

Artículo original

Resonancia magnética cardíaca en miocardiopatía arritmogénica. Tipos de afección y patrones de realce tardío de gadolinio

Begoña Igual^{a,b,*}, Esther Zorio^{a,b}, Alicia Maceira^a, Jordi Estornell^a, María P. Lopez-Lereu^a, Jose V. Monmeneu^a, Anastasio Quesada^{a,b}, Josep Navarro^c, Fernando Mas^a y Antonio Salvador^b^a Unidad de Imagen Cardíaca, ERESA, Unidad de Muerte Súbita Familiar, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España^c Servicio de Cardiología, Hospital de Manises, Manises, Valencia, España

Historia del artículo:

Recibido el 14 de diciembre de 2010

Aceptado el 1 de julio de 2011

On-line el 24 de octubre de 2011

Palabras clave:

Miocardiopatía arritmogénica

Cardiorresonancia magnética

Realce tardío de gadolinio

RESUMEN

Introducción y objetivos: La miocardiopatía arritmogénica biventricular y la miocardiopatía arritmogénica izquierda han sido incluidas recientemente en el espectro de la miocardiopatía arritmogénica. El objetivo del estudio es describir con cardiorresonancia magnética el tipo de afección observada y describir los patrones de realce tardío de gadolinio.

Métodos: Se revisaron las bases de datos y la historia clínica informatizada de tres hospitales, para obtener datos de enfermos consecutivos con miocardiopatía arritmogénica.

Resultados: Se incluyó a 26 pacientes consecutivos, con una media de edad de 40 ± 16 años, de los que 16 eran varones (67%). Se observó afección de ventrículo derecho en 19 pacientes (73%), con volúmenes aumentados en 13 pacientes (50%), 11 pacientes (42%) con realce tardío de gadolinio en ventrículo derecho y 6 (23%) presentaban únicamente alteraciones de la contractilidad segmentaria. Se observó afección de ventrículo izquierdo en 24 pacientes (92%), todos con realce tardío de gadolinio; 15 pacientes (57%) presentaron disfunción sistólica ventricular izquierda. En 3 pacientes (11%) se observó dilatación de ventrículo izquierdo y ninguno de ellos fue diagnosticado de miocardiopatía arritmogénica izquierda. La localización del realce tardío de gadolinio fue predominantemente inferior (65%), inferolateral (61%) y lateral (57%), mientras que la localización septal fue menos frecuente (26%). El patrón de realce tardío de gadolinio fue fundamentalmente epicárdico (46%) y transmural (19%), raramente intramiocárdico (12%).

Conclusiones: En esta muestra, la afección del ventrículo izquierdo es muy frecuente; el hallazgo observado en el mayor número de pacientes fue el realce tardío de gadolinio y el menos frecuente, la dilatación. El patrón de realce tardío de gadolinio es subepicárdico y afecta a territorios inferior, inferolateral y lateral.

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Patterns of Ventricular Involvement Using Cardiac Magnetic Resonance

ABSTRACT

Introduction and objectives: Biventricular arrhythmogenic cardiomyopathy and left dominant arrhythmogenic cardiomyopathy forms had recently been included in the spectrum of arrhythmogenic cardiomyopathy. The aim of the study was to describe, using cardiovascular magnetic resonance, the patterns of ventricular involvement as well as late gadolinium enhancement in these conditions.

Methods: Medical databases and records from the cardiology units of 3 hospitals were reviewed to obtain data from patients with arrhythmogenic cardiomyopathy.

Results: Twenty-six consecutive patients were included (40 [16] years, 16 males). Right ventricle involvement was present in 19 patients (73%). Among them, 13 patients (50%) had volumes over the upper limit of normality, 11 (42%) patients had late gadolinium enhancement in right ventricle and 6 patients (23%) had just mild involvement with wall motion abnormalities or microaneurysms. Left ventricle involvement was present in 24 patients (92%), all of them with late gadolinium enhancement. In 15 patients (57%) left ventricular systolic dysfunction was observed, and dilatation in 3 patients (11%). Late gadolinium enhancement was more frequent in the inferior, lateral, and inferolateral walls (65%, 57%, and 61% of patients, respectively) while septum was seldom affected (26% of cases). The pattern of late gadolinium enhancement was mainly subepicardial (46% of patients) or transmural (19%), and was intramyocardial in only 12% of the cases.

Conclusions: In this sample, left ventricle involvement is very common. The most frequent finding was left ventricular late gadolinium enhancement, while the least frequent was dilatation. The pattern of

Keywords:

Arrhythmogenic cardiomyopathy

Cardiovascular magnetic resonance

Late gadolinium enhancement

* Autor para correspondencia: Unidad de Imagen Cardíaca, ERESA, Unidad de Muerte Súbita Familiar, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Bulevar Sur s/n, 46026 Valencia, España.

Correo electrónico: bigual@eres.com (B. Igual).

late gadolinium enhancement was more frequently subepicardial and located in the inferior and inferolateral walls.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2011 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

MCA: miocardiopatía arritmogénica
 MCAB: miocardiopatía arritmogénica biventricular
 MCAD: miocardiopatía arritmogénica derecha
 MCAI: miocardiopatía arritmogénica izquierda
 RTG: realce tardío de gadolinio

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía arritmogénica (MCA) se caracteriza por una sustitución del miocardio por tejido adiposo y fibroso que inicialmente afecta al epicardio. Este proceso afecta la mayoría de las veces a las áreas posterior e inferior del tracto de entrada del ventrículo derecho (VD) adyacente a la válvula tricúspide. Esta infiltración constituye un sustrato de inestabilidad eléctrica que produce desde extrasístoles ventriculares aisladas hasta las taquicardias ventriculares sostenidas o fibrilación ventricular¹.

Dentro del espectro de la MCA se han descrito recientemente fenotipos de miocardiopatía arritmogénica biventricular (MCAB) y miocardiopatía arritmogénica izquierda (MCAI)².

La introducción de la cardi resonancia magnética (CRM) en la práctica clínica ha mejorado significativamente la valoración del VD, ya que es la técnica de imagen más exacta y reproducible para la cuantificación de volúmenes y función biventriculares. Asimismo, el empleo de la técnica de detección de realce tardío de gadolinio (RTG) tras administración de gadolinio-DTPA (gadopentato dimeglumina) ha supuesto un avance en la caracterización tisular del miocardio en numerosas enfermedades³.

Datos recientes indican la importancia del RTG en la identificación de la lesión fibroadiposa. Tandri et al⁴ han descrito por primera vez la utilidad clínica de estas secuencias en la MCA, al observar RTG en el miocardio del VD en el 67% de los enfermos con esta afección, lo que se correlaciona con la inducibilidad de taquicardias ventriculares monomórficas en estudios electrofisiológicos.

Posteriormente, Sen-chowdhry et al⁵ demostraron que la presencia de RTG en ventrículo izquierdo (VI) es un hallazgo que permite el diagnóstico de MCA con más sensibilidad y especificidad que con el RTG en VD. Recientemente se ha publicado una actualización de los criterios diagnósticos de la *Task Force*⁶ en la que se incluye el diagnóstico genético, y esto va a permitir diagnosticar a un mayor número de pacientes con MCAI. Respecto a la utilidad clínica del RTG en VI para el diagnóstico de MCA y sobre todo en fenotipos izquierdos, las publicaciones son escasas y no ha sido incluido en los criterios diagnósticos 2010.

Por ello, los objetivos del presente estudio son describir el tipo de afección observada con CRM en pacientes con MCA, describir la prevalencia y los patrones de RTG y establecer un *score* que permita un diagnóstico estructurado de los diferentes fenotipos anatómicos.

MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se revisaron las bases de datos de las unidades de CRM (Filemaker Pro, versión 8.1, Estados Unidos) de tres hospitales (Hospital Clínico Universitario,

Hospital Universitario La Fe, Hospital General Universitario de Valencia) entre los años 2006 y 2010, y posteriormente la historia clínica informatizada de los pacientes seleccionados a partir de dichas bases de datos.

En las bases de datos de las unidades de CRM, se seleccionaron los registros informados como compatibles con MCA. Posteriormente se revisó la historia clínica informatizada para obtener datos clínicos: forma de presentación, existencia de arritmias, hallazgos del electrocardiograma (ECG) y monitorización Holter-ECG.

De los 5.685 registros revisados, 32 fueron informados como sospechosos de MCA. En 6 de ellos no había diagnóstico clínico concluyente y fueron excluidos (3 con dilatación severa y disfunción de VD, 2 con alteraciones de la contractilidad segmentaria y disfunción leve de VD y 1 que presentaba únicamente alteraciones de la contractilidad segmentaria de VD).

Score de afección biventricular

Se elaboró un *score* de afección biventricular para definir la distribución de rasgos morfológicos y establecer un diagnóstico estructurado de los diferentes fenotipos. Para la realización del *score*, en primer lugar fue necesario un diagnóstico de afección univentricular (MCAI o miocardiopatía arritmogénica derecha [MCAD]) o biventricular basado en la observación de las imágenes de CRM. Después se valoraron en ambos ventrículos: alteraciones de la contractilidad segmentaria, dilatación ventricular, disfunción sistólica y RTG.

Si estos rasgos afectaban al VI, se valoraba cada rasgo con -1; si, por el contrario, los rasgos afectaban al VD, se valoraba con 1. El *score* se obtendría sumando toda la puntuación obtenida (tabla 1). De esta forma, la presencia de rasgos equilibrados en ambos ventrículos daría lugar a un *score* 0, que correspondería a una afección biventricular pura, mientras que valores negativos o positivos corresponderían a una predominancia izquierda o derecha respectivamente. Por ejemplo, una MCAI diagnosticada únicamente por RTG en VI tendría un *score* de -1, e igualmente una MCAB con alteraciones de la contractilidad segmentaria en VD, RTG en VI y disfunción sistólica de VI tendría también el mismo *score*, por lo que, para diferenciarlas, hablaríamos de una MCAB con *score* -1 o de una MCAI con *score* -1. El *score* consta del diagnóstico de afección univentricular o biventricular basado en la inspección de las imágenes de CRM (MCAB, MCAI o MCAD) junto con la puntuación obtenida. Este *score* no es un indicador de severidad, sino un indicador morfológico de predominancia ventricular, que nos va a permitir definir estructuralmente una afección biventricular pura (*score* 0), biventricular con predominancia derecha o izquierda (cualquier *score* distinto de 0) y formas

Tabla 1

Score morfológico de predominancia ventricular (suma de rasgos morfológicos)

	VI	VD
Alteraciones de la contractilidad segmentaria	-1	1
Disfunción ventricular	-1	1
Dilatación	-1	1
Realce tardío de gadolinio	-1	1

VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

univentriculares con escasos (*score* 1, 2, -1 o -2) o múltiples rasgos de afección (*score* -3, -4, 3 o 4).

Diagnóstico

Se incluyó en el estudio a los pacientes con estudio por CRM compatible con MCA y diagnóstico clínico de MCA.

En pacientes con MCAI o MCAB izquierda predominante, el diagnóstico clínico se realizó por la presencia en CRM de un patrón epicárdico de RTG en VI con historia familiar en parientes de primer grado positiva. Los casos índice (3 pacientes) que acudieron con muerte súbita resucitada o taquicardia ventricular sostenida (2 pacientes) y síncope de esfuerzo (1 paciente) presentaban RTG y la misma afectación en algún familiar de primer grado, pero se consideró necesaria para el diagnóstico clínico la confirmación genética. Actualmente contamos con confirmación genética en todos los casos de MCAI y en 4 casos de MCAB.

Cardiorresonancia magnética

Los estudios de CRM fueron realizados por cinco cardiólogos dedicados a la resonancia magnética y con amplia experiencia en ese campo.

Tras la inclusión, los estudios fueron reevaluados por dos observadores que consensaron el diagnóstico respecto a las variables cualitativas.

Se realizó un estudio de correlación intraclase (CCI) y concordancia interobservador seleccionando al azar a 11 pacientes de la muestra, que fueron reevaluados por uno de los cardiólogos participantes. Se obtuvo: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (CCI = 0,92; intervalo de confianza [IC], 0,8-0,9), fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD) (CCI = 0,7; IC, 0,3-0,9), volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI) (CCI = 0,83; IC, 0,5-0,9), volumen telediastólico del ventrículo derecho (VTDVD) (CCI = 0,72; IC, 0,4-0,9). Las alteraciones de la contractilidad segmentaria y presencia de RTG en VI obtuvieron un índice kappa de concordancia interobservador de 0,83 y 0,74 ($p < 0,01$) respectivamente; la presencia o ausencia de RTG en VD, $\kappa = 0,5$ ($p = 0,05$) y respecto a las alteraciones de la contractilidad segmentaria en VD, $\kappa = 0,8$ ($p < 0,01$).

Las exploraciones se realizaron en un equipo de 1,5 T (Magnetom Avanto o Magnetom sonata) versión Syngo MR 2004 V (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania).

El protocolo utilizado incluyó:

1. Secuencias de cine: True FISP (*true fast imaging with steady-state precession sequence*), tiempo de repetición 2,8 ms, tiempo de eco 1,2 ms, ángulo de *flip* 58°, matriz 225 × 192, campo de visión 370-270 mm, segmentadas en apnea, con sincronización del ECG retrospectiva, obtenidas en: plano de dos cámaras, tracto de salida de VI, 6-8 cortes de tracto de salida de VD (grosor de corte, 8 mm sin espacio entre cortes) y 6-8 cortes de eje corto secuenciales de base a ápex (grosor de corte, 8 mm, con 2 mm entre cortes), 6-8 cortes de planos de cuatro cavidades (grosor de corte, 8 mm sin espacio entre cortes).
2. Secuencias morfológicas. TSE T1: tiempo de repetición, 70 ms; tiempo de eco, 26 ms; campo de visión 340 × 81, matriz 256 × 192, y la misma secuencia en la misma localización con pulso de saturación grasa. TSE T2: tiempo de repetición, 800 ms; tiempo de eco, 81 ms; matriz 256 × 192, en idéntica localización a las secuencias funcionales (grosor de corte, 8 mm con 2 mm entre cortes).
3. Secuencias de viabilidad: Turbo FLASH (*turbo fast low angle shot*) segmentadas; tiempo de repetición, 700 ms; tiempo de eco, 1,55 ms; ángulo de *flip*, 45°; matriz 256 × 192; campo de visión

340-78 mm; grosor de corte, 8 mm con 2 mm entre cortes, 2 R-R. En los mismos planos que las secuencias funcionales de cine, adquiridas 5-8 min después de la administración de 0,1 mol/kg de gadolinio-DTPA en bolo a través de una vena periférica.

Los datos de volúmenes y fracción de eyección de ambos ventrículos se analizaron mediante el *software* MASS (QMass MR 6.1.5 para Windows) de Medis.

Estudio genético

Se incluyó a los pacientes de uno de los centros participantes (Hospital Universitario La Fe) ($n = 11$) en un protocolo de estudio genético previamente autorizado por el comité ético del hospital y por cada uno de los participantes. Así, en los probandos (el paciente más sintomático o patológico dentro de una familia) se realizó un cribado de mutaciones mediante secuenciación convencional (ABI Prism 3100 sequencer Applied Biosystems) de los exones y las regiones intrónicas adyacentes de los cuatro genes desmosómicos principales: plakoglobina, plakofilina-2, desmogleína-2, desmocolina-2 y desmoplaquina, en ADN de sangre periférica.

Se consideró mutaciones causales a las variantes genéticas previamente identificadas como tales y las nuevas que ocasionan cambios relevantes en la estructura de la proteína y cosegregan con el fenotipo de la familia.

Identificada una o más mutaciones en un probando, se verificó su presencia o ausencia en los demás familiares de primer grado. La presencia de las mutaciones identificadas previamente en el probando se consideró resultado positivo confirmatorio.

Análisis estadístico

Se analizaron las siguientes variables:

1. Los volúmenes telediastólicos indexados de ambos ventrículos; se consideró patológico^{6,7} en VD un VTDVD indexado > 100 ml/m² y en el VI un VTDVI indexado > 98 ml/m².
2. Una FEVI $< 55\%$ ⁷ y una FEVD $< 40\%$ ⁶, que es el dato cuantitativo obtenido mediante CRM que se considera, en presencia de alteraciones de la contractilidad segmentaria, criterio diagnóstico mayor de MCA en los criterios de la *Task Force* de 2010.
3. La presencia o ausencia de alteraciones de la contractilidad segmentaria en ambos ventrículos. En VD consideramos

Tabla 2

Datos clínicos de la población estudiada

	MCAD	MCAI	MCAB
Motivo de estudio, n (%)	2	5	19
<i>Estudio familiar</i>		5 (100)	4 (21)
<i>Clínica</i>	2 (100)		15 (78)
Síncope	1 (50)		5 (26)
Palpitaciones	1 (50)		1 (5)
Disnea			1 (5)
Muerte súbita resucitada o TVS			8 (42)
Varones, n (%)	2 (100)	1 (20)	14 (74)
Edad (años)	(32-43)	44 (13-68)	38 (11-60)
Cumplen TFC	2 (100)	3 (60)	13 (68)
1994	2 (100)		7 (37)
Familiares 2002		1 (20)	4 (21)
2010		2 (40)	2 (10)

MCAB: miocardiopatía arritmogénica biventricular; MCAD: miocardiopatía arritmogénica derecha; MCAI: miocardiopatía arritmogénica izquierda; TFC: *Task Force Criteria*; TVS: taquicardia ventricular sostenida.

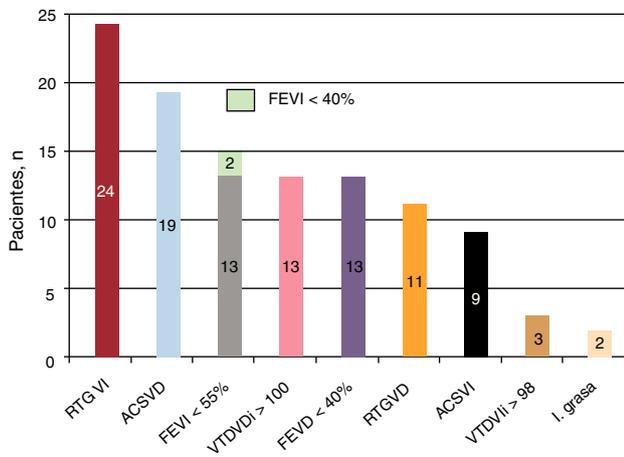


Figura 1. Frecuencia de rasgos morfológicos en la muestra. ACSVD: alteraciones de la contractilidad segmentaria en ventrículo derecho; ACSVI: alteraciones de la contractilidad segmentaria en ventrículo izquierdo; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; I. grasa: infiltración grasa en el ventrículo derecho; RTGVD: realce tardío de gadolinio en el ventrículo derecho; RTGVI: realce tardío de gadolinio en el ventrículo izquierdo; VTDVDi: volumen telediastólico del ventrículo derecho indexado; VTDVII: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo indexado.

alteraciones: aneurismas (amplias áreas de adelgazamiento de la pared con aumento de volumen en sístole o discinesia), y microaneurismas (pequeñas áreas que protruyen en la pared del VD en diástole con movimiento asincrónico en sístole).

- La presencia de RTG en VD y en VI.
- La presencia de infiltración grasa en cualquiera de los dos ventrículos.
- El patrón de RTG (epicárdico, transmural, intramiocárdico o mixto).
- La localización del RTG (inferior, septal, anterior, lateral e inferolateral).

Para el análisis se empleó el paquete estadístico SPSS 15.0. Las variables cuantitativas se expresaron como media ± desviación estándar y las cualitativas, como porcentajes. Se empleó el test

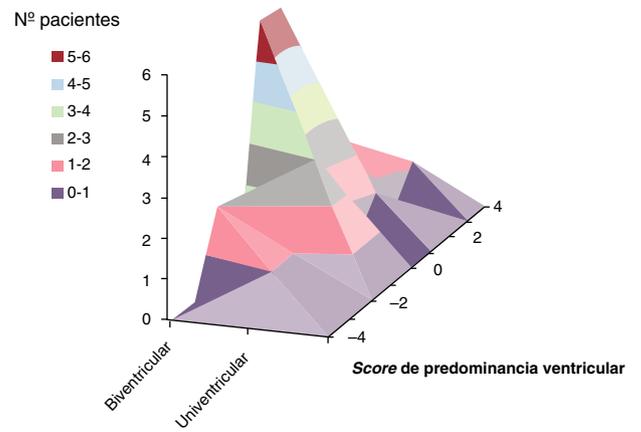


Figura 2. Distribución de pacientes según el score de afección biventricular.

de Kolmogorov-Smirnov como prueba de normalidad de la variable score.

RESULTADOS

Se incluyó a 26 pacientes consecutivos con diagnóstico clínico de MCA; el 67% eran varones y la media de edad era 40 ± 16 años.

En la tabla 2 se muestran los datos de presentación clínica de los pacientes en función de los diferentes tipos anatómicos de MCA y el porcentaje de pacientes que cumplen los Task Force Criteria (1994⁸, 2002⁹ y 2010⁶) según los hallazgos de la historia clínica.

Hubo 8 pacientes que ingresaron como muerte súbita resucitada o taquicardias ventriculares sostenidas y ese ingreso se ha producido en MCAB, en 3 casos (38%) sin dilatación ni disfunción de VD.

Análisis de rasgos morfológicos en la muestra

Se observó afección de VD en 19 pacientes (73%). De ellos, 13 pacientes (50%) presentaban dilatación y disfunción de VD y 6 (23%) tenían únicamente una afección leve, con aneurismas o microaneurismas. Observamos RTG en VD en 11 pacientes (42%).

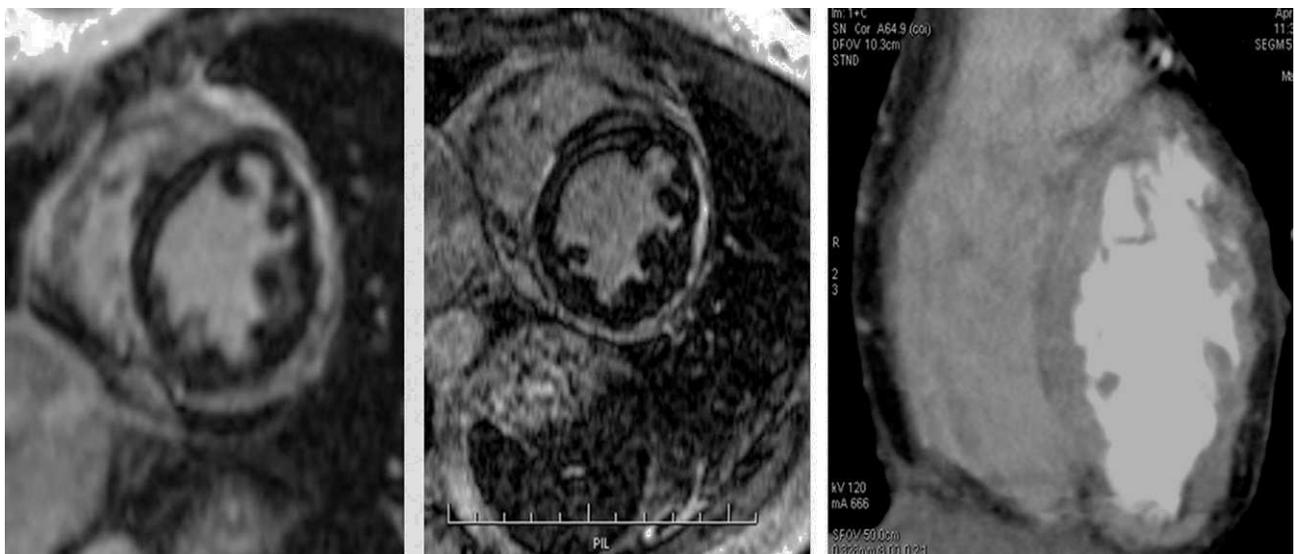


Figura 3. Miocardiopatía arritmogénica izquierda. Imágenes de viabilidad Turbo-FLASH obtenidas en cortes de eje corto a nivel basal con saturación grasa (imagen central) y sin saturación grasa (imagen izquierda) y reconstrucción multiplanar de capturas de tomografía computarizada multicorte para obtener un corte de eje corto basal, en el que se observa un borde epicárdico festoneado que indica infiltración fibroadiposa epicárdica.

Se observó infiltración grasa en VD únicamente en 2 (7%) y ningún paciente la tenía en VI.

Se observó afección de VI en 24 pacientes (92%), todos con RTG en VI. De ellos, 15 pacientes (57%) presentaron disfunción sistólica y en 2 casos la FEVI era $< 40\%$. Observamos también alteraciones de

la contractilidad segmentaria en VI en 9 pacientes (34%). En 3 pacientes (11%) se observó dilatación ventricular izquierda, y ninguno de ellos recibió diagnóstico de MCAI. El número de pacientes que presentan cada uno de los rasgos anatómicos está representado en la [figura 1](#).

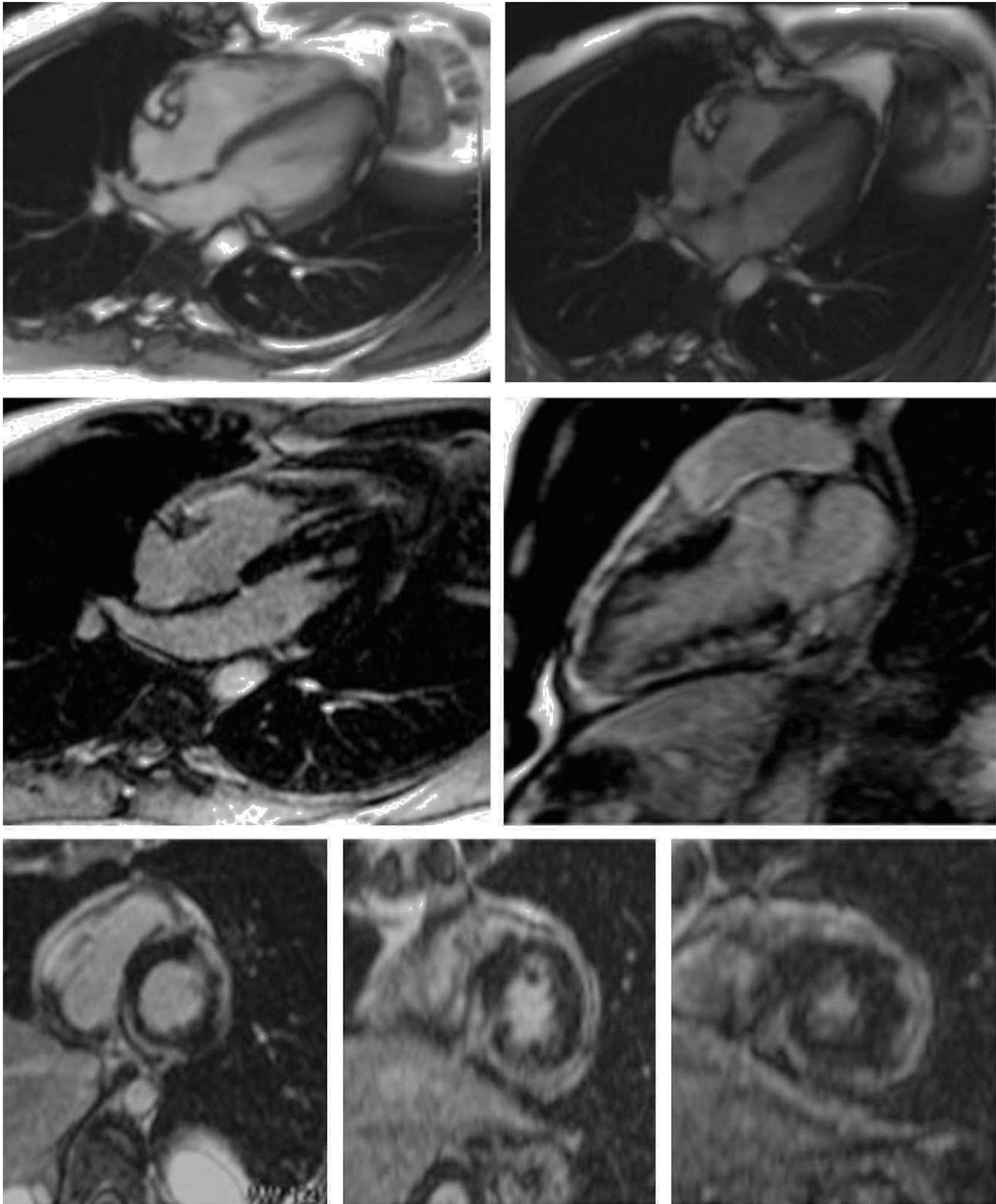


Figura 4. Miocardiopatía arritmogénica biventricular. Imágenes de cine True FISP en plano de cuatro cámaras en sístole y diástole (fila superior) e imágenes de viabilidad (fila central e inferior) en planos de dos y cuatro cámaras y eje corto, que muestran ambos ventrículos con volúmenes normales. Aneurisma subtricuspídeo en el ventrículo derecho con realce tardío de gadolinio. Severo patrón de realce tardío de gadolinio epicárdico en las caras inferior, inferolateral y lateral de ventrículo izquierdo.

La localización del RTG en VI fue inferior en 17 pacientes (65%), inferolateral en 16 (61%) y lateral en 15 (57%). La localización menos frecuente fue la septal, en 7 pacientes (26%).

El RTG fue epicárdico en 12 pacientes (46%), transmural en 5 (19%) e intramiocárdico en 3 (11%); 4 pacientes (15%) presentaron realce mixto, epicárdico y transmural.

Análisis de fenotipos según el score

Respecto al *score*, obtuvimos una media de $0,46 \pm 1,6$. Se estableció un diagnóstico en subtipos anatómicos según la afección (univentricular o biventricular) y la puntuación. La distribución según el *score* está representada en la *figura 2*. Observamos afección univentricular en 7 pacientes (26%), 5 pacientes con MCAI, 4 de ellos

con escasos rasgos de afección (*score* -1, -2) y sólo 1 paciente con múltiples rasgos de afección (alteraciones de la contractilidad segmentaria en VI, disfunción leve y RTG (*score* -3) (*vídeo 1*). Dos pacientes con MCAD, uno de ellos con escasos rasgos de afección (*score* 2) y otro con múltiples rasgos (*score* 4).

Hubo 19 pacientes (73%) con afección biventricular (MCAB): 6 (23%) con MCAB pura (*score* 0) (*vídeo 2*), 2 pacientes con predominancia izquierda (*score* -2) y 11 pacientes con predominancia derecha, 6 de ellos con predominancia leve (*score* 1).

El fenotipo observado con mayor frecuencia fue MCAB con predominancia derecha (*vídeo 3*) en 11 pacientes (42%), seguido de la MCAB pura en 6 (23%) y MCAI en 5 (19%). Los menos frecuentes fueron la MCAD y la MCAB con predominancia izquierda, con 2 pacientes de cada tipo.

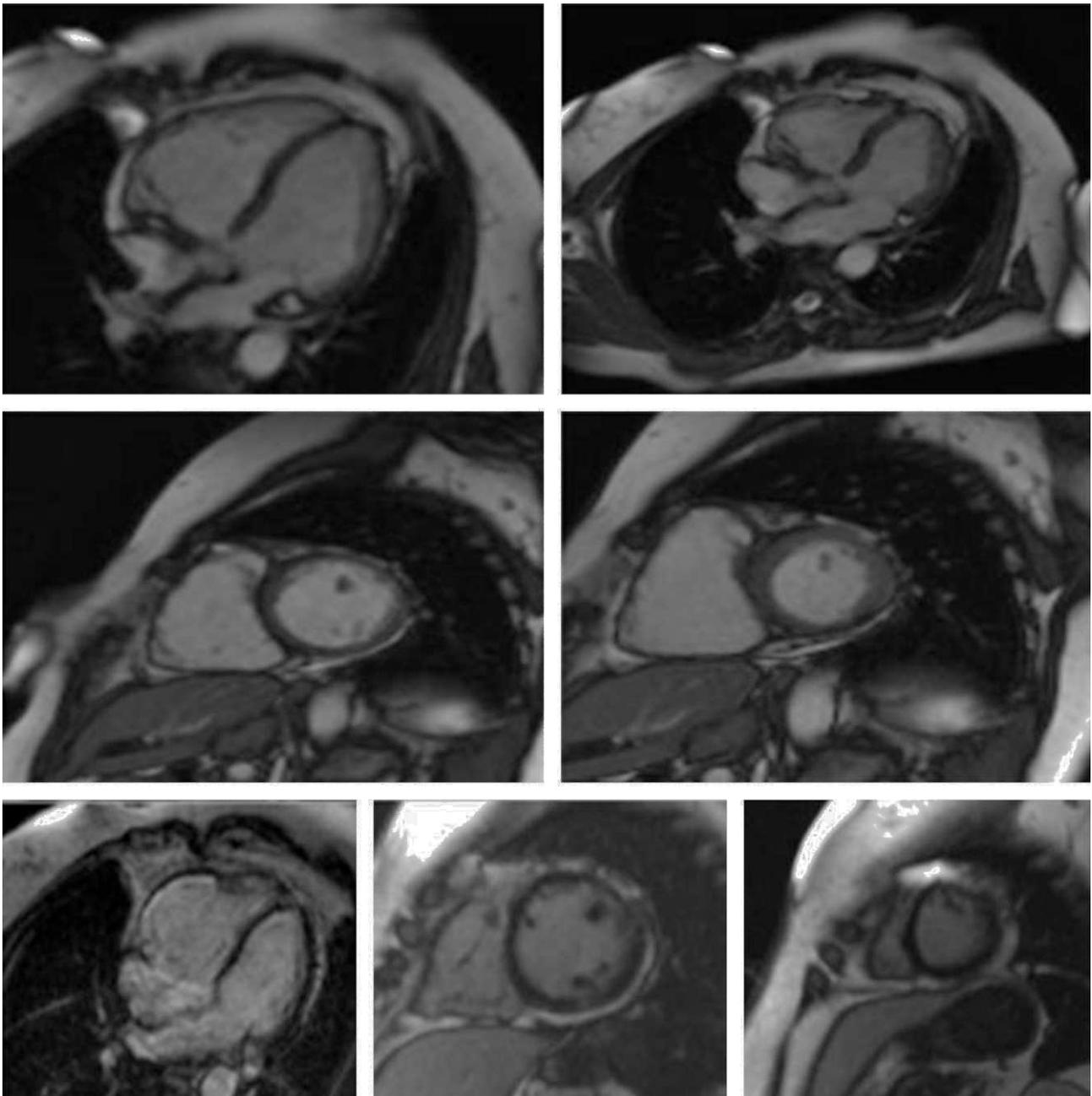


Figura 5. Miocardiopatía arritmogénica derecha. Imágenes de cine True FISP (fila superior y central) en diástole y en sístole obtenidas en planos de cuatro cámaras y eje corto basal y de viabilidad Turbo FLASH (fila inferior), que muestran un ventrículo derecho dilatado con aneurisma subtricuspidé.

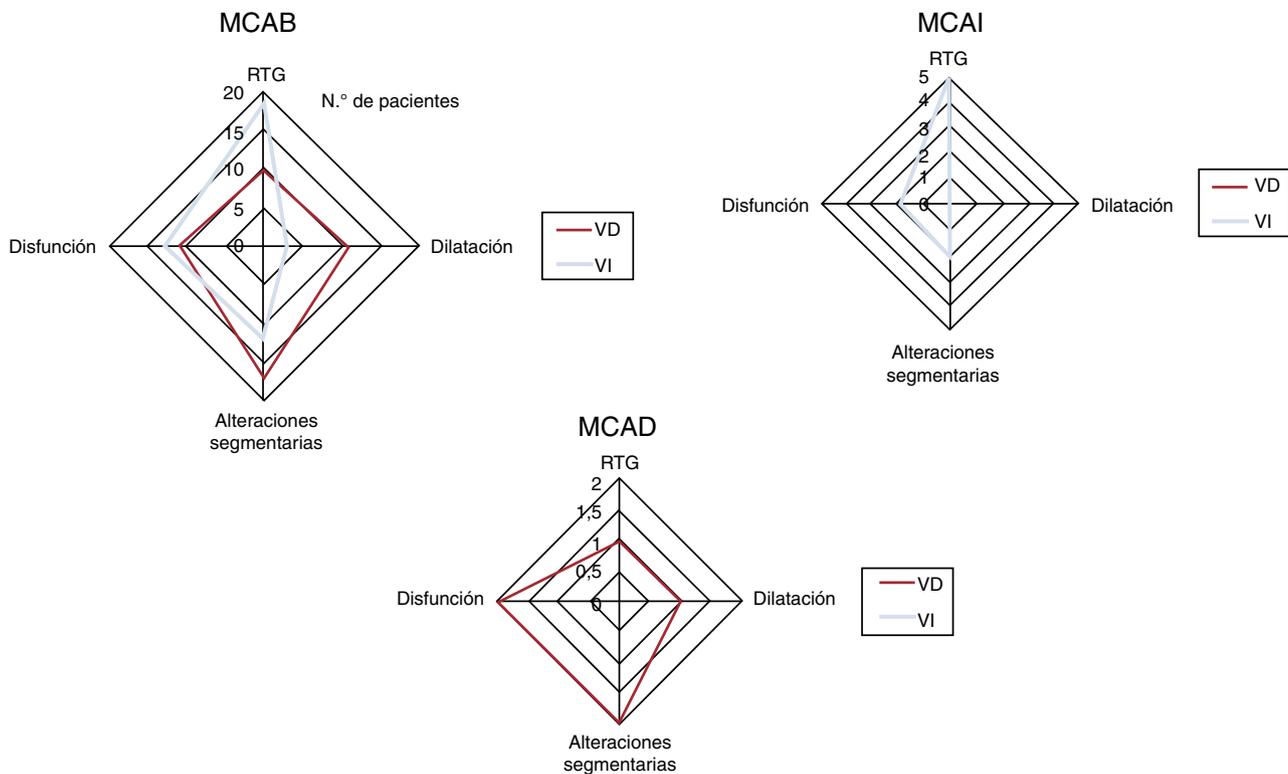


Figura 6. Distribución de rasgos según fenotipos. Los diferentes valores representan a pacientes afectados dentro del grupo. MCAB: miocardiopatía arritmogénica biventricular; MCAD: miocardiopatía arritmogénica derecha; MCAI: miocardiopatía arritmogénica izquierda; RTG: realce tardío de gadolinio; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Análisis de rasgos según fenotipos

Dentro del fenotipo de MCAI (5 pacientes) (fig. 3), el rasgo que observamos con mayor frecuencia fue la presencia de RTG epicárdico en VI en todos ellos, seguido de disfunción leve de VI en 2 pacientes y alteraciones de la contractilidad segmentaria en VI en 2 pacientes.

En el fenotipo MCAB (19 pacientes) (fig. 4), el rasgo que se observa con mayor frecuencia es la presencia de RTG en VI en todos, seguido de alteraciones de la contractilidad segmentaria de VD en 17 pacientes, disfunción ventricular izquierda en 13, disfunción ventricular derecha en 11, aumento de volúmenes de VD en 12, RTG en VD en 10 y dilatación de VI en 3.

En el fenotipo MCAD (2 pacientes) (fig. 5), observamos alteraciones de la contractilidad segmentaria y disfunción de VD en 2 pacientes y dilatación y RTG en VD en 1 paciente. La figura 6 presenta la distribución de rasgos según fenotipos.

Estudio genético

Se realizó estudio genético a 11 pacientes (42%), de los que 5 tenían diagnóstico de MCAI y 6, de MCAB. Se observaron mutaciones en desmoplaquina en 6 pacientes; 2 pacientes eran dobles mutantes (desmoplaquina y variante en desmocolina) y 1 paciente tenía una variante en desmoplaquina y otra en plakofilina-2. Por último, en 2 pacientes diagnosticados de MCAB no se encontró mutación confirmatoria.

DISCUSIÓN

El hallazgo más frecuente en esta muestra es la presencia de RTG epicárdico en las caras inferior, inferolateral y lateral del VI

(92%). En un número significativo de pacientes (62%) se observa disfunción sistólica de VI, pero esta afección es leve, y sólo en 2 casos la fracción de eyección era inferior al 40%. Por otra parte, la dilatación del VI es el hallazgo menos frecuente, y en esta serie se observó únicamente en pacientes con afección biventricular grave. La afección del VI no se traduce en dilatación y disfunción graves, sino más bien en alteraciones difícilmente detectables con las técnicas ecocardiográficas habituales, aunque de indudable relevancia clínica, pues se ha identificado en diversos estudios como uno de los factores predictores más potentes de muerte súbita y/o recurrencia de arritmias ventriculares¹⁰⁻¹².

Houlot et al¹³ estudiaron prospectivamente una cohorte de 130 pacientes e identificaron la insuficiencia cardiaca derecha y la presencia de disfunción ventricular izquierda como factores de riesgo independientes de muerte cardiaca.

Todos los casos de muerte súbita resucitada o taquicardia ventricular sostenida observados en la muestra se han producido en fenotipos biventriculares en el 38% de los casos, sin aumento de volúmenes ni disfunción de VD.

Esta serie es una de las primeras con un porcentaje importante de MCAI puras con diagnóstico clínico, de imagen y genético. Es importante destacar que en estos pacientes el diagnóstico se realizó inicialmente con CRM y en todos ellos se ha obtenido confirmación genética, lo que hace pensar que el diagnóstico en los fenotipos izquierdos mediante CRM con técnicas de realce es una herramienta válida y aconsejable en un contexto clínico compatible, aunque los estudios que lo avalan son escasos y actualmente la sospecha diagnóstica obtenida mediante CRM debe ser confirmada con estudio familiar y técnicas de estudio genético.

Este hecho, que es una aportación fundamental del estudio, supone al mismo tiempo una limitación importante, pues las formas izquierdas y biventriculares izquierdas predominantes no están completamente representadas en los actuales *Task Force Criteria*, de forma que entre los pacientes con inicio arritmico,

incluso contando con confirmación genética y datos de CRM deafección anatómica, hay un porcentaje que no cumple los *Task Force Criteria* debido a que laafección izquierda sigue sin estar incluida en los criterios de imagen.

Nuestro estudio amplía notablemente el espectro anatómico de esta miocardiopatía y aporta la observación clínica de la existencia de una continuidad anatómica entre fenotipos izquierdos y derechos, pues observamos con frecuencia alteraciones de la contractilidad segmentaria de VD en fenotipos izquierdos y RTG en VI en fenotipos derechos.

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se ha seleccionado a los pacientes por criterios de imagen y, por lo tanto, no se puede descartar un sesgo de selección. Laafección del VI es muy frecuente incluso en fenotipos predominantemente derechos; esto podría reflejar un sesgo de selección, pues son pacientes conafección estructural importante. Por otra parte, nuestros resultados muestran escasa representación de casos leves de MCAD, quizá porque es complejo que desde la unidad de imagen se emita un diagnóstico de MCA en presencia de alteraciones leves de la contractilidad segmentaria o grados leves de disfunción ventricular derecha, debido a que el profesional es consciente de que se da un porcentaje no despreciable de falsos positivos¹⁴.

Dalal et al¹⁵ han publicado recientemente una serie de enfermos con MCA estudiados con CRM de manera prospectiva con protocolos que incluyen secuencias de RTG e incluso estudio genético. Estos autores no obtuvieron la misma prevalencia deafección ventricular izquierda ni de RTG, ya que, de 25 pacientes genotipificados de MCA, sólo 4 teníanafección del VI, y esta consistía en la presencia de grasa intramiocárdica en el VI. La explicación a esta disparidad de resultados puede radicar en que se trata de poblaciones diferentes, que la técnica de CRM puede ser diferente y también que el modo de seleccionar a los pacientes ha sido distinto. El genotipo de los pacientes estudiados de nuestra serie muestra fundamentalmente mutaciones en desmoplaquina, mientras que en la serie de Dalal et al las mutaciones en la plakofilina son más prevalentes.

En cuanto a la técnica de CRM empleada, es llamativo que Dalal et al encuentren infiltración grasa en el VI en todos los pacientes conafección de este, cuando en la literatura la infiltración grasa en el VI es un hallazgo relativamente raro. El hallazgo de infiltración grasa no demuestra utilidad clínica en nuestra serie, pues se detectó tan sólo en 2 pacientes. El problema fundamental es el escaso grosor de la pared de VD que se encuentra en continuidad con la grasa epicárdica, y esto produce errores por volumen parcial, lo que implica muy baja reproducibilidad. Por otra parte, la serie de Dalal et al incluye a familiares con genotipo positivo, mientras que en nuestra serie los pacientes están seleccionados según un diagnóstico inicial por imagen.

Por otra parte, también hay series publicadas que muestran datos similares a los nuestros^{4,16}, con importanteafección ventricular izquierda y de RTG en VI y que, al igual que nosotros, encuentran una proporción importante de mutaciones en desmoplaquina. Los autores de estas series también destacan el valor del RTG en VI y observan mayores sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de MCA que con otros rasgos anatómicos.

En el contexto de esta enfermedad, es difícil encontrar series que permitan extrapolar los datos obtenidos, y hay que valorar los resultados a la vista de la población incluida y los criterios de selección empleados.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que existe un pequeño porcentaje de enfermos con fenotipos de MCAI puros y biventriculares izquierdos predominantes que no pueden ser diagnosticados con los actuales criterios de la *Task Force* incluso contando con confirmación genética, alteraciones del ECG y datos CRM deafección del VI.

Esperemos que la introducción de la CRM en la práctica clínica permita detectarlos en mayor medida, de forma que aumente la evidencia científica y se generen herramientas diagnósticas específicas para ellos.

CONCLUSIONES

Laafección del VI es muy frecuente en esta serie; la presencia de RTG epicárdico en las caras inferior, inferolateral y lateral es el rasgo observado en mayor número de pacientes y la dilatación, el rasgo menos frecuente. Estaafección no se traduce, por lo tanto, en dilatación y disfunción graves, sino en alteraciones difícilmente detectables con las técnicas de imagen habituales.

En cuanto al *score* de predominancia ventricular, el fenotipo observado con mayor frecuencia en las unidades de CRM es la MCAB con predominancia derecha.

Es adecuado apuntar que la CRM con técnicas de RTG va a conllevar, en un contexto clínico compatible, un alto índice de sospecha de MCAI que se deberá confirmar con estudio familiar y genético.

AGRADECIMIENTOS

A los integrantes de la Unidad de Valoración de Muerte Súbita Familiar de la Comunidad Valenciana por su tesón en desarrollar un enfoque multidisciplinario de las cardiopatías familiares. A todos los compañeros de la unidad de imagen cardíaca y no cardíaca por su apoyo y colaboración.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido parcialmente financiado con ayudas del Instituto de Salud Carlos III (PI070831, CP0700326, RD06/0014/0004) y la Sociedad Valenciana de Cardiología.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

MATERIAL ADICIONAL



Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2011.07.014](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.07.014).

BIBLIOGRAFÍA

- Capulzini L, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Arritmias y enfermedades del corazón derecho: de las bases genéticas a la clínica. *Rev Esp Cardiol*, 2010; 63:963-83.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*, 2008;52:2175-87.
- Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. The utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*, 2008;23:38-45.
- Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, Martinez C, Bomma C, Nasir K, et al. Non-invasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*, 2005;45:98-103.
- Sen-Chowdhry S, Prasad SK, Syrris P, Wage R, Ward D, Merrifield R, et al. Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype. *J Am Coll Cardiol*, 2006;48:2132-40.

6. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*, 2010;31:806–14.
7. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2006;8:417–26.
8. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist G, 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.
9. 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.
10. Wichter T, Paul M, Eckardt L, Schulze-Bahr E, Schäfers M, Breithardt G, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Antiarrhythmic drugs, catheter ablation, or ICD. *Herz Cardiovasc Dis*, 2005;30:91–101.
11. 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.
12. Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Long term experience of a tertiary care centre. *Heart*, 2005;91:1167–72.
13. Hulot S, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*, 2004;110:1879–84.
14. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy an update. *Heart*, 2009;95:766–73.
15. Dalal D, Tandri H, Judge DP, Amat N, Macedo R, Jain R, et al. Morphologic variants of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy a genetics-magnetic resonance imaging correlation study. *J Am Coll Cardiol*, 2009;53:1289–99.
16. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation*, 2007;115:1710–20.