



TÍTULO:

**DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO:
A PROPÓSITO DE UN CASO**

ALUMNO:

Dr. JOSE LUIS COVEÑA SUAREZ

TUTOR:

Dr. SEBASTIAN VILLECCO

**TRABAJO FINAL PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

AGOSTO - 2017

Tabla de contenido

Resumen.....	5
1. Introducción	6
2. Descripción del caso	8
3. Objetivos	14
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos	14
4. Metodología	15
5. Marco teórico/conceptual.....	16
Displasia arritmogénica del Ventrículo Derecho: Definición	16
Epidemiología.....	16
Hallazgos anatomopatológicos	16
Genética	19
Clínica: Manifestaciones y presentación.....	20
Diagnóstico	24
Exámenes complementarios no invasivos.....	24
Exámenes complementarios Invasivos	28
Tratamiento.....	28
6. Conclusión y Discusión	29
7. Referencias bibliográficas.....	31

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a mi Dios, quién supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

Para mi esposa y mis hijos por ser mi apoyo incondicional, por estar conmigo siempre en mis triunfos y derrotas, por ser mi pañuelo de lágrimas, por haber emprendido este sueño conmigo, y darme todo su amor y las fuerzas para seguir adelante.

Para mis padres por su respaldo, consejos, comprensión, amor, y ayuda en los momentos difíciles. Quienes me moldearon como persona, inculcándome valores, principios, convirtiéndome en una persona perseverante y con carácter para conseguir mis objetivos.

A mis hermanos, quienes desde la distancia siempre estuvieron presentes brindándome su apoyo.

Para mi amigo el Dr. Orinson Ortiz quien me impulso a emprender este viaje y cumplir esta meta.

AGRADECIMIENTO

Me permito agradecer a Dios por su bondad omnipotente que tiene para los seres humanos, que nos hace grande en todas las dimensiones.

A mi padre, por la paciencia, dedicación y sacrificio en los inicios de mi carrera que me empujaron para seguir adelante.

A mi madre, por la entrega, comprensión y ayuda en los momentos difíciles de mi carrera.

A mi esposa, la impulsadora incondicional, quien supo entregarme su apoyo y comprensión.

A mis hijos, que son la razón de ser de mi preparación y de mi esfuerzo, quiero transmitirles a ellos mi dedicación, esfuerzo y perseverancia

A mi director de tesis, orientador y amigo, quien siempre me brindó apoyo y confianza y se hizo merecedor de mi estímulo

Gracias a todos los profesores quienes con sus sabios conocimientos supieron formarme como un profesional capaz de poner mis servicios a la sociedad.

Displasia Arritmogénica del Ventrículo Derecho: a propósito de un caso

Resumen

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD) es una miocardiopatía hereditaria y progresiva que compromete principalmente, aunque no exclusivamente, el ventrículo derecho (VD), caracterizada por una sustitución progresiva, parcial o masiva, del miocardio del ventrículo derecho por tejido adiposo o fibroadiposo. Mundialmente se estima una prevalencia de en 1 caso por cada 2000 habitantes o 1 caso por cada 10 mil habitantes. En el presente trabajo, se presenta el caso de un paciente masculino de 20 años de edad, con cuadro clínico caracterizado por arritmia y múltiples internaciones por síncope y en quien el diagnóstico adecuado tomó 4 años en realizarse. Se discuten las características clínicas, el diagnóstico y la conducta a seguir ante esta cardiopatía potencialmente letal en pacientes que sufren síncope, taquicardia ventricular o parada cardíaca.

Palabras clave: Displasia arritmogénica del ventrículo derecho, cardiomiopatía.

1. Introducción

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD) es una miocardiopatía hereditaria y progresiva que compromete principalmente, aunque no exclusivamente, el ventrículo derecho (VD), caracterizada por una sustitución progresiva, parcial o masiva, del miocardio del ventrículo derecho por tejido adiposo o fibroadiposo (Hulot & Cols., 2004; Dalal & Cols., 2005; Basso & Cols., 2009). La afectación de ambos ventrículos aumenta la severidad y el pronóstico del mismo (Corrado & Cols., 1997; Pinamonti & Cols., 1992).

La DAVD fue descrita por primera vez en 1977 en pacientes a los que se había realizado una ablación quirúrgica por una taquicardia del tracto de salida del ventrículo derecho (Fontaine & Cols., 1977).

A nivel histopatológico, como se mencionó anteriormente, se halla reemplazo/perdida de miocardiocitos por tejido fibroso o fibroadiposo del tejido miocardio que produce un daño estructural progresivo, manifestado comúnmente por taquicardia ventricular, muerte súbita e insuficiencia cardiaca (Corrado & Cols., 1997; Thiene & Cols., 1988; Basso & Cols., 2007). Este reemplazo fibroadiposo sería el punto de arritmogénico en esta patología. Las taquiarritmias responsables se producirían por reentradas originadas en el ventrículo derecho. Estas, son típicamente muy rápidas, de carácter paroxístico y con recurrencias frecuentes.

La enfermedad es heredada frecuentemente en rasgo autosómico dominante causado por mutaciones en genes que codifican proteínas desmosómicas y no desmosómicas (Heuser & Cols., 2006; Merner & Cols., 2008; Van Tintelen & Cols., 2009). Mundialmente se estima una prevalencia de en 1 caso por cada 2000 habitantes o 1 caso por cada 10 mil habitantes, según la zona geográfica evaluada; siendo más prevalente en algunas regiones de Italia. La DAVD es la causa más común de muerte súbita (MS) en atletas italianos, situándose en más del 20% de las MS en población joven (Corrado & Cols., 1990); mientras en países como Estados Unidos de Norteamérica, corresponde al 5% de las muertes en adultos menores de 65 años.

Dada la complejidad de esta patología, el Grupo de Trabajo para DAVD de la Sociedad Europea de Cardiología en el año 1994 propuso criterios diagnósticos electrocardiográficos, genéticos, arrítmicos, histopatológicos y morfo funcionales, internacionalmente aceptados (McKenna & Cols., 1994). Dichos criterios, fueron

recientemente modificados para aumentar la sensibilidad diagnóstica, incluyendo los hallazgos obtenidos en la resonancia cardiaca (RC) (Marcus & Cols., 2010). Este método de diagnóstico no-invasivo permite evaluar con gran precisión la anatomía, función y características del tejido miocárdico de ambos ventrículos (Tandri & Cols., 2010; Tandri & Cols., 2005; Díaz & Silva, 2014).

La tasa de mortalidad anual de la DAVD sin tratamiento es del 2,5-3% y en individuos en tratamiento es del 1%, evidenciando la necesidad del diagnóstico oportuno y de la instauración del tratamiento de forma temprana (Roberts & Schwartz, 2000).

2. Descripción del caso

Se presenta un paciente de 20 años, sexo masculino, de ocupación estudiante y residente en la ciudad de San Luis (Argentina). Refiere como antecedentes en el año 2011, múltiples internaciones por episodios sincopales síncope.

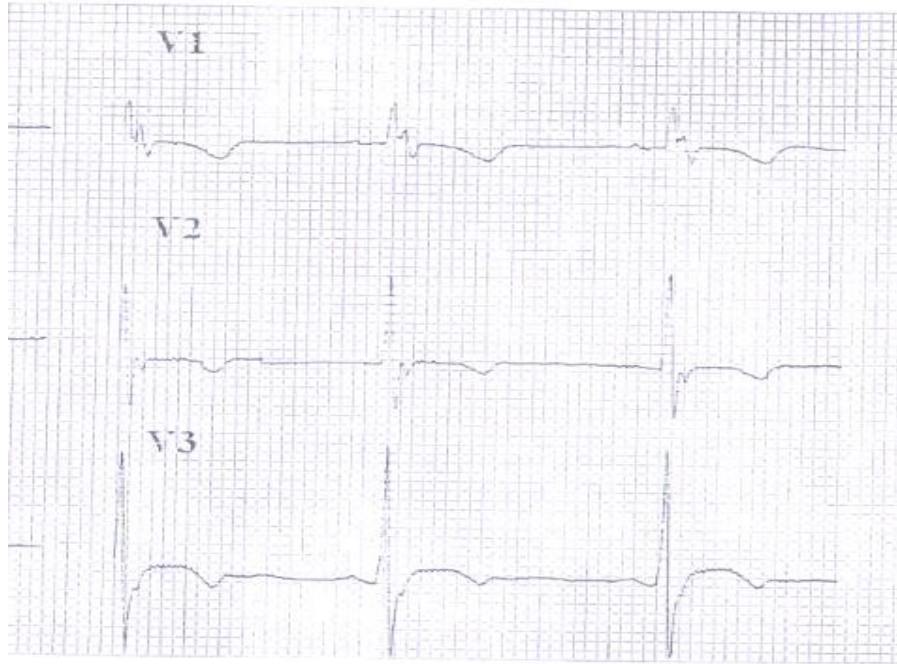
Motivo de consulta: Paciente en seguimiento por servicio de cardiología por síncope a repetición, con pérdida del conocimiento y del tono postural, de breve duración y con recuperación completa. En estudio complementario Holter, se encuentran pausas mayores a 2,5 segundos, por lo cual es remitido a internación.

Examen físico: Sin datos clínicos relevantes.

Exámenes complementarios

Electrocardiograma: Ritmo sinusal; FC: 60 latidos por minutos, P: 0.08, PR 0.12 y QT 0.48, presencia de onda epsilon en V1 y T (-) de V1 a V3 (*Véase Imagen I*).

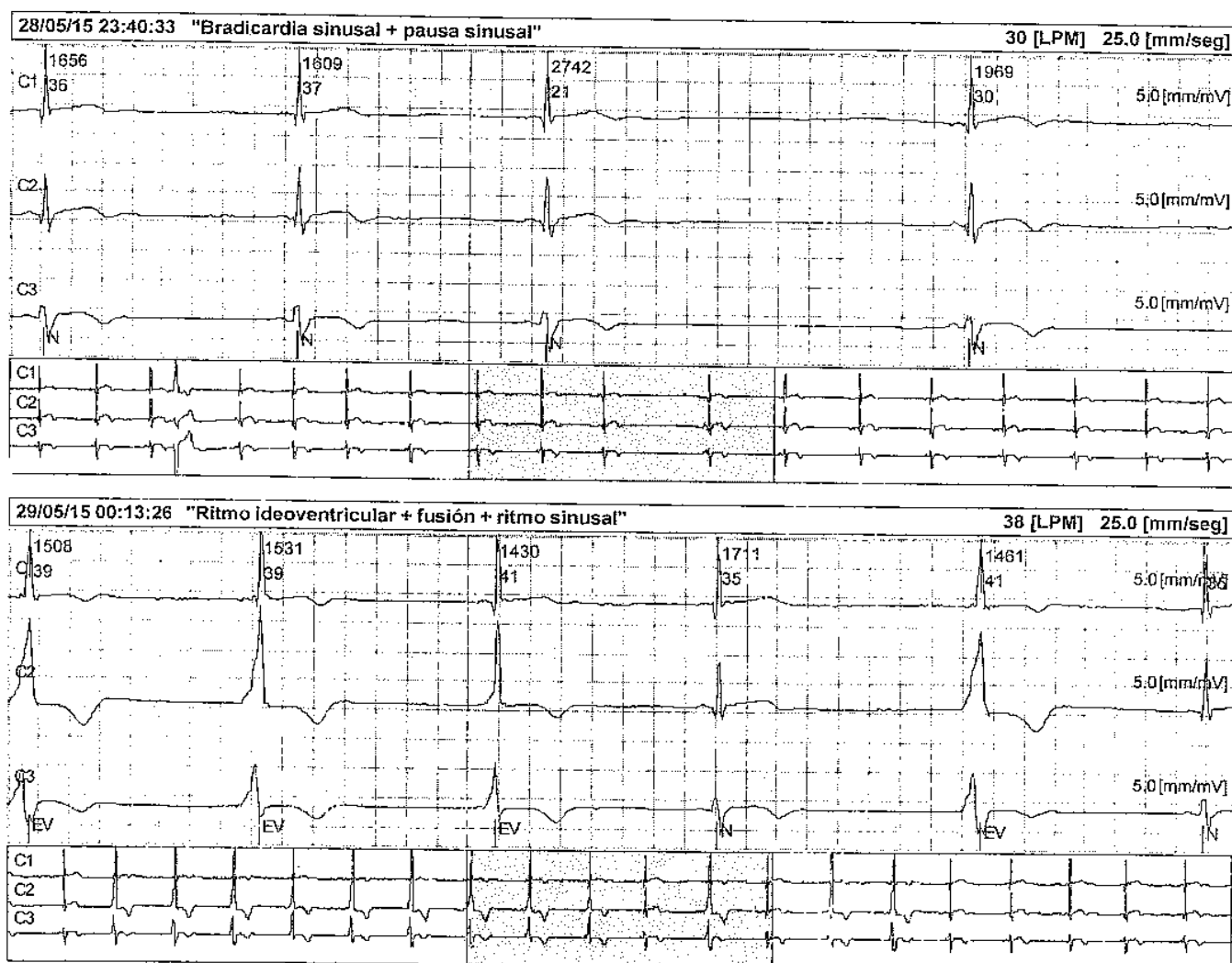
Imagen I. Electrocardiograma con Onda Épsilon.



Holter: Conclusiones (Véase imagen II).

- Ritmo Sinusal permanente con una FC promedio baja (26 – 52 – 101)
- Por momentos presentó Ritmo Idioventricular
- Probable pausa sinusal
- Extrasístoles Supraventriculares poco frecuentes.
- Extrasístoles Ventriculares polifocales muy frecuentes. Aisladas y en duplas, por momentos bi y trigeminadas. No se observaron episodios de TV
- Presentó pausas de hasta 2742 msg
- Asintomático durante todo el estudio

Imagen II. Holter



Ecocardiograma: Dilatación del Ventrículo Derecho en todas las vistas, a predominio de la base. Con leve dilatación de ambas aurículas. Hipertrofia leve del ventrículo Izquierdo a nivel septal. Motilidad parietal del ventrículo izquierdo normal, y función sistólica del mismo conservada. El ventrículo derecho presenta función sistólica en límite inferior normal. Con leve hipokinesia lateral, presencia de aparente trabeculadoendomiocárdico con espesor conservado. No se observan masas intracavitarias. Vena cava inferior 18 mm (vn: hasta 21 mm). Válvulas de morfoestructura normal y apertura conservada. No se detectaron cortocircuitos intracardiacos. Insuficiencia mitral y tricuspídea leves. Presión sistólica estimada del ventrículo derecho (PSP) de 29 mmHg (Véase imagen III y IV).

Imagen III. Ecocardiograma.

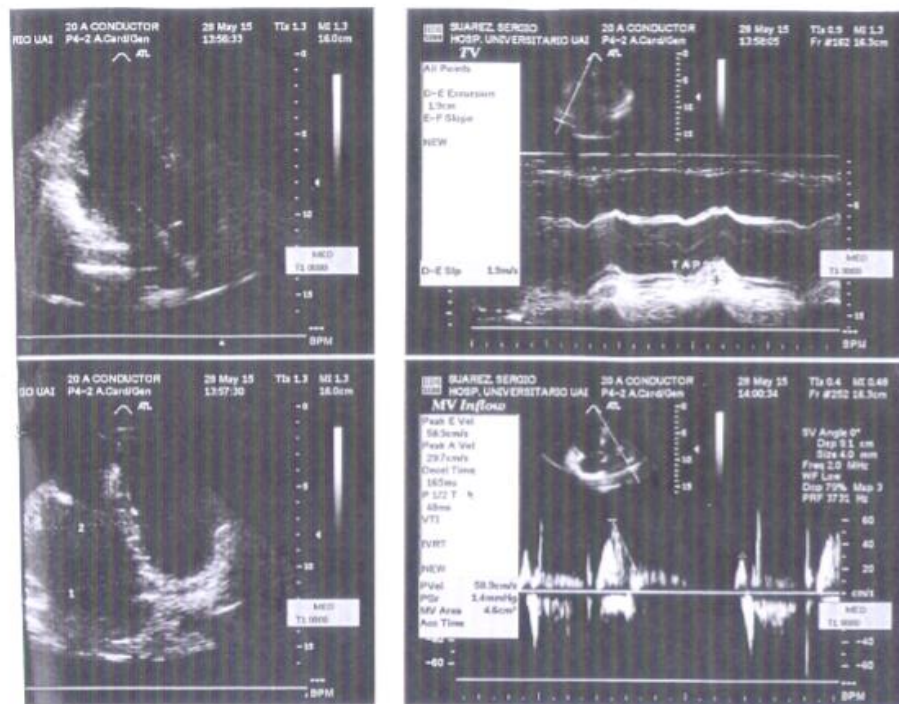
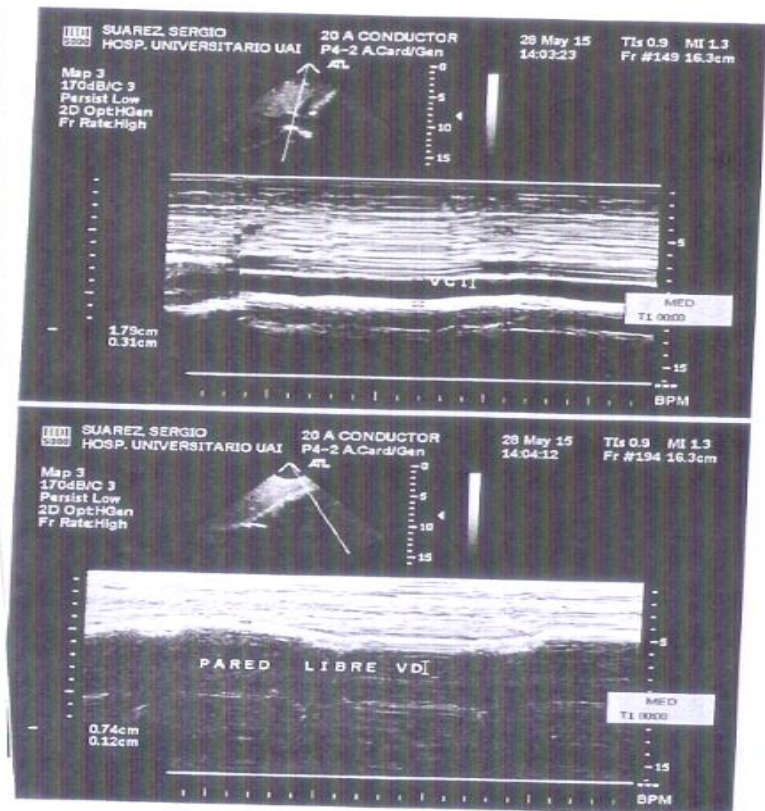


Imagen IV. Ecocardiograma.



RMN: Arrojó los siguientes datos; Ventrículo izquierdo con volúmenes cavitarios conservados y función sistólica global normal. Adelgazamiento localizado e hipoquinésico del segmento medio de la luz inferolateral. Resto del grosor y de la movilidad parietal segmentaria sin alteración, no hay evidencia de hipertrofia. Realce tardío. Fibrosis parietal difusa de la pared libre del ventrículo.

El ventrículo derecho con volúmenes cavitarios conservados. Función sistólica global severamente deprimida. Aquinesia de la pared libre inferior, anterolateral, y lateral de los segmentos medios y disquinesia (aneurisma localizado) del tracto de salida del ventrículo que se halla muy dilatado.

Como conclusión, el estudio concluyó la existencia de signos morfológicos y funcionales compatibles con displasia significativa del ventrículo derecho y compromiso similar localizado segmentario del ventrículo izquierdo.

Laboratorios: Sin particularidades.

Ante la sospecha de displasia arritmogénica del VD; el cual es constatado al verse que el paciente cumple con dos criterios mayores: 1) Onda Epsilon o QRS >110 mSeg de V1 a V3; 2) Severa dilatación del VD o la presencia de segmentos

disquinéticos o aquinéticos en el VD y dos criterios menores; 1) T- V2 a V3 en mayor de 12 años con ausencia de BRD y 2) TVS o TVNS con imagen de BRI ,se solicita una RMN cardíaca,la cual muestra reemplazo fibroadiposo del miocardio .

Debido a los antecedentes del paciente (sincopes a repetición) y el diagnostico realizado, se decide el implante de un cardiodesfibrilador implantable bicameral, realizado sin complicaciones.

Se da de alta al paciente y se realiza seguimiento por consultorios externos de Cardiología.

3. Objetivos

Objetivo general

Describir la importancia del diagnóstico oportuno de la DAVD, ejemplificando el caso de un paciente asistente al Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana (UAI).

Objetivos específicos

Determinar el algoritmo de mayor eficacia en el diagnóstico de la displasia arritmogénica del VD.

Determinar las complicaciones más frecuentes asociadas a la DAVD.

Determinar los hallazgos más frecuentes en los pacientes con DAVD.

Analizar el caso clínico de un paciente con DAVD asistente al servicio de cardiología del Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana (UAI).

4. Metodología

El presente trabajo, es de tipo descriptivo-analítico, y responde a un enfoque mixto de revisión bibliográfica y análisis de un caso clínico.

Se revisó la literatura pertinente y actualizada, que cumplía con los objetivos y el enfoque de la presente investigación, se analizó y se organizó en un texto coherente y organizado para abordar la problemática de la DAVD. Seguido, se describió un caso clínico de un paciente asistente al servicio de cardiología del Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana (UAI); para finalmente realizar las observaciones y comentarios finales.

Aspectos éticos: No se utilizó el nombre, número de historia clínica o elemento alguno que relacionara el presente trabajo con el paciente en cuestión. El análisis del caso se realizó a posterior de su atención, no encontrándose conflictos de intereses ni la realización experimental de elementos diagnósticos ni de tratamientos alternativos.

5. Marco teórico/conceptual

Displasia arritmogénica del Ventrículo Derecho: Definición

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD) o miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) es una enfermedad exclusiva del tejido miocárdico, de presentación a menudo familiar/hereditaria, caracterizada por el reemplazo del miocardio por tejido adiposo o fibroadiposo, que involucra característicamente al VD y presenta clínicamente arritmias de origen ventricular que pueden conducir a la muerte súbita, sobre todo en individuos jóvenes.

El término *displasia* se utilizó inicialmente debido a que se pensaba que era un defecto del desarrollo del miocardio del ventrículo derecho. Los hallazgos morfológicos y las características clínicas de la enfermedad no han respaldado la teoría de una ausencia congénita de miocardio. La atrofia no isquémica del miocardio ventricular derecho genéticamente determinada y manifestada en la adolescencia o la adultez temprana continúa manteniendo esta denominación. Dada su naturaleza de enfermedad muscular idiopática progresiva, la DAVD ha sido ubicada con mayor propiedad por la Organización Mundial de Salud/Sociedad y Federación Internacional de Cardiología, entre las miocardiopatías (Richardson & Cols., 1996).

Epidemiología

La prevalencia de la DAVD en la población general es difícil de estimar, dada las dificultades que incluyen el diagnóstico. Estudios realizados en Europa, indican una prevalencia del 0.6 y el 4.4%, pero es posible que dichos datos se encuentren sesgados debido a la baja accesibilidad y disponibilidad de expertos en diagnóstico clínico y en anatomopatología. La DAVD se notifica como causa de MS cardiaca en un 11 al 27% de los casos en pacientes menores de 35 años de edad (Corrado & Cols., 1990; Corrado & Cols., 1998; Thiene & Cols., 1988).

En una cohorte italiana, se encontró una prevalencia de MS del 22.4% en deportistas y de 8.2% en no deportistas (Corrado & Cols., 1990).

Hallazgos anatomopatológicos

Antes de considerar las alteraciones anatomopatológicas de la enfermedad es conveniente recordar que, normalmente, nunca se encuentra tejido adiposo en la pared

del miocardio ventricular izquierdo, excepto alrededor de los nervios y vasos. En cambio,

En el ventrículo derecho puede hallarse tejido adiposo como una variante normal y continua de la enfermedad, presentándose en forma de pequeñas islas en la pared libre o en las grandes zonas de las capas subepicárdicas y mediomurales. Lo anterior, jerarquiza y prioriza la microscopía como método diagnóstico para realizar la diferenciación entre DAVD y el corazón normal.

En la DAVD, la macroscopía puede mostrar un VD dilatado con protrusiones de la pared en las zonas infundibular, apical y subtricuspídea, en el llamado triángulo de la displasia. La mayor parte del miocardio del VD puede llegar a ser reemplazado por grasa, mientras el septum suele ser respetado hasta llegar a estadios avanzados de la enfermedad (Marcus & Cols.,1982; Lobo & Cols., 1992).

El corte de la pared ventricular muestra su adelgazamiento, sin llegar a estar en contacto el endocardio con el epicardio como ocurre en la anomalía de Uhl. Es de destacar, la infiltración grasa de las áreas subepicárdicas. En algunos casos se observan placas de fibrosis.

En la microscopía se observa el reemplazo de las capas externa y media del miocardio ventricular derecho y, en menor extensión del izquierdo, por tejido adiposo y fibrosis rodeando o limitando tiras o grupos de fibras miocárdicas. En este entramado, existen zonas de fibras normales o miofibrillas parcialmente degeneradas, las cuales aparentemente son las responsables de la conducción lenta y del fenómeno de reentrada (arritmogenia), origen de las taquiarritmias ventriculares que presentan estos pacientes. Dichas características son observadas en las zonas subepicárdicas, por lo cual la biopsia endocárdica puede no ser específica. En la bibliografía, son descritos dos patrones histológicos de la enfermedad; el tipo fibrolipomatoso y el lipomatoso.

Dado que el tejido graso es el resultado de la degeneración de células miocárdicas, dentro del mismo se pueden observar ramas coronarias. Las arterias coronarias están respetadas, a pesar de que se observa el engrosamiento de la media que produce dolor torácico atípico en adultos jóvenes. En algunos casos se ha observado la obstrucción casi completa de la luz arterial y en casos avanzados puede observarse compromiso en las zonas inferior y apical del ventrículo izquierdo, lo cual ha sido denominado *displasia biventricular*(Pinamonti& Cols., 1996).La fibrosis resultaría de la

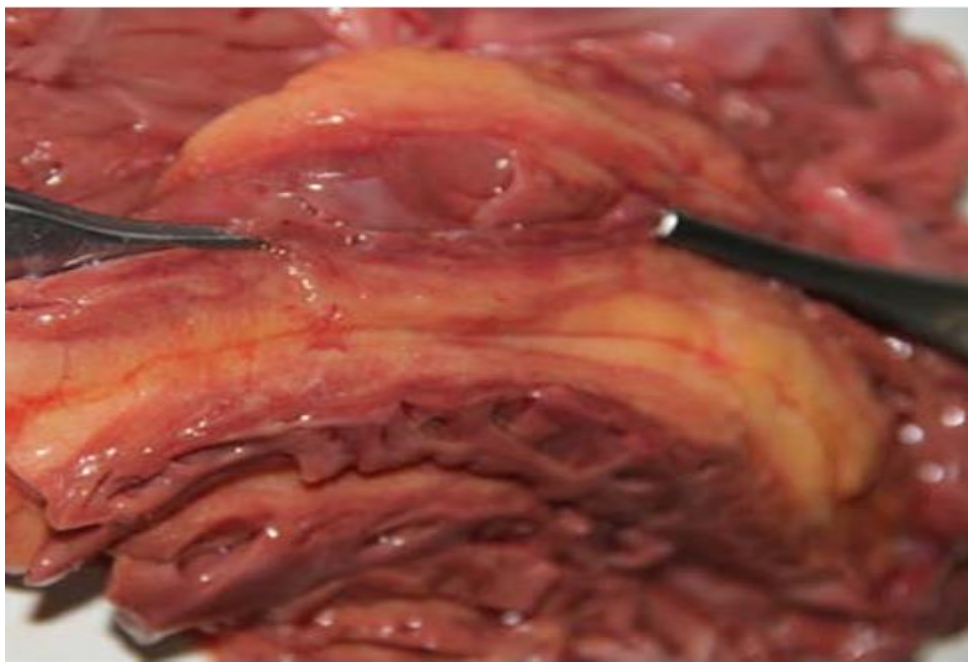
miocarditis agregada. Sólo la fibrosis, rodeando o entre células miocárdicas sobrevivientes en medio de tejido adiposo, es diagnóstico de DAVD.

La presencia de colágeno ha sugerido la existencia de formas aguda, crónica o curada de miocarditis. Fontaine & Fontaliran (1999) sugieren la existencia de superposición de una infección viral sobre un miocardio con una MAVD determinada genéticamente que lo hace más susceptible. La miocarditis, según Fontaine & Fontaliran (1997), tiene una importancia especial en la evolución de la enfermedad. En ausencia de miocarditis, el pronóstico de la enfermedad está relacionado sólo con el fenómeno displásico lo cual representa una situación más favorable.

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

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 intracelular. Ambas se encuentran presentes tanto en los miocitos cardíacos como en las uniones epidérmicas. La JUP es una proteína citoplasmática que forma parte tanto de los desmosomas 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 JUP favorece un sustrato intercelular inestable. La JUP, además, regula la expresión de la proteína antiapoptótica BCL-2.

Fotografía I. Corte transversal de la pared libre del ventrículo derecho con áreas de color amarillo. Tomado de Canessa, 2015.



Genética

Si bien la enfermedad puede presentarse en casos aislados, es común encontrar familias afectadas. La existencia de familiares afectados en pacientes con DAVD varía según los autores entre el 15% y el 50% (Frances, 2001). El patrón hereditario es del tipo autosómico dominante, con penetrancia incompleta y expresividad variable (Nava & Cols., 1988). Nuestro grupo publicó el caso de una familia en la que el patrón hereditario era del tipo autosómico recesivo (Frances & Cols., 1997). Una variante autosómica recesiva particular, denominada enfermedad de Naxos, ha sido mapeada en el cromosoma 17 (Coonar & Cols., 1998).

Hasta el presente han sido identificados ocho locus de la enfermedad, dos de los cuales están ubicados, cerca uno del otro, en el cromosoma 14: 14q23-24 y 14q12-22 y los otros en el cromosoma 1 (1q42 -q43), en el cromosoma 2 (2q32.1-q32.2), en el cromosoma 3 (3p23), en el cromosoma 6 (6p24), en el cromosoma 10 (10p12-p14) y en el ya mencionado cromosoma 17(17q21) (Frances, 2001). Actualmente los genes que codifican para queratina y actina han sido involucrados en la explicación de las variantes dominante y recesiva de la enfermedad.

Imagen V. Mutaciones asociadas con la DAVD.

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.

Clínica: Manifestaciones y presentación

Dada la dificultad provocada por la falta de especificidad en la sintomatología/cuadro clínico, el grupo de trabajo en enfermedades miocárdicas y pericárdicas de la Sociedad Europea de Cardiología y el Consejo Científico en Miocardiopatías han propuesto algunos criterios diagnósticos. De acuerdo con esta normatización, el diagnóstico de MAVD está basado en la presencia de criterios mayores y menores, los cuales fueron inicialmente expuestos por McKenna & Cols., 1994 (Imagen VI), y luego, sustituidos por la propuesta de Marcus & Cols., 2010 (Imagen VII). De este modo el diagnóstico se sustenta en la existencia de dos criterios mayores o de un criterio mayor más dos criterios menores o, en su defecto, en la existencia de cuatro criterios menores de grupos diferentes. La asociación de criterios diagnósticos sugeridos es un paso trascendente en el diagnóstico clínico de la enfermedad y es recomendable usarlos en la práctica.

Imagen V1. Criterios diagnósticos de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. Extraído de McKenna (1994).

I. Historia familiar	
Mayor	Diagnóstico confirmado de un familiar en necropsia o cirugía.
Menor	Historia familiar de muerte súbita < de 35 años con sospecha de MAVD. Diagnóstico clínico familiar.
II. Alteraciones de la despolarización en el ECG	
Mayor	Ondas epsilon o QRS > 110 mseg en V1-V3.
Menor	Potenciales tardíos positivos.
III. Alteraciones de la repolarización en el ECG	
Menor	T(-) en V2-V3 en mayores de 12 años, en ausencia de BRD.
IV. Arritmias	
Menor	TVS o TVNS con morfología de BRI en el ECG, Holter o prueba de esfuerzo.
V. Alteraciones estructurales y disfunción global o regional*	
Mayor	Dilatación severa y reducción de la fracción de eyección del VD 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.

*Demostrada por ecocardiografía, angiografía, resonancia magnética nuclear o gammagrafía isotópica.

Imagen VII. Criterios diagnósticos de miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. Extraído de Marcus & Cols., 2010.

	Value	Sensitivity, %	Specificity, %
Echocardiogram			
Major			
PLAX RVOT (diastole)	≥ 32 mm	75	95
Corrected for body size (PLAX/BSA)	≥ 19 mm/m ²		
PSAX RVOT (diastole)	≥ 36 mm	62	95
Corrected for body size (PSAX/BSA)	≥ 21 mm/m ²		
Fractional area change	$\leq 33\%$	55	95
Minor			
PLAX RVOT (diastole)	≥ 29 mm	87	87
Corrected for body size (PLAX/BSA)	≥ 16 to ≤ 18 mm/m ²		
PSAX RVOT (diastole)	≥ 32 mm	80	80
Corrected for body size (PSAX/BSA)	≥ 18 to ≤ 20 mm/m ²		
Fractional area change	$\leq 40\%$	76	76
MRI†			
Major			
Ratio of RV end-diastolic volume to BSA			
Males	≥ 110 mL/m ²		
Females	≥ 100 mL/m ²	76	90♂
or		68	98♀
RV ejection fraction	$\leq 40\%$		
Minor			
Ratio of RV end-diastolic volume to BSA			
Males	≥ 100 mL/m ²		
Females	≥ 90 mL/m ²	79	85♂
or		89	97♀
RV ejection fraction	$\leq 45\%$		

Es importante tener presentes a las diferentes formas de presentación clínica de la enfermedad. En primer lugar, debe destacarse que en un gran número de pacientes la enfermedad es silente y debita con un episodio de MS que ocurre frecuentemente mientras se realiza actividad física. Los síntomas comunes referidos incluyen palpitaciones inducidas generalmente por la actividad física; fatiga, mareos, dolor torácico atípico y, en algunos casos, síncope.

Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen examen físico normal. El resto puede presentar asimetría de la pared torácica, ondas *a* gigantes en la inspección yugular, soplo de insuficiencia tricuspídea por dilatación severa de VD y aurícula

derecha y R3-R4 derechos. El R2 puede estar ampliamente desdoblado en los casos de eyección prolongada del VD.

Algunos pacientes cursan con falla cardíaca derecha, especialmente los mayores de 50 años. Sin embargo, hemos observado pacientes jóvenes en quienes la falla cardíaca derecha fue la forma de presentación de la enfermedad.

Las arritmias ventriculares, incluyendo desde las extrasístoles aisladas sintomáticas o asintomáticas hasta la TV sostenida o no sostenida con imagen electrocardiográfica de bloqueo de rama izquierda, son las formas características de presentación. Como ya se ha mencionado, la fibrilación ventricular y la MS pueden ser observadas durante la práctica de actividad física intensa. Es de destacar, que la MS puede presentarse también durante el reposo o el sueño, incluso en individuos con examen físico no patológico.

También es factible observar arritmias supraventriculares, incluyendo extrasístoles auriculares, aleteo, taquicardia y fibrilación auricular. En conclusión, la DAVD es una enfermedad polimórfica con un amplio espectro de presentación clínica. La presencia de antecedentes familiares de muerte súbita y ECG anormal debe inducir a la sospecha clínica.

La enfermedad de Naxos es una forma de DAVD, observada en la isla de Naxos (Grecia). Es hereditaria, con transmisión autosómica recesiva y penetración familiar del 90%. En esta enfermedad la DAVD se encuentra asociada a queratosis palmoplantar. La circunscripción de la enfermedad a esta isla puede haber resultado de uniones de consanguinidad.

Para el año 1997 se describe el hallazgo de catarata polar anterior en el examen oftalmológico en pacientes afectados de DAVD. El gen de la catarata polar anterior se encuentra adyacente al de la DAVD en el c14. A partir de este hallazgo, la investigación de la presencia de catarata polar anterior por el grupo de Padua encontró una incidencia considerable en familiares de pacientes afectados. Fontaine & Cols.(1977) también investigan la asociación nosológica entre sus pacientes. El interés radica en el hallazgo de un elemento diagnóstico que permita, en forma incruenta, sospechar la presencia de DAVD en una etapa temprana de la vida del paciente y prevenir la muerte súbita. Sin embargo, es improbable que la catarata polar anterior se presente en todos los individuos con DAVD dado el número de locus en diferentes cromosomas que han sido reconocidos en los últimos tiempos en relación con la enfermedad cardíaca.

Se conocen actualmente 4 estadios de la enfermedad:

1. La fase temprana o silente, generalmente asintomática, aunque el debut puede manifestarse con MS.
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 auricular.

Diagnóstico

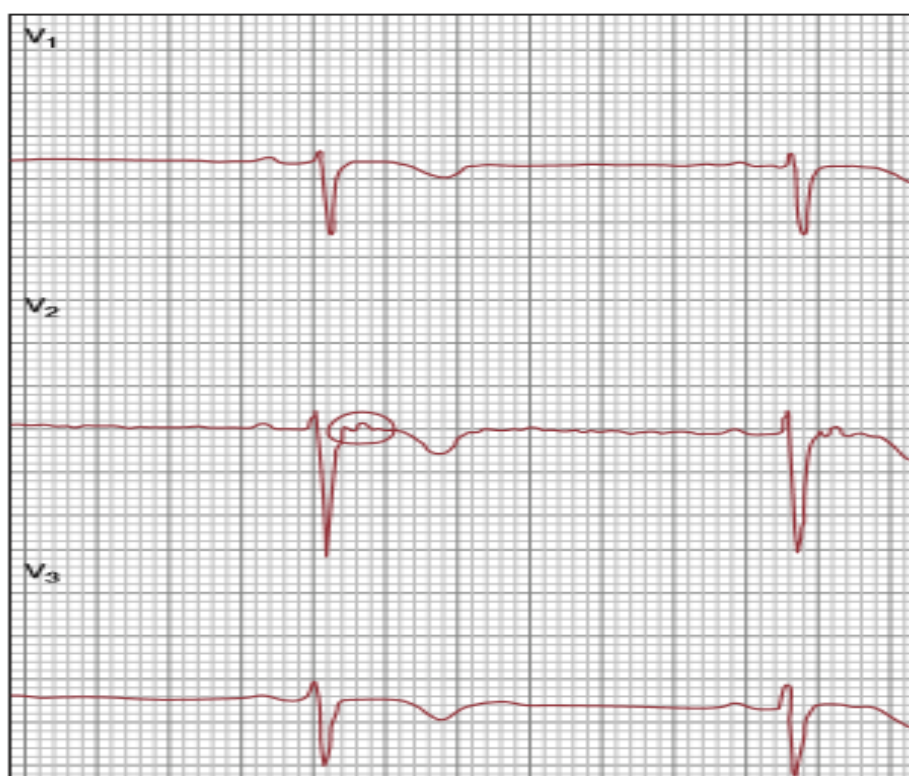
Exámenes complementarios no invasivos

Radiografía de tórax: Esta suele ser normal, a menos que el paciente presente signos de falla cardíaca derecha. En ese caso se observará la dilatación de las cavidades derechas.

ECG en reposo: Este examen diagnóstico es de suma utilidad y muestra alteraciones hasta en el 90% de los casos, pero este porcentaje varía según distintos autores (Corrado & Cols., 2000). El hallazgo más común es la presencia de ondas T negativas de V1-V3 extendiéndose, a veces, hasta precordiales izquierdas. Sin embargo, este cambio es considerado como un criterio menor dado que puede observarse en mujeres normales y en niños menores de 12 años, a la vez que puede ser secundario a un bloqueo de rama derecha aislado o a una cardiopatía congénita con sobrecarga de VD. El hallazgo electrocardiográfico característico es la presencia de ondas de postexcitación ventricular, llamadas ondas Epsilon, observadas en el 30% de los casos. Estas ondas de poca amplitud, ubicadas en el comienzo del segmento ST en derivaciones precordiales derechas, se deben a la presencia de potenciales tardíos. Estos pueden ser también detectados en el ECG de señal promediada. Se generan en islas de miocardio sobreviviente en medio del tejido adiposo y fibroso, y reflejan áreas de conducción lenta que predisponen a arritmias ventriculares de reentrada. La evolución electrocardiográfica en un paciente de nuestro Servicio mostró la aparición de ondas

Epsilon sólo cuando el deterioro del miocardio ventricular derecho fue significativo. La activación ventricular derecha demorada se manifiesta dentro de un espectro amplio de anomalías, entre ellas el bloqueo incompleto o completo de rama derecha, la prolongación del QRS en precordiales derechas y las ya mencionadas ondas Epsilon. Los primeros serían el reflejo de la existencia de bloqueos parietales o intraventriculares más que de defectos de conducción en el sistema especializado (bloqueo septal) (Fontaine & Cols., 1984). La prolongación del QRS en precordiales derechas y las ondas Epsilon son consideradas criterios mayores. La prolongación localizada del complejo QRS en V1-V3 durante más de 110 mseg es un marcador diagnóstico bastante sensible y específico. Alteraciones menos comunes incluyen ondas P mayores de 2,5mV, complejos QRS de bajo voltaje en derivaciones periféricas e inversión de onda T en cara inferior.

Imagen VIII. Onda Epsilon en EKG en V2. Tomado de Quarta & Cols., 2012.

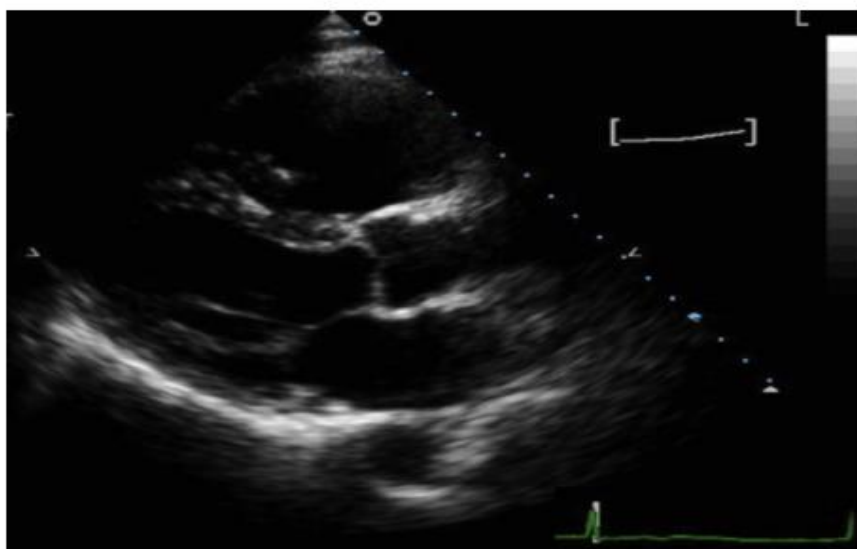


Ecocardiograma: La ecocardiografía bidimensional es de suma utilidad diagnóstica. El ecocardiograma puede demostrar la presencia de agrandamiento ventricular derecho o dilataciones zonales múltiples y áreas de disquinesia, sobre todo en la región apical o en la inferobasal. Asimismo, ha sido descrito un aumento en el grosor de la banda moderadora, dilatación irregular del tracto de salida del VD y alteraciones trabeculares (Scognamiglio & Cols., 1989).

Dichos hallazgos, se asocian con arritmias ventriculares severas e infiltración con progresiva dilatación de la pared del VD, incluso en pacientes asintomáticos. El ventrículo izquierdo puede mostrar hipoquinesia difusa severa y depresión de la fracción de eyección, ejemplificado en el caso descrito por Pinamonti & Cols. (1998). El Eco-Doppler demuestra las propiedades diastólicas alteradas del VD.

Es importante tener en cuenta que las alteraciones descritas son inusuales en las formas leves. En las formas severas se debe prestar atención a la presencia de prolapso y regurgitación tricuspídea como también a la existencia de prolapso valvular mitral, que ha sido reconocido recientemente como condición asociada frecuentemente a la DAVD (Fontaine & Cols., 1998).

Imagen IX. Ecocardiograma. Proyección de eje largo paraesternal de un paciente con una miocardiopatía arritmogénica ventricular derecha, que muestra una intensa dilatación ventricular derecha (tracto de salida ventricular derecho 4.7 cm); el paciente presentaba una disfunción sistólica ventricular derecha grave y una pared del tracto de salida ventricular derecho acinética. Tomado de Quarta & Cols., 2012.



La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la Tomografía Axial Computada (TAC): la RMN y la TAC proveen información de gran valor diagnóstico. La RMN analiza las dimensiones y el comportamiento dinámico de las cámaras cardíacas e identifica al tejido adiposo intramiocárdico mejor que cualquier otro examen no invasivo, dada la habilidad de caracterizar tejidos específicamente, diferenciando la grasa (de señal muy brillante) del músculo. Es el mejor método para demostrar la presencia de grasa subepicárdica característica de la patología. El origen de la TV, es el

sitio de señal más intenso, lo cual sugiere la infiltración grasa donde se originó, representando una gran ayuda al electrofisiólogo para el mapeo y ablación de la arritmia.

Sin embargo, recientes estudios demuestran algunas limitaciones dada la variabilidad de interpretación entre observadores a momento de evaluar el adelgazamiento parietal ventricular derecho y los depósitos de grasa que constituyen los cambios más característicos y propios de la enfermedad.

Es por lo anterior, que recientemente se ha puesto énfasis en métodos funcionales como estimación de volumen de VD con cineRMN. La combinación de ECG de señal promediada con RMN es de gran ayuda en la diferenciación de DAVD y TV derecha idiopática. Es importante considerar que, en presencia de hallazgos ecocardiográficos típicos, la RNM puede ser evitada como así también la angiografía.

La TAC muestra el compromiso localizado o difuso y la dilatación de VD que se observa en esa enfermedad como así también el afinamiento de la pared y la hipoquinesia del VD. El hecho distintivo es el marcado incremento de la grasa subepicárdica delineado por análisis densitométrico de la imagen tomográfica.

Imagen X. Resonancia magnética nuclear. Dilatación de ventrículo y aurícula derecha, con áreas de infiltración grasas. Tomado de Dominguez-Rodriguez & Cols., 2001.



Exámenes complementarios Invasivos

Cineangiografía de VD: Es considerado el método invasivo más útil para el diagnóstico de la enfermedad. La presencia de zonas o protrusiones parietales aquinéticas o disquinéticas en las regiones infundibular, apical y subtricuspídea (triángulo de la displasia) tienen una especificidad diagnóstica mayor del 90% de los casos.

También, puede observarse el aumento en el volumen de fin de diástole, persistencia del colorante por más de 20 latidos en la pared inferior del VD en fisuras y aneurismas, y prolapso valvular. Sin embargo, al igual que con la RMN y la TAC, existe también una considerable variabilidad entre observadores al momento de realizar la evaluación de la anormalidad del movimiento parietal. Es importante tener en cuenta que un angiograma negativo no descarta DAVD.

Estudio electrofisiológico invasivo (EEF): Este estudio tiene como principal objetivo la inducción de TV o fibrilación ventricular y la evaluación de drogas antiarrítmicas o del defibrilador implantable. También permite detectar potenciales tardíos en forma de pequeñas ondas a continuación del QRS. La inducción de TV permite definir las características morfológicas de la arritmia y precisar su región de origen, en especial cuando no existen trazados que hayan registrado un episodio espontáneo de ella. El marcapaso programado puede ser usado para evaluar inducción de TV en casos asintomáticos, pero su sensibilidad es baja. Asimismo, la estimulación programada puede evaluar inducción de taquicardia supraventricular. La infusión de isoproterenol durante el EEF incrementa su sensibilidad. Sin embargo, es dable tener en cuenta que la estimulación ventricular programada puede inducir fibrilación ventricular.

Tratamiento

El tratamiento para la DAVD tiene como objetivo la prevención de la muerte súbita, la supresión de arritmias, el tratamiento de la disfunción ventricular y evitar la actividad física competitiva o no, que produzca síntomas.

El tratamiento farmacológico incluye betabloqueantes, sotalol, amiodarona, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Como tratamiento quirúrgico se enmarcan el implante de CDI, la ablación por radiofrecuencia y en los casos más severos, el trasplante cardiaco.

6. Conclusión y Discusión

En conclusión, la DAVD es una enfermedad polimórfica con un amplio espectro de presentación clínica. La presencia de antecedentes familiares de muerte súbita y ECG anormal debe inducir a la sospecha clínica.

La DAVD es una miocardiopatía cuya complejidad se ha visto ampliada a la luz de la progresión de los descubrimientos recientes y dado los esfuerzos internacionales por aumentar la información disponible a nivel clínico, diagnóstico y genético. Aunque su incidencia se ha estimado en 1 en 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 (Tomé & Cols., 2004).

El presente caso es de un paciente joven, de 20 años de edad quien en exámenes de rutina se encuentra arritmia, y debuta con múltiples episodios sincopales en un periodo de 4 años hasta lograr el diagnóstico acertado. Se detectan extrasístoles supra-ventriculares poco frecuentes y extrasístoles ventriculares muy frecuentes (bigéminas, trigéminas y duplas polifocales).

Se sospecha el diagnóstico de DAVD dadas las características clínicas (criterios mayores y menores de McKenna positivos) y electrocardiográficos de la taquiarritmia y se confirma a través de exámenes complementarios (ecocardiografía). Se instala cardio desfibrilador, y se constata normalización en el ritmo sinusal. Dado el riesgo aumentado de muerte súbita por arritmias ventriculares y el potencial para una progresión acelerada de la enfermedad, debe aconsejarse a los pacientes con DAVD que eviten realizar ejercicios vigorosos o participar en deportes competitivos, siendo en el caso de este paciente, un dato no menor, dado que practicaba de forma regular actividad física de manera competitiva (se preparaba para ingresar a las ligas menores de fútbol). En contraste, datos recientes de una serie retrospectiva de 200 necropsias de fallecidos súbitamente con DAVD señalan que la aparición más frecuente de la MS es durante actividades sedentarias (Tabib & Cols., 2003).

Dada la base genética para el padecimiento de la patología, es importante el asesoramiento para los familiares y se recomienda efectuar un screening en los familiares de primer grado: consulta con cardiólogo, electrocardiograma, Holter, ergometría y ecocardiograma.

Es síncope de origen cardíaco se presenta muy raramente como etiología la displasia arritmogénica del Ventrículo derecho, siendo la forma más frecuente de

presentación de la entidad clínica, la taquicardia ventricular monomorfa sostenida (Rigel & Cols., 2001).

Se hace necesario destacar, la importancia de realizar una correcta anamnesis, examen físico y un EKG a todo paciente que presenta episodio sincopal, y realizar los estudios complementarios pertinentes para el diagnóstico oportuno de la entidad descrita. El caso clínico abordado es una clara evidencia del desconocimiento de esta patología, donde se tomó un lapso de 4 años de internaciones recurrentes hasta lograr el diagnóstico acertado. Realizar y seguir el correcto algoritmo para el diagnóstico oportuno de la patología, es de vital relevancia.

La taquicardia ventricular en pacientes jóvenes en quienes se sospeche un origen ventricular derecho puede sugerir la presencia de displasia arritmogénica del ventrículo derecho y debe ser estudiada de manera sistemática ya que la evolución clínica puede ser la muerte súbita. El tratamiento debe ser individualizado y debe realizarse asesoramiento a los familiares en primer grado (dado el componente genético de la patología).

7. Referencias bibliográficas

Basso C., Corrado D., Thiene G. (2007) Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in athletes: Diagnosis, Management and Recommendations for Sport Activity. *CardiolClin.* 25: 415-42.

Basso C., Corrado D., Marcus F., Nava A., Thiene G. (2009) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Lancet.* 373: 1289-300.

Coonar A., Protonotarios N., Tsatsopoulou A. (1998) Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolyticpalmo-plantar keratoderma and wolly hair (Naxos Disease) maps to 17q21. *Circulation.* 97: 2049-2058.

Corrado D., Thiene G., Nava A., Rossi L., Pennelli N. (1990) Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med.* 89:588-96.

Corrado D., Basso C., Thiene G., McKenna W., Davies M., Fontaliran F., et al. (1997) Spectrum of Clinicopathological Manifestations of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Multicenter Study, *J Am Coll Cardiol.* 30: 1512-20.

Corrado D., Basso C., Schiavon M., Thiene G. (1998) Screening for hypertrophic cardio myopathy in Young athletes. *N Eng J Med.* 339:364-9.

Corrado D., Basso C., Thiene G. (2000) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart.* 83: 588 -595.

Dalal D., Nasir K., Bomma C., Prakasa K., Tandri H., Piccini J., et al. (2005) ArrhythmogenicRight Ventricular Dysplasia: a UnitedStatesExperience. *Circulation.* 112: 382332.

Díaz R., Silva D. (2014) Displasia arritmogénica del ventrículo derecho con compromiso de ventrículo izquierdo: valor diagnóstico de la resonancia cardiaca. *RevMed Chile.* 142: 1467-1472.

Frances R., Rodríguez Benítez A., Cohen D. (1997)Arrhythmogenicright ventricular dysplasia and anterior polar cataract. *Am J MedGenet.* 73: 125 -126.

Frances R. (2001) Miocardiopatía/displasia arritmogénica de ventrículo derecho: revisión del diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Rev Fed ArgCardiol.* 30: 334-343.

Fontaine G., Frank R., Vedel J., Grosgeat Y., Cabrol C., Facquet J. (1977) Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanism and selection for surgery. En: Kulbertus H., editor. *Reentrant arrhythmias*. Lancaster: MTP; 1977, PP. 334-350.

Fontaine G., Frank R., Tonet J. (1984) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a clinical model for the study of chronic ventricular tachycardia. *Jpn Circ.* 84: 515-538.

Fontaine G, Fontaliran F. (1997) About the histology of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation.* 96: 2089.

Fontaine G., Fontaliran F. (1999) Arrhythmogenic right ventricular dysplasia masquerading as dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 84: 1143.

Heuser A., Plovie E., Ellinot P., Grossman K., Shin J., Wichter T., et al. (2006) Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Jun Genet.* 79: 1081-1088.

Hulot J., Jouven X., Empana J., Frank R., Fontaine G. (2004) Natural History and Risk Stratification of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Circulation.* 110: 1879-1888.

Lobo F., Heggtveit H., Butany J. (1992) Right ventricular dysplasia: morphological findings in 13 cases. *Can J Cardiol.* 8: 261- 268.

Marcus F., Fontaine G., Guiraudon G. (1982) Right ventricular dysplasia: a report of 24 cases. *Circulation.* 5: 384-399.

Marcus F., McKenna M., Sherrill D., Basso C., Baucé B., Bluemke D., et al. (2010) Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* 31: 806-14.

McKenna W., Thiene G., Nava A., Fontaliran F., Blomstrom-Lundqvist C. (1994) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J.* 71: 215-8.

Merner M., Hodgkinson K., Haywood A., Connors S., French V., Drenckhahn J., et al. (2008) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully

penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet.* 82: 809-821.

Nava A., Theine G., Canciani B. (1988) Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol.* 12: 1222-1228.

Richardson P., McKenna W., Bristow M. (1996) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation.* 93: 841-842.

Rigel U., Colin L., Guevara M., Iturralde P., Rodríguez I. (2001) Taquicardiaventricular asociada a disfunción del ventrículo derecho aislada como indicador de displasia arritmogénica del ventrículo derecho. *Arch Inst Cardiol Mex.* 71 (4): 324-9.

Roberts R., Schwartz K. (2000) Myocardial diseases. *Circulation.* 102:34-9.

Tabib A., Loire R., Chalabreysse L., Meyronnet D., Miras A., Malicier D., et al. (2003) 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.* 108:3000-5.

Tandri H., Calkins H., Nasir K., Bomma C., Castillo E., Rutberg J., et al. (2003) Magnetic Resonance Imaging Findings in Patients Meeting Task Force Criteria for Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *J CardiovascElectrophysiol.* 14: 476-82.

Tandri H., Saranathan M., Rodríguez E., Martínez C., Bomma C., et al. (2005) Noninvasive Detection of Myocardial Fibrosis in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol.* 45: 98-103.

Thiene G., Nava A., Corrado D., Rossi L., Pennelli N. (1988) Right Ventricular cardiomyopathy Sudden Death in Young People. *N Eng J Med.* 318: 129-33.

Tomé M., García-Pinilla J., McKenna W. (2004) Actualización en miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho: genética, diagnóstico, manifestaciones clínicas y estratificación de riesgo. *RevEspCardiol.* 57(8):757-67.

Pinamonti B., Sinagra G., Salvi A., Di Lenarda A., Morgera T., Silvestri F., et al. (1992) Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *Am Heart J.* 123: 711-24.

Pinamonti B., Miani D., Sinagra G. (1996) Familial right ventricular dysplasia with biventricular involvement and inflammatory infiltration. *Heart*. 76: 66-69

Van Tintelen J., VanGelder I., Asimaki A., Suurmeijer A., Wiesfeld A., Jongbloed J., et al. (2009) Severe Cardiac phenotype with right ventricular predominance in a large cohort of patients with a single missense mutation in the DES gene. *Heart Rhythm*. 6: 1574-1583.