

Miocardopatía arritmogénica como causa de muerte súbita en España. Presentación de 21 casos

Beatriz Aguilera*, M.^a Paz Suárez Mier* y Benito Morentin**

*Sección de Histopatología. Instituto de Toxicología de Madrid. **Instituto Anatómico-forense de Bilbao.

anatomía patológica / apoptosis / arritmias / autopsia / deportes / ejercicio físico / hipertrofia ventricular derecha / hipertrofia ventricular izquierda / incidencia / miocardiopatías / muerte súbita / protocolos clínicos / resonancia magnética nuclear

Introducción y objetivos. La miocardiopatía arritmogénica es una enfermedad miocárdica de etiología desconocida caracterizada por el reemplazo progresivo del miocardio del ventrículo derecho y/o izquierdo por tejido fibroadiposo. Afecta con mayor frecuencia a jóvenes, manifestándose por palpitaciones, síncope o muerte súbita. El objetivo de este trabajo es estudiar la frecuencia y características de la miocardiopatía arritmogénica en una serie de casos de muerte súbita en España.

Material y métodos. Se revisan los casos de muerte súbita cardíaca estudiados en el Instituto de Toxicología de Madrid entre 1991 y 1997, analizándose todos los casos diagnosticados de miocardiopatía arritmogénica.

Resultados. Se diagnostican 21 casos (que representan el 0,62% de todos los casos de muerte súbita y el 6,8% de los casos de muerte súbita en menores de 35 años). Corresponden a 20 varones y una mujer (edad media de $24,5 \pm 9,37$ años); once (52,3%) fallecen practicando un deporte y 8 (38%) habían presentado síntomas relacionados con el ejercicio. Sólo en dos casos existía el antecedente de muerte súbita en la familia y sólo uno había sido diagnosticado en vida. Existía compromiso biventricular en 13 casos; del ventrículo izquierdo en 4 y sólo del ventrículo derecho en 4 casos.

Conclusiones. La miocardiopatía arritmogénica es una causa relativamente frecuente de muerte súbita entre adolescentes y adultos jóvenes en España. A menudo es la primera manifestación de la enfermedad. El compromiso miocárdico es más frecuente biventricular que exclusivo del ventrículo derecho. El diagnóstico puede resultar difícil para cardiólogos, patólogos y forenses.

Palabras clave: Miocardiopatía. Arritmia. Muerte súbita.

ARRHYTHMOGENIC CARDIOMYOPATHY CAUSING SUDDEN DEATH IN SPAIN. REPORT OF 21 CASES

Introduction and objectives. Arrhythmogenic cardiomyopathy is a myocardial disease of unknown origin characterized by progressive replacement of right and/or left ventricular myocardium by fibrofatty tissue. Young adult people are more frequently affected and symptoms include palpitations, syncopes or sudden death. The objective of this study is to assess the frequency and characteristics of arrhythmogenic cardiomyopathy as a cause of sudden death in a series of cases in Spain.

Material and methods. Among the sudden death cases studied at the Toxicology Institute of Madrid between 1991 and 1997, those with arrhythmogenic cardiomyopathy diagnosis were analysed.

Results. 21 cases were diagnosed (0.62% of all sudden deaths and 6.8% of sudden deaths under 35 years). There were 20 males and one female (mean age 24.5 ± 9.37 years); eleven (52.3%) died during sport activity and 8 (38%) had previous exercise related symptoms. In only two cases other members of the family had died suddenly and only one had been diagnosed in life. Biventricular involvement was observed in 13 cases; isolated involvement of the left ventricle in 4, and isolated involvement of the right ventricle in 4.

Conclusions. Arrhythmogenic cardiomyopathy is a relatively frequent cause of sudden death in the young population in Spain. It is very often the first manifestation of the disease. The myocardial involvement is more frequently biventricular than isolated in the right ventricle. The diagnosis could be difficult for cardiologists, pathologists and forensic doctors.

Key words: Cardiomyopathy. Arrhythmia. Sudden death.

(Rev Esp Cardiol 1999; 52: 656-662)

Correspondencia: Dra. B. Aguilera.
Luis Cabrera, 9. 28002 Madrid.
Correo electrónico: histop@mad.inaltox.es

Recibido el 28 de octubre de 1998.
Aceptado para su publicación el 18 de marzo de 1999.

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía arritmogénica (MCA), también conocida como displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD), es una enfermedad miocárdica de

causa desconocida que se caracteriza morfológicamente por el reemplazo progresivo del miocardio del ventrículo derecho por tejido adiposo o fibroadiposo, que típicamente en su comienzo es regional, que en su evolución se hace global y que puede comprometer al ventrículo izquierdo¹.

Clínicamente se manifiesta, especialmente en adultos jóvenes, por palpitaciones, síncope o muerte súbita que aparecen característicamente en relación al ejercicio. Algunos casos evolucionan hasta la insuficiencia cardíaca congestiva, a veces tan severa que puede requerir trasplante cardíaco². En 1994, el grupo que estudia las enfermedades miocárdicas de la Sociedad Europea de Cardiología publicó los criterios diagnósticos de esta entidad³.

Virmani et al, en 1982, fueron los primeros en destacar que la muerte súbita puede ser la primera manifestación de esta enfermedad, presentando 3 casos de jóvenes que fallecen súbitamente en relación con una actividad física intensa, sin sintomatología clínica previa⁴.

La incidencia de la MCA como causa de muerte súbita es muy variable en los diversos trabajos consultados. Presentamos nuestra experiencia en el Instituto de Toxicología de Madrid, con el fin de determinar la frecuencia, edades de los afectados, sexo, incidencia familiar, sintomatología previa y circunstancias en las que se ha producido el fallecimiento.

El Instituto de Toxicología de Madrid es un organismo al servicio de la Administración de Justicia y centro de referencia de muestras que son remitidas por los médicos forenses desde las Comunidades Autónomas de Galicia, Asturias, Cantabria, País Vasco, Castilla-León, Madrid, Castilla-La Mancha, Valencia y Murcia, en un área que corresponde aproximadamente a la mitad de España. Queda a criterio del forense qué casos van a ser remitidos al instituto para estudio histopatológico.

Hasta donde llegan nuestros conocimientos, ésta representa la primera serie donde se estudia la incidencia de la MCA como causa de muerte súbita e inesperada en la bibliografía médica española.

MATERIAL Y MÉTODOS

De un total de 3.346 casos consecutivos de muerte súbita en mayores de 2 años (excluyendo los casos de muerte súbita del lactante) remitidos a la Sección de Histopatología del Instituto de Toxicología de Madrid entre los años 1991 y 1997, se estudian los diagnosticados de miocardiopatía arritmogénica. En todos se ha hecho de forma rutinaria un examen químico-toxicológico y autopsia completa para descartar otra causa de muerte. Se han considerado muerte súbita aquellos casos que presentan sintomatología con una duración de menos de 24 h hasta el fallecimiento. Se hace un subgrupo de casos de muerte súbita en menores de 35 años, consistente en 264 casos. En este subgrupo, la muerte se produjo en menos de una hora desde el comienzo de los síntomas.

Los corazones completos fueron pesados, seccionados los ventrículos por cortes transversales paralelos al surco auriculoventricular y la base abierta siguiendo el sentido de la corriente sanguínea. Se verificó el origen de las coronarias y la permeabilidad de las principales ramas epicárdicas por cortes seriados cada 2 mm. Se midieron los perímetros valvulares y se descartó la presencia de valvulopatías. De rutina se tomaron muestras de pared anterior, lateral y posterior de los dos ventrículos, así como del tabique interventricular, en la base, tercio medio y punta, que fueron incluidas en parafina, cortadas a 6 μ y teñidas con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson.

Se diagnosticaron como MCA aquellos casos en los que había reemplazo de la región subepicárdica y/o transmural del miocardio ventricular por tejido fibroadiposo asociado o no con dilatación ventricular, en ausencia de enfermedad valvular, isquémica, de adicción alcohólica y de antecedentes clínicos de miocardiitis. En los casos en que se hizo el diagnóstico morfológico de MCA se envió una encuesta a los familiares para conocer antecedentes clínicos previos, así como hábitos tóxicos, actividad deportiva y antecedentes familiares de muerte súbita.

RESULTADOS

Se realizó el diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica en 21 casos lo que supone el 0,62% del total de casos de muerte súbita estudiados. Dieciocho de los casos están dentro del grupo de 264 casos de muerte súbita en menores de 35 años, lo que representa el 6,8%. Corresponden a 20 varones y 1 mujer, con edades comprendidas entre los 10 y 42 años (edad media $24,5 \pm 9,37$ años). En la **tabla 1** se resumen las características clinicopatológicas de los 21 casos.

Once casos (52,3%) fallecieron realizando un deporte (6 jugando al fútbol, dos en polideportivo, uno jugando al tenis, uno montando en bicicleta y otro practicando *taekwondo*). En los restantes, la muerte súbita no estuvo relacionada con un gran esfuerzo o se produjo durante el reposo.

En ocho de los casos (38%) había antecedentes de síncope, de arritmia cardíaca con crisis de taquicardia en relación al ejercicio, extrasístoles ventriculares o bloqueo de rama derecha.

En los casos 7, 9 y 18 una revisión cardiológica previa no demostró patología. Sólo en uno de los casos (4,7%) se había hecho el diagnóstico de MCA previo a la muerte súbita. En 13 casos (61,8%), la muerte súbita fue la primera manifestación de esta enfermedad. En un caso (caso 11), existía el antecedente de pérdida de conocimiento tras una agresión.

Sólo en 2 de los 21 casos (9,52%) hemos encontrado antecedentes familiares de muerte súbita precoz. El caso 8 había sido diagnosticado un año antes de MCA, tras un golpe casual en el tórax. Un hermano mayor

TABLA 1
Miocardiopatía arritmogénica. Características clinicopatológicas

Caso	Edad (años)	Sexo	Peso del corazón (g)	Tejido fibroadiposo		Necrosis	Infiltrado inflamatorio	Antecedentes clínicos	Circunstancias del fallecimiento	Antecedentes familiares
				VD	VI					
1	18	V	396	++	+++	Células aisladas	Focal	Síncope 15 días antes	Jugando al fútbol	-
2	19	V	453	+	+++	Células aisladas	-	-	Jugando al fútbol	-
3	12	M	306	+++	+++	Células aisladas	Focal	-	En la calle	-
4	33	V	528	+	+++	-	-	-	En el trabajo	-
5	17	V	390	++	+++	-	-	-	Jugando al fútbol	-
6	30	V	405	-	+++	-	Focal	-	Realizando deporte	-
7	13	V	347	+++	-	-	-	Síncope Examen cardiológico (-)	Haciendo calentamiento	-
8	10	V	284	+++	+	-	Focal	Diagnosticado de MCA a los 9 años	Desconocido	Hermano fallecido a los 9 años. Hermana viva con MCA
9	22	V	364	++	+	-	-	Chequeo negativo FV en REA	Practicando taekwondo	-
10	22	V	414	-	+++	-	-	Bloqueo RD	Viendo partido de fútbol	-
11	23	V	403	+	+++	-	-	Pérdida de conocimiento por agresión hace 2 años	Tomando copas	-
12	34	V	430	-	+++	-	-	-	Jugando al fútbol	-
13	22	V	428	+++	-	-	-	Extrasístoles con bigeminismos	Montando en bicicleta	Padre fallecido a los 49 años con TV. Tío MS 48 años
14	25	V	380	+++	++	-	-	Encefalopatía anóxica. Megacolon	En la cama	-
15	19	V	395	+++	-	-	-	-	Jugando al fútbol	-
16	18	V	472	+	+++	-	-	Arritmia en tratamiento (mexiletina, cloroquina)	En casa	-
17	26	V	331	+	+++	-	-	-	Jugando al fútbol	-
18	39	V	543	+	++	-	-	Síncope y taquicardia con el ejercicio (pelotari) ECG normal	En casa	-
19	42	V	417	+++	+	-	-	-	En el trabajo	-
20	42	V	400	-	+++	-	-	-	En la vía pública	-
21	29	V	427	+++	-	-	-	Reconocimiento de empresa (-)	Jugando al tenis	-

FV: fibrilación ventricular; MCA: miocardiopatía arritmogénica; MS: muerte súbita; RD: rama derecha; REA: reanimación; TV: taquicardia ventricular.

había fallecido súbitamente a los 9 años jugando al fútbol, sin que se realizara estudio post mortem. Otra hermana viva de 12 años ha sido diagnosticada de

MCA. El caso 13 estaba en control cardiológico por sus extrasístoles con ecocardiografía dentro de la normalidad. El padre y un tío paterno habían fallecido sú-

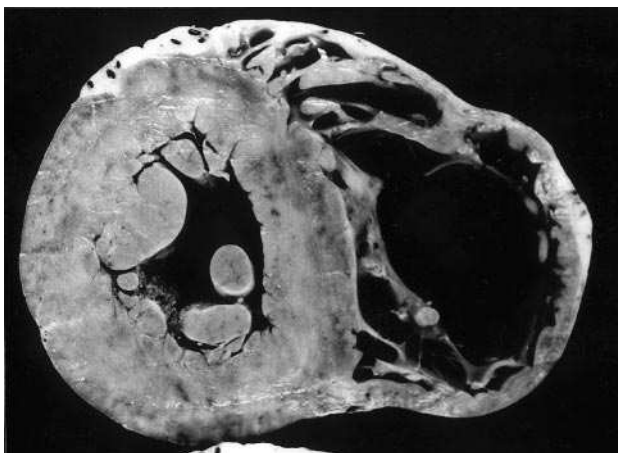


Fig. 1. Importante dilatación del ventrículo derecho, con extenso reemplazo del miocardio por tejido adiposo. En la pared anterior sólo se conserva el miocardio en las trabéculas.

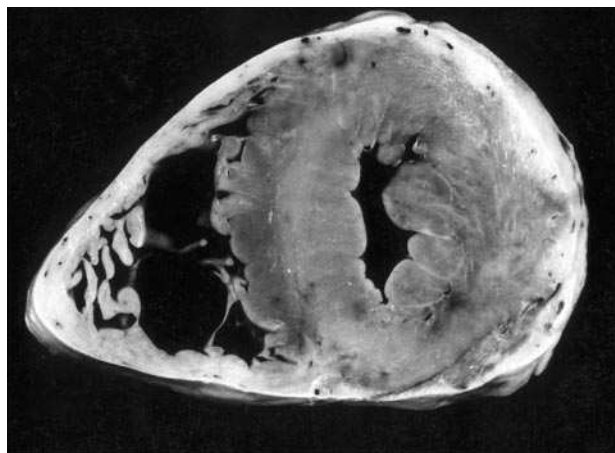


Fig. 2. Afectación biventricular, en la que además del compromiso del ventrículo derecho, se aprecia sustitución subepicárdica del miocardio del ventrículo izquierdo por tejido fibroadiposo.

bita e inesperadamente a los 49 y 48 años, respectivamente, sin que se les realizara estudio autóptico.

Los hallazgos morfológicos demostraron un peso cardíaco mayor al esperado para la edad y la talla en todos los casos, variando entre los 284 y 543 g (peso medio $405,38 \pm 62,78$ g). En ocho casos (38%), el corazón estaba globuloso, con prominencia del ventrículo derecho debido a gran dilatación de la cavidad ventricular. Estos casos correspondieron a aquellos en que había gran reemplazo del miocardio por tejido fibroadiposo, especialmente en la cara anterior y base de este ventrículo, siendo en zonas la pared traslúcida, ya que contactaba prácticamente la grasa epicárdica con el endocardio (fig. 1). Sólo en 4 casos hay compromiso exclusivo del ventrículo derecho.

En 13 casos hay afectación biventricular y en 4 casos la lesión es exclusiva del ventrículo izquierdo. Cuando la lesión compromete al ventrículo izquierdo, adopta una forma muy característica con reemplazo del tercio o mitad subepicárdica del miocardio de parte o toda la pared libre (fig. 2). A veces adopta una forma concéntrica cuando compromete al tabique interventricular, dando una imagen macroscópica inversa a la que produce un infarto subendocárdico. Se ve como una zona muy neta gris amarillenta reemplazando a la porción externa del miocardio.

En el estudio microscópico, en todos los casos hay sustitución del miocardio por proporciones variables de tejido adiposo y fibroso, variación que ocurre de una zona a otra del mismo caso y de caso a caso (fig. 3). Las fibras miocárdicas remanentes muestran marcada hipertrofia y a veces picnosis nuclear. A pesar de que se hizo una minuciosa búsqueda de necrosis de miocitos e infiltrados celulares inflamatorios, sólo en 5 casos (23,8%) se encontraron pequeños focos con necrosis de fibras miocárdicas acompañados de escasos linfocitos e histiocitos. En todos estos casos las ramas vasculares intramurales estaban permeables.



Fig. 3. Corte histológico del ventrículo derecho, donde se demuestra el extenso reemplazo del miocardio por tejido fibroadiposo (Masson, $\times 4$).

DISCUSIÓN

La MCA se caracteriza por episodios de taquicardia ventricular que suele aparecer relacionada con el ejercicio o esfuerzos físicos. El reemplazo del miocardio por tejido adiposo o fibroadiposo es el responsable de la inestabilidad eléctrica con retraso en la conducción creando las bases para la aparición de circuitos de re-entrada⁵.

La sustitución del tejido muscular contráctil por tejido fibroadiposo no contráctil produce alteración de la dinámica ventricular con dilatación del ventrículo derecho, del ventrículo izquierdo o de ambos, que puede evolucionar hacia la insuficiencia cardíaca. En sus estados avanzados, la MCA puede ser, desde el punto de vista clínico, muy difícil de distinguir de una miocardiopatía dilatada⁶.

Son numerosos los trabajos que estudian a la MCA como causa de muerte súbita e inesperada en jóvenes,

muerte que suele ser fulminante, al igual que la de los casos aquí presentados. Su incidencia como causa de muerte súbita precoz es muy variable. Representa el 20% de los casos de muerte súbita en menores de 35 años del norte de Italia en el trabajo de Thiene et al, en que demuestran un claro componente familiar⁷ y sólo el 0,55% en la serie de Goodin et al, entre 547 fallecidos de 15 a 35 años⁸. En contraste, Anderson et al no describen ningún caso en su serie de 183 fallecidos por causa natural entre 5 y 39 años de edad⁹.

En nuestra experiencia en el Instituto de Toxicología de Madrid, analizadas todas las muertes súbitas en mayores de 2 años, la MCA representa el 0,62%. Si sólo consideramos el grupo de 2 a 35 años (264 casos), la MCA representa el 6,8% de los casos de muerte súbita.

Esta diferencia que existe en cuanto a la frecuencia de la MCA como causa de muerte súbita en jóvenes en las diversas series publicadas podría deberse a varios factores: que exista un componente genético en ciertas áreas geográficas, al diferente rango de edad que se considera en las series, a que no se haga una autopsia obligatoria en todos los casos de muerte súbita en jóvenes, a la dificultad de reconocer esta entidad sólo con el examen macroscópico en ausencia de una gran dilatación ventricular y a la diferencia de criterios diagnósticos microscópicos entre los diversos patólogos.

Este estudio no permite determinar la incidencia de la MCA como causa de muerte súbita en España puesto que desconocemos el número de muertes súbitas que hay en nuestro país, a cuántas se les hace autopsia y quién las realiza (patólogo clínico o médico forense). Además, dentro de la medicina legal sabemos que a no todos los corazones de los fallecidos se les hace un estudio histopatológico.

Es llamativo el gran predominio de casos en varones (95,2%) de nuestra serie comparada con la de otras series^{6,7,10,11}, que demuestran una relación aproximada de 2:1 con predominio de casos masculinos.

También existen diferencias con otras series referente al componente familiar, ya que en el 90,47% de nuestros casos no existen antecedentes familiares, en contraste con el 35% de los estudiados en la zona del norte de Italia¹². Esta discrepancia puede deberse en parte al hecho de que nuestro estudio es retrospectivo y es posible que los antecedentes familiares no estén bien recogidos en todos los casos. En los 108 casos estudiados por Buja et al¹² se demuestra que no existen diferencias clínicas, ni patológicas entre las formas familiares y los casos esporádicos.

Se ha mencionado que un ejercicio intenso y el deporte competitivo son los mayores factores de riesgo de muerte súbita en casos de MCA¹³. En nuestra casuística, en el 52,3% de los casos la muerte se produjo durante una actividad física y en los restantes durante una actividad normal o en reposo. En la serie de 60 pacientes estudiados por Peters y Reil, hay 4 casos en los que la muerte súbita no relacionada con el ejercicio

fue la primera manifestación de esta enfermedad, casos en los que se pudo detectar en el momento de la parada cardíaca una fibrilación ventricular¹³. En un estudio entre 1.642 atletas competitivos con manifestaciones arritmicas importantes, en el 6% se diagnosticó una displasia arritmogénica del ventrículo derecho; sin embargo, la prevalencia de esta entidad entre los que tienen un paro cardíaco o una muerte súbita es del 23 y del 25%, respectivamente, por lo que debe prohibirse una actividad deportiva intensa en los jóvenes con este diagnóstico por el alto riesgo que tienen de presentar una muerte súbita¹⁴.

Tres de nuestros casos habían sido objeto de una exploración cardiológica, dos por su sintomatología y otro en un examen rutinario por su condición de atleta (caso 9), sin que se detectaran anomalías. En el estudio multicéntrico de 42 casos publicado por Corrado et al, en el 32% de los casos que en vida habían sido estudiados por angiografía y ecocardiografía no se llegó al diagnóstico de MCA⁶.

Desde un punto de vista macroscópico sólo en un 38% de los casos hemos encontrado dilatación ventricular y, además, hemos observado que, a veces, a simple vista, esta lesión parece menos extensa de lo que se comprueba tras el examen microscópico de las muestras tomadas a diferentes niveles de los dos ventrículos. Por ello, es recomendable el estudio histológico de rutina de todos los corazones de muertes súbitas inesperadas, en especial en jóvenes. Probablemente la técnica apropiada para el diagnóstico clínico sería la resonancia nuclear magnética, que permite detectar, con gran sensibilidad, la presencia de tejido adiposo en el miocardio ventricular¹⁵.

En cuanto a la extensión del reemplazo fibroadiposo del miocardio ventricular, en la mayoría de nuestros casos es biventricular (61,9%), lo que confirma que la miocardiopatía arritmogénica es una lesión generalizada y evolutiva como fue descrito hace algunos años desde el punto de vista clínico^{16,17} y posteriormente por el análisis morfológico de corazones de fallecidos^{6,18}. Cabe destacar el hallazgo de que en 4 de nuestros casos había afectación exclusiva del ventrículo izquierdo. En la bibliografía consultada sólo hemos podido encontrar dos casos semejantes en los que la muerte súbita fue la primera manifestación de su lesión cardíaca¹⁹.

La **tabla 2** recoge los datos comparativos entre las 2 series más amplias de MCA publicada y la nuestra. Realmente las series estrictamente no son comparables, ya que las de Basso et al²⁵ y la de Corrado et al⁶ son series más clínicas y también se incluyen corazones trasplantados y, por tanto, tenían mayores antecedentes clínicos que nuestra serie en la que el estudio se inicia a partir de los casos de muerte súbita. Por otra parte, la serie de Corrado es multicéntrica y Basso y Thiene forman parte del estudio, sin poder determinar cuántos casos aportan.

TABLA 2
Características clinicopatológicas de la MCA. Comparación con otras series

Autor	N.º de casos	Rango de edad (años)	Sexo		Antecedentes familiares (%)	Síntomas previos (%)	Diagnóstico en vida (%)	Debutan con muerte súbita	Muerte súbita ejercicio (%)	Morfología (%)		Necrosis/inflamación (%)
			V	M						VD	VI	
Basso et al ^{25*}	30	15-65	20	10	30	57	13	43,3	43,3	100	47	67
Corrado et al ⁶	42	9-65	27	15	21	71,5	35,7	28,5	38,3	100	40	69
Aguilera et al	21	10-42	20	1	9,52	38	4,7	61,8	52,3	85	85	23,8

*Esta serie engloba la casuística de Thiene et al⁷; MCA: miocardiopatía arritmogénica; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

La MCA es de causa desconocida. Se han postulado varias teorías sobre la etiopatogenia de esta enfermedad. El hecho de que clínicamente se haya demostrado que es una lesión evolutiva parece descartar que se trate de una malformación o displasia, término con el que durante tantos años se ha denominado a esta lesión^{1,2,6}.

Muchos de estos casos tienen una afectación familiar¹². Por estudios genéticos se ha demostrado una herencia autosómica dominante con penetrancia y expresión variables. Hasta el momento se han detectado cuatro genes implicados (ARVD1, ARVD2, ARVD3 y ARVD4), pero deben existir más, ya que existen algunas familias afectadas que no presentan ninguna de las alteraciones genéticas encontradas hasta el momento²⁰⁻²³.

El hallazgo en el estudio morfológico de focos de necrosis e infiltrados inflamatorios presente entre el 20 y el 88% de los casos^{6,7,24,25} ha hecho postular que la MCA pueda ser secuela de una miocarditis. En ninguno de nuestros casos existía el antecedente de una miocarditis previa. Son interesantes los dos casos publicados por D'Amati²⁶ en hermanos con antecedente familiar de muerte súbita, que requirieron trasplante cardíaco, en los que el estudio de los corazones explantados demostró signos de miocarditis biventricular junto a zonas de reemplazo por tejido adiposo.

En nuestra experiencia en el Instituto de Toxicología de Madrid, en casos de muerte súbita que no se han incluido en esta serie, hemos encontrado zonas de miocarditis con necrosis de miocitos junto con otras áreas más evolucionadas con reemplazo del miocardio por tejido fibroadiposo, con mínimo infiltrado de células inflamatorias, indistinguibles de una MCA, lo que sugiere que algunos casos podrían ser secundarios a una miocarditis subclínica.

Rossi compara a la MCA con la miocarditis chagásica, en la que predomina el compromiso del ventrículo derecho que se manifiesta por dilatación e insuficiencia derecha, en la que también hay reemplazo de la región subepicárdica del miocardio por tejido fibroadiposo y que puede asociarse a la formación de un aneurisma en la punta²⁷.

Se postula que agentes infecciosos, tóxicos o reacciones inmunes sean la causa de esta inflamación. Esta teoría no se contradice con la afectación familiar, ya que existe una predisposición genética a que ciertas infecciones virales despierten una respuesta inmune²⁵. Recientemente se ha podido determinar ARN de enterovirus por hibridación in situ en tejido obtenido por biopsia endomiocárdica en uno de dos pacientes con diagnóstico clínico de displasia arritmogénica del ventrículo derecho (fue negativo en el que presentaba afectación familiar)²⁸.

También se ha sugerido que la pérdida de miocitos en la displasia arritmogénica del ventrículo derecho pudiera representar una muerte celular programada o apoptosis. James propone que la remodelación posnatal del ventrículo derecho pudiera deberse a apoptosis de miocitos y que en la DAVD hay una disregulación de esta actividad y que brotes recurrentes de apoptosis lleven a la desaparición progresiva del miocardio y su sustitución por tejido fibroadiposo²⁹. Mallat et al han demostrado apoptosis en 6 de 8 casos de DAVD en miocitos de áreas no afectadas; en cambio, estaba ausente en zonas en las que ya se había producido el reemplazo del miocardio por tejido fibroadiposo³⁰. Diferentes virus pueden desencadenar la apoptosis aun en ausencia de una respuesta inflamatoria²⁵. Valente et al han demostrado apoptosis en biopsias miocárdicas y relacionan su existencia con la evolución clínica de la enfermedad, determinando que está presente en la etapa precoz y sugieren que la destrucción del miocardio se haga más bien por brotes que en forma gradual³¹.

Todas las teorías discutidas hacen pensar en que la MCA puede ser la consecuencia de muchos factores y no tener una etiología única.

CONCLUSIONES

1. La MCA es una causa relativamente frecuente de muerte súbita en España en personas jóvenes (menores de 35 años), especialmente en varones.

2. En el 61,8% de los 21 casos estudiados la muerte súbita fue la primera manifestación de esta enfermedad.

3. En esta muestra el diagnóstico en vida fue excepcional, a pesar de la existencia de síntomas cardíacos previos.

4. Es más frecuente la afectación biventricular que exclusiva del ventrículo derecho.

5. Es necesario el estudio autopsico que incluya examen histopatológico de todos los casos de muerte súbita en jóvenes para conocer la incidencia real de este proceso.

6. Es necesario realizar estudios genéticos para identificar casos familiares y dar el oportuno consejo.

7. La MCA tiene una dificultad diagnóstica para el cardiólogo, el forense y el anatomopatólogo.

AGRADECIMIENTO

A Antonio Gómez y Marisol Sánchez de León, de la Sección de Histopatología del Instituto de Toxicología, por la aportación de 2 casos. A todos los médicos forenses que remitieron a nuestra sección los órganos para estudio histopatológico.

A Ángela Zamora por su colaboración en las macrofotografías, a Esther Navajo secretaria encargada de la base de datos, y a Antonio, Ángela, Chane, Mar, Mayte y Nuria, técnicos de histopatología por su paciencia infinita.

BIBLIOGRAFÍA

- 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: 841-842.
- Oteo F, Alonso-Pulpón L, Cavero MA, Rubio JA, Macias C, Serrano-Fiz S et al. Displasia arritmogénica ventricular derecha. El papel del trasplante cardíaco en su manejo. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 839-842.
- McKenna W, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 71: 215-218.
- Virmani R, Robinowitz M, Clark M, Mac Allister H. Sudden death and partial absence of the right ventricular myocardium. A report of three cases and a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 163-167.
- Dalla Volta S. Arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle. *Eur Heart J* 1989; 10 (Supl D): 2-6.
- Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna W, Davies M, Fontaliran F et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1512-1520.
- Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318: 129-133.
- Goodin J, Farb A, Smialek J, Field F, Virmani R. Right ventricular dysplasia associated with sudden death in young adults. *Modern Path* 1991; 4: 702-706.
- Anderson R, Hill R, Broudy D, Key Ch, Pathak D. A population-based Autopsy Study of Sudden, Unexpected Deaths from Natural causes among persons 5 to 39 years old during a 12-years period. *Hum Path* 1994; 25: 1.332-1.340.
- Berder V, Vauthier M, Mabo Ph, De Place C, Laurent M, Almange C et al. Characteristics and outcome in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am J Cardiol* 1995; 75: 411-414.
- Daliento L, Turrini P, Nava A, Rizzolo G, Angelini A, Buja G et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 655-664.
- Buja GF, Nava A, Martini B, Canciani B, Thiene G. Right ventricular dysplasia: a familial cardiomyopathy? *Eur Heart J* 1989; 10 (Supl D): 13-15.
- Peters S, Reil GH. Risk factors of cardiac arrest in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J* 1995; 16: 77-80.
- 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: 331-335.
- Brugada J, Mont L, Brugada R. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 541-547.
- Manyari D, Klein G, Gulamhusein S, Boughner D, Guiraudon G, Wyse G et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a generalized cardiomyopathy. *Circulation* 1983; 68: 251-257.
- Pinamonti B, Sinagra G, Salvi A, Di Lenarda A, Morgera T, Silvestri F et al. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1992; 123: 711-724.
- Gallo P, D'Amati G, Pelliccia F. Pathologic evidence of extensive left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Hum Pathol* 1992; 23: 948-952.
- Collet BA, Davis GJ, Rohr W. Extensive fibrofatty infiltration on the left ventricle in two cases of sudden cardiac death. *J Forensic Sci* 1994; 39: 1.182-1.187.
- Rampazzo A, Nava A, Danieli G, Buja G, Daliento L, Fasoli G et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14 q23-q24. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 959-962.
- 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 1 q42-q43. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2.151-2.154.
- Severini GM, Krajcinovic M, Pinamonti B, Sinagra G, Fioretti P, Falaschi A et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14. *Genomics* 1996; 31: 193-200.
- Rampazzo A, Nava A, Miorin M, Fonderico P, Pope B, Tiso N et al. ARVD4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 2 long arm. *Genomics* 1997; 45: 259-263.
- Fontaliran F, Fontaine G, Brestescher C, Labrousse J, Vilde F. Signification des infiltrats lymphoplasmocytaires dans la dysplasie ventriculaire droite arythmogène. *Arch Mal Coeur* 1995; 88: 1021-1028.
- Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy or myocarditis? *Circulation* 1996; 983-991.
- D'Amati G, Fiore F, Giordano C, De Biase L, Laurenti A, Gallo P. Pathologic evidence of arrhythmogenic cardiomyopathy and myocarditis in two siblings. *Cardiovasc Pathol* 1998; 7: 39-46.
- Rossi L. Comparison of Chagas heart disease to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [editorial]. *Am Heart J* 1995; 129: 626-629.
- Heim A, Grumbach I, Stille-Siegener M, Figulla HR. Detection of enterovirus RNA in the myocardium of a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by in situ hybridization. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1.471-1.472.
- James TN. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart: from postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. *Circulation* 1994; 90: 556-573.
- Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.190-1.196.
- 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: 479-484.