJ, Reiter MJ. Long-term follow-up in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. *Eur Heart J* 1989;10(Suppl D):68-73.
80. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001;50:399-408.

81. Nava A, Canciani B, Buja G, Martini B, Daliento L, Scognamiglio R, et al. Electrovectorcardiographic study of negative T waves on precordial leads in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: relationship with right ventricular volumes. *J Electrocardiol* 1988;21:239-45.
82. Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, 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;109:1503-8.
83. De Groot NM, Schalij MJ, Van der Wall EE. Area ablation of ventricular tachycardia in a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 2003;89:703.
84. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-450.
85. Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Miras A, Malicier D, et al. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation* 2003;108:3000-5.