

Miocardiopatías arritmogénicas del ventrículo derecho y muerte súbita

Por el Dr. Guy Hugues Fontaine, Philippe Charron, Robert Frank

Antecedentes históricos:

La Displasia Arritmogénica del Ventrículo Derecho (DAVD) fue la denominación original propuesta en 1977, en un capítulo de un libro que informaba sobre los resultados de cirugía antiarrítmica para el tratamiento de la taquicardia ventricular (1). Esta descripción original se reproduce en el anexo I. El mismo grupo realizó la identificación de DAVD como una "miocardiopatía" a principios de los 80, en un trabajo aceptado para su publicación en el American Journal of Cardiology, pero que nunca se publicó (anexo II). El término "MAVD" finalmente se introdujo en 1988 (2). El Prof. Fulvio Camerini respaldó este término más tarde, durante la preparación del Primer Simposio Internacional de DAVD realizado en París en 1996. Se consideró adecuado incorporar otras enfermedades, conocidas con un nombre diferente, o nuevas enfermedades que serían descubiertas por avances anticipados en genética y biología molecular. La TV catecolaminérgica y enfermedades del VD relacionadas con la desmoplaquina, son ejemplos que demuestran que esta predicción era correcta. Por lo tanto, el término miocardiopatías (plural) del VD es adecuado para incorporar todas las formas clínicas, entre las que la DAVD según la describieron Marcus y cols., en 1982, continúa siendo la forma más frecuente de presentación (3).

El término "displasia" es adecuado puesto que se ha definido como un "problema en desarrollo" (4). Un ejemplo notable es la anomalía de Uhl, sobre la que se informó por primera vez en el Hospital Johns Hopkins, con ausencia total localizada de miocardio del VD (5). La patología de un embrión típico (27 semanas) con aneurisma del ventrículo derecho y adipocitos así como fibrosis menor, sugirió fuertemente que la enfermedad puede comenzar en el embrión (6) (Fig. 1).

Sin embargo, la evidencia clínica y la histología muestran que en la DAVD, los signos de inflamación y/o fibrosis mayor se deben a miocarditis, que parece superponerse sobre el trasfondo genético de la DAVD (7-9).

A continuación presentamos nuestra última clasificación propuesta, en base a nuestra experiencia clínica de más de 300 pacientes, aquellos ofrecidos por el "International ARVD Family Network Group" (ARVD-ARVC-Info.com), así como nuestra colección histológica mundial de 92 casos histológicos de cirugía antiarrítmica, autopsia, biopsia endocárdica y trasplante cardíaco. También incluye los datos más recientes obtenidos por la genética y la biología molecular, cuando estuvieron disponibles.

Desde el descubrimiento del primer gen que explicó la enfermedad de Naxos, que es una forma rara pero dramática de DAVD (Fig. 2) relacionada con las proteínas de adhesión célula-célula (Fig. 3) fue posible pensar que todas las otras proteínas de la misma estructura (desmosomas) (Fig. 4), ya sospechadas en la DAVD (Fig. 5) pueden considerarse genes candidatos involucrados en otras formas de miocardiopatías del ventrículo derecho. Posteriormente se ha identificado una cantidad creciente de genes. En consecuencia las miocardiopatías del ventrículo derecho están conformando un grupo consistente de enfermedades, principalmente relacionadas con anomalías de proteínas desmosómicas, que podemos denominar "miocardiopatías desmosómicas" dentro del grupo de Miocardiopatías del Ventrículo Derecho.

Clasificación de Miocardiopatías del Ventrículo Derecho

❖ DAVD:

Fenotipo: esta enfermedad es, como la mayor parte de las otras formas de MAVD, una condición hereditaria transmitida de forma dominante, con expresiones variables y penetrancia en los familiares (20 a 50%). Generalmente se descubre durante la adolescencia por signos de arritmias ventriculares que se originan en el ventrículo derecho (3). La **muerte súbita** puede ser el primer síntoma en presentarse, especialmente en deportes competitivos y de resistencia. Generalmente es una condición progresiva, pero la enfermedad puede permanecer estable por décadas.

Histología: las capas epicárdicas y frecuentemente mediomurales del miocardio del VD, son ocupadas por adiposidad y fibrosis (Fig. 6). Algunos aspectos sugieren que el proceso patológico comienza en las capas mediomurales, que se extiende principalmente hacia el epicardio, que puede estar compuesto totalmente de adiposidad y fibrosis, lo que sugiere erróneamente que la enfermedad progresa desde el epicardio al endocardio. La fibrosis generalmente rodea a las fibras sobrevivientes, o estas quedan incrustadas en la fibrosis. Es necesario conocer el grosor total del miocardio del VD para describir las características topográficas típicas de las lesiones (Fig. 6). Por lo tanto, la histología es el "gold standard" para asegurar el diagnóstico. Las formas "frust" y aquellas observadas al comienzo de la enfermedad, especialmente en familiares, pueden ser difíciles de diagnosticar.

El compromiso del ventrículo izquierdo se observa con mayor frecuencia en el ápice, que aparece cubierto de adiposidad. Sin embargo algunas zonas focales de fibrosis y tejido adiposo pueden encontrarse en todo el grosor del miocardio del VI (10). Esto podría explicar la disminución de la función del VI encontrada incluso en las formas moderadas de la enfermedad.

Genotipo: los genes identificados codifican la Desmoplaquina (11) y recientemente la Placofilina 2 (12) y Desmogleína 2 (13). Estos genes son partes de la estructura desmosómica y la fascia adherente, que tiene un papel mayor en la adhesión célula-célula longitudinal (Fig. 4). Sin embargo, el Factor de Crecimiento Transformador (TGF Beta3) es un gen nuevo relacionado con la presentación fenotípica de una de estas miocardiopatías (13). La Placofilina 2 aparece actualmente como el gen observado con mayor frecuencia (11 a 43% de la serie, así como en nuestra experiencia).

❖ **Displasia Biventricular:**

Fenotipo: por el tejido miocárdico suelto del ventrículo izquierdo, esta forma frecuente resulta en insuficiencia cardíaca congestiva (15).

Histología: en esta forma las mismas evidencias de tejido adiposo y fibrosis se observan en ambos ventrículos. Sin embargo, la enfermedad parece progresar desde el epicardio

hasta el endocardio, en contraste con el DAVD clásico, donde la fibrosis y la adiposidad parecen comenzar en las capas mediomurales (16).

❖ DVD sin arritmia:

➤ Inactiva:

Fenotipo: no hay arritmias obvias, en contraste con la forma previa. Esto puede relacionarse con el hecho de que el sustrato arritmogénico es totalmente silente o que las arritmias menores están presentes, pero no son lo suficientemente severas para requerir internación.

Histología: en esta forma, observada en el 3,7% de la población general (Fig. 7), el patrón histológico típico de DAVD se observa en la pared libre del VD (17). Sin embargo, el sustrato arritmogénico está latente. Según nuestro entendimiento, la ocurrencia de arritmias que pueden resultar en **muerte súbita** se debe al desarrollo de parámetros electrofisiológicos críticos que resultan en reentrada sostenida, al resultado de la activación de neutrófilos, o a ambos.

➤ DVD con Insuficiencia Cardíaca Congestiva:

Fenotipo: esto puede ser el resultado de dos mecanismos diferentes: el primero se debe a mayor progresión del fenómeno displásico que produce más y más miocardio por adiposidad y fibrosis en el ventrículo derecho, lo que lleva a compromiso posterior del ventrículo izquierdo por el mismo proceso de la enfermedad; el segundo se debe a miocarditis superpuesta (ver más adelante). Por arritmias ausentes o menores, estos casos pueden simular miocardiopatía dilatada idiopática (18).

❖ DAVD + Miocarditis Superpuesta:

Los datos clínicos e histológicos pueden exhibir diversas formas de miocarditis superpuestas con la DAVD, lo que sugiere una susceptibilidad particular del miocardio displásico a los fenómenos inflamatorios de virus particulares (este concepto puede extenderse a otras formas de miocardiopatías). La presencia de coxsackies y de adenovirus se ha observado en el miocardio de los pacientes con DAVD (19,20). En la

mayoría de los casos la miocarditis compromete tanto el ventrículo derecho como el izquierdo. Tanto la severidad del compromiso del ventrículo izquierdo y la velocidad de la progresión miocárdica, determinan el pronóstico (21). Los patrones clínicos son bastante variables.

- Inactiva:
 - *Fenotipo*: asintomático.
 - *Histología*: la presencia de linfocitos es común (0,1-5,5%) en la población general (22). En nuestra opinión parece que no obstante, es más frecuente en los pacientes con DAVD.

- Hiperaguda:
 - *Fenotipo*: fiebre, astenia, disnea, hipotensión, insuficiencia cardíaca fulminante y muerte en pocos días (23).
 - *Histología*: infiltración de células redondas difusas, polimorfonucleares, eosinófilos.

- Aguda:
 - *Fenotipo*: fiebre, dolor torácico, trastorno de conducción AV. Puede durar desde pocos días hasta varias semanas y se asocia con liberación de enzimas cardíacas (troponina).
 - *Histología*: células redondas (linfocitos). Valor de las biopsias endocárdicas que puede resultar en implicaciones terapéuticas (beta-interferón).

- Crónica:
 - *Fenotipo*: signos clínicos moderados de insuficiencia cardíaca, astenia, disnea, etc.
 - *Histología*: miocarditis curada deja áreas en "parches" de "reemplazo" fibrótico. Los linfocitos han desaparecido o permanecen en pequeñas cantidades.

- Crónico-activa:
- *Fenotipo*: signos clínicos moderados de insuficiencia cardíaca, astenia, disnea, que aumenta con el tiempo, palpitaciones, síncope, etc.
- *Histología*: miocarditis, que con frecuencia es multifocal, progresa reemplazando cada vez más miocardio con fibrosis y áreas en "parches" de adipocitos. Hay linfocitos presentes.

Estas formas múltiples explican el polimorfismo de presentaciones clínicas. Pensamos que la miocarditis superpuesta es una causa mayor desencadenante de arritmias y **muerte súbita**. En consecuencia, la patología de los corazones de pacientes que murieron súbitamente, ha demostrado con mayor frecuencia que en las formas comunes de DVD, evidencias de signos de inflamación.

Las mutaciones genéticas que explican la susceptibilidad viral son una pregunta aun sin responder (Christine Seidman com. pers. CARDIOSTIM 2005).

❖ Enfermedad de Naxos:

Ésta es una enfermedad muy rara, descubierta en la isla de Naxos (Grecia) en 24 pacientes de 6 familias (Fig. 2). La forma de transmisión es recesiva; algunos otros casos aislados se han descubierto en el mundo.

Fenotipo: el fenotipo es idéntico a la DAVD clásica asociada con cabello lanoso y queratodermia (25).

Histología: típica asociación de DAVD. La asociación de signos de miocarditis y arritmias es frecuente, así como la **muerte súbita**.

Genotipo: la truncación de placoglobina es el factor monogénico que produce la enfermedad (25) (Fig. 3). Todos los pacientes son homocigotos. Los pacientes heterocigotos asintomáticos pueden tener taquicardia ventricular de Tracto de Salida del Ventrículo Derecho.

❖ Displasia recesiva de desmoplaquina israelita:

Fenotipo: hay un síndrome encontrado en la población no judía de Israel, asociado a cabello lanoso, queratodermia y DVD, similar a la enfermedad de Naxos.

Genotipo: la truncación de desmoplaquina es el factor monogénico que produce la enfermedad (26).

❖ Displasia dominante de desmoplaquina veneciana: transmisión autosómica dominante.

Fenotipo: parece similar a la DAVD.

Histología: similar a la DAVD.

Genotipo: desmoplaquina localizada en serie entre la placoglobina y la desmina, soportando el complejo actina-miosina, que es responsable de la enfermedad (27) (Fig. 3).

❖ Anomalía de Uhl: anomalía rara.

Fenotipo: dos formas.

Forma pediátrica: recién nacidos (diagnóstico diferencial con la enfermedad de Ebstein) con insuficiencia cardíaca congestiva (5).

Forma adulta: arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva o ambas (28). Esta forma se confunde con frecuencia con la DAVD (29).

Histología: el examen patológico es patognomónico e inconfundible. Hay ausencia total del miocardio en la pared libre del VD, que consiste sólo de epicardio y endocardio, separados por una capa delgada de adipocitos, ocupada por vasos coronarios, que pueden exhibir proliferación anormal del medio. De este modo, la pared es, literalmente, transparente (Fig. 8).

❖ DAVD que simula anomalía de Uhl:

Fenotipo: un caso personal no publicado con VD enorme. Pared libre del VD extremadamente delgada, que simula anomalía de Uhl (todas las técnicas de imagen).

Histología: luego de trasplante cardíaco por insuficiencia cardíaca terminal, había una capa delgada del miocardio. La pared era traslúcida pero no transparente. Por lo tanto, el caso difiere de la anomalía de Uhl típica.

❖ Displasia biventricular esponjosa:

Fenotipo: insuficiencia cardíaca congestiva que progresa lentamente. Un caso personal de Portugal (30). No hay otro caso en la literatura.

Histología: desaparición total del miocardio en el VD con endocardio y epicardio gruesos. VI disociado por adiposidad intersticial con fibrosis menor, que sugiere apoptosis (29).

❖ TV catecolaminérgicas:

Fenotipo: episodios de TV polimórfica desencadenados por esfuerzo o estrés físico. Alto riesgo de **muerte súbita**.

Histología: dos presentaciones:

- Con cardiopatía estructural: histología similar a la DAVD clásica (31).
- Sin cardiopatía estructural (32).

Genotipo: mutación del gen que codifica el receptor de rianodina RyR2 en el retículo sarcoplasmático, con un papel en la regulación del calcio intracelular (33). La sobrecarga de calcio puede explicar la morfología particular de las arritmias ventriculares. Esto es diferente de las arritmias de la DAVD, que principalmente son el resultado de conducción intramiocárdica lenta y reentrada.

❖ Síndrome de Brugada (SBr) (sólo algunos pacientes):

Fenotipo: **muerte súbita** nocturna, mareos, "síncope vasovagal". En algunos casos, este síndrome demuestra un patrón superpuesto con la DAVD (Fig. 9). No obstante, la efectividad de la isoprenalina en el SBr muestra un agudo contraste con la DAVD, donde se emplea para inducir arritmias ventriculares. Por lo tanto, parece adecuado incluir en la

base de datos sólo los pacientes con SBr en el ECG, que cumplen con los criterios nuevos de DAVD (34).

Histología: la patología de algunos casos de SBr que murieron súbitamente mostró en el 38% de ellos, cardiopatía estructural, algunos con signos de inflamación/fibrosis y otros con patrón histológico típico de DAVD (35).

Genotipo: múltiples mutaciones en el SCN5A, que ahora aparece como un cofactor antes que como la causa única de la enfermedad (36).

Nota: el mismo patrón ECG asociado con anomalías estructurales que sugieren DAVD ha sido descrito por Nava, Martini y Thiene en el *Giornale Ital Cardiol* en 1988.

El siguiente subgrupo consiste en varias arritmias muy comunes, que pueden ser altamente sintomáticas. Con el tiempo, puede observarse progresión en algunos pacientes de extrasístoles aisladas a duplas, tripletas, salvas cortas de TV no sostenida, TV sostenida, TV incesante y fibrilación ventricular, que puede específicamente resultar en **muerte súbita**.

- ❖ Tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) (aproximadamente 50% de pacientes):

Fenotipo: extrasístoles, salvas cortas y repetitivas de taquicardia ventricular. Las técnicas de imagen han identificado cardiopatía estructural.

Histología: se ha informado sobre patrón típico de displasia localizado en el área infundibular (incluyendo enfermedad de los vasos pequeños [30]) (Fig. 10).

- ❖ Tracto de salida ventricular septal (TSVS): extrasístoles ventriculares que progresan a TV se han observado en la exploración intraseptal, empleando una sonda de aguja especial, insertada dentro del septo del VD durante cirugía, que muestra potenciales altamente fragmentados (Fig. 10).
- ❖ Tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI): extrasístoles y TV se han identificado recientemente. No se ha informado aun de cardiopatía estructural.

❖ Síndrome de disociación de adiposidad (SDA):

Fenotipo: sin síntomas, presencia de hiperseñal de adiposidad en examen IRM (diagnóstico falso positivo de DAVD). El riesgo de **muerte súbita** es muy bajo.

Histología: los patólogos conocen la presencia de tejido adiposo en el miocardio del ventrículo derecho desde hace mucho tiempo. Sin embargo, su evaluación cuantitativa es reciente (Fig. 7). Además, la adiposidad en el VD parece ser específica a las especies humanas. Esto se observa en hasta el 60% de la población general (37). No se ha observado en el VD de ocho monos no Bonobo (17). En consecuencia, el SDA parece ser resultado de una mutación que ha ocurrido específicamente en las especies humanas. Básicamente, no hay fibrosis en la SDA, lo que parece ser menos peligroso que la DAVD (38). Sin embargo, nuestra experiencia personal con varios pacientes, recientemente confirmada por un estudio magnífico de Boston, ha demostrado claramente que la adiposidad en el VD (sin fibrosis) es causa de muerte inesperada en el postoperatorio luego de trasplante cardíaco (39) (Fig.11). Los donantes con una forma asintomática severa de DAVD, obviamente se encontrarán con la misma catástrofe.

Síndromes limítrofes

- Prolapso de la válvula mitral: más frecuente en casos con transformación adiposa predominante cercana al SDA (40).
- Enfermedad de Carvajal-Huerta: forma recesiva de transmisión, sindrómica, que afecta principalmente al ventrículo izquierdo, con compromiso del ventrículo izquierdo por fibrosis sin transformación adiposa (41).
- MAVD por desmoplaquina: controvertida (42).

Diagnóstico diferencial:

- TV del TSVD sin cardiopatía estructural (43)
- TV catecolaminérgica sin cardiopatía estructural (44)

- Síndrome de Brugada (algunos pacientes)
- Miocarditis pura: esta entidad produce fibrosis asociada con racimos de adiposidad, que pueden simular DAVD, a menos que el patrón transmural esté ausente.
- MCDI con TV del VD y función VI preservada
- Sarcoidosis cardíaca: puede simular DAVD, sin embargo, se ha observado asociación de las dos enfermedades (Fig. 12).

Modelos animales: se han observado patrones DAVD en gatos comunes (45) y perros Boxer (46).

Discusión:

Desde el descubrimiento de que la placoglobina explica los signos cardíacos y cutáneos de la enfermedad de Naxos, las otras moléculas involucradas en las proteínas de adhesión célula-célula, la fascia adherente y las desmosomas han demostrado patrones clínicos con variaciones. Por ejemplo, la enfermedad de Naxos que tiene una forma recesiva de transmisión es más severa que las formas de estas miocardiopatías con una forma dominante de transmisión. Sin embargo, en un trabajo no publicado aun, presentado en la AHA 2005, el grupo del Johns Hopkins informó en el "premio al investigador joven" que los pacientes con compromiso de placofilina 2 presentan arritmias ventriculares más precoces y severas, en contraste con otros pacientes con pruebas negativas de esta proteína. Ésta es la razón por la que hemos preferido aislar las diferentes formas de compromiso de la desmoplaquina, en vez de incluirlas en la misma categoría. Sin embargo, es posible avanzar un paso más. Sabemos que en la misma molécula, varios genes pueden estar comprometidos. Esto puede resultar en una mayor refinación de la clasificación de los fenotipos no identificados aun en la MAVD.

Además de las anomalías en la estructura mecánica de las proteínas de adhesión, la biología molecular también ha ofrecido nuevas pistas para comprender la distorsión de las propiedades de transmisión eléctrica. C. Guiraudon y cols, fueron los primeros en informar en 1989, sobre anomalías desmosómicas en la DAVD (47) (Fig. 5). Esta observación, que también fue confirmada por Roncali y cols., en la misma publicación, llevó a que uno de nosotros

(GF) sospechara anomalías posteriores de *gap junctions* que podrían ser el trasfondo de las anomalías de conducción eléctrica célula-célula. Resultó posible con la contribución del Dr. Jeff Saffitz de St. Louis (Missouri), demostrar mediante inmunohistoquímica y microscopía confocal, la subexpresión de la proteína Cx43 en el ventrículo izquierdo, pero principalmente en el ventrículo derecho de los pacientes con enfermedad de Naxos (48) (Fig. 13). Por lo tanto, además de la desorganización histológica grosera anormal del miocardio del VD, fue posible demostrar un segundo factor que puede conducir a propiedades deterioradas de conducción, bloqueo unidireccional y reentrada que resultan en arritmias ventriculares y posiblemente **muerte súbita**.

Independientemente del papel estructural de las proteínas de unión célula-célula, pertenecen a la familia *armadillo*. Se sabe que estas moléculas tienen un papel determinante en la vía de señalización en la embriogénesis. Un trabajo reciente del Baylor's College de Houston (49) ha informado sobre experimentos que acreditan el papel de las proteínas WNT para explicar la adipogénesis por un fenómeno genético. Estas proteínas actúan como un interruptor. Si están presentes, inhiben la transformación de las células precursoras en adipocitos y favorecen el desarrollo de cardiomiocitos. Si el interruptor WNT está apagado, los cardiomiocitos están inhibidos por el desarrollo de adipocitos (50). Hemos observado (datos no publicados) que las betacateninas desmosómicas están translocalizadas en la membrana nuclear donde pueden interactuar sobre el WNT suprimiendo el freno, lo que inhibe la adipogénesis y permite el desarrollo de cardiomiocitos. Esto puede explicar la adipogénesis en la MAVD.

Los avances en la comprensión de la biología molecular de estas miocardiopatías, han abierto nuevos caminos que pueden contribuir con el tratamiento de algunos pacientes, como el bloqueo de la adipogénesis en el feto de una familia en riesgo, identificada por técnicas avanzadas de procesamiento de campo eléctrico cardíaco (Fig. 14), previniendo de este modo el riesgo de **muerte súbita**.

Estratificación de riesgo en la MAVD:

Es importante darse cuenta primero de que la evaluación de riesgo de **muerte súbita** y la actitud médica posterior tiene implicancias médico-legales. Esto puede explicar por qué en los

EE.UU. más que en otros países, los pacientes y sus familiares son considerados con mayor frecuencia para el implante de CDI en cuanto el diagnóstico se establece o incluso se sospecha.

Sin embargo, la estratificación de riesgo es altamente variable dependiendo de la clasificación correcta de cada caso en su categoría, como observamos anteriormente. La presentación clínica es, no obstante, el primer elemento que conduce a la actitud médica que se tomará. Se presenta más adelante con riesgo decreciente de **muerte súbita**.

Pacientes internados por arritmias cardíacas mayores:

Historia de síncope: llamado "síncope vasovagal", observado frecuentemente en el síndrome de Brugada. Evidencias de TV, cualquiera sea su forma, desde TV monomórfica no sostenida a episodios múltiples de TV pobremente tolerada.

EVs frecuentes: evidencias de duplas, tripletas, TV no sostenida, TV sostenida.

EVs frecuentes y polimórficas que aumentan durante el ejercicio y estrés psicológico. Esto puede resultar en TV sostenida rápida y FV finalmente.

Prueba de esfuerzo con ocurrencia aumentada de EVs y episodios de TV.

El estudio EF es importante para confirmar la TV y no la taquicardia supraventricular con bloqueo de rama, que no es raro en esta condición.

El estudio EF puede ayudar a clasificar el riesgo posible de **muerte súbita** si las arritmias ventriculares se inducen fácilmente y son TV o FV rápidas y severas.

Un nuevo estudio EF también es importante en casos severos luego de ablación o tratamiento farmacológico para confirmar que la TV ya no es inducible y que el riesgo de **muerte súbita** ha disminuido significativamente.

Incluso si todos los exámenes se encuentran dentro de límites normales, aun existe un riesgo posible y el implante de CDI profiláctico puede considerarse luego de haber informado al paciente en presencia de un familiar (testigo).

En los casos críticos como los deportistas competitivos, las recomendaciones deben establecerse por un colegio de expertos. Un documento firmado que rechace las recomendaciones médicas es importante para el médico.

Familiar afectado sintomáticamente:

Debe ser evaluado con enfoques invasivos y no invasivos y puede llevar a implante de CDI.

Familiar afectado asintomáticamente:

En la práctica, esta pregunta es frecuente y difícil. Una vez más, las pruebas no invasivas e invasivas (si el paciente las acepta) pueden identificar el riesgo. Sin embargo, sabemos que algunos casos están definitivamente en riesgo, incluso si todos los datos clínicos parecen satisfactorios.

Familiar asintomático no afectado:

Se recomienda el seguimiento de estos pacientes.

Referencias:

1. Fontaine G., Guiraudon G., Frank R., Vedel J., Grosogeat Y., Cabrol C., Facquet J.
Stimulation Studies and Epicardial Mapping in Ventricular Tachycardia: Study of
Mechanisms and Selection for Surgery.
In- Reentrant Arrhythmias - Kulbertus H.E. Ed.
MTP Pub. Lancaster 1977 : P.334-350

2. 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

3. Marcus F.I., Fontaine G., Guiraudon G., Frank R., Laurenceau J.L., Malergue M.C.,
Grosogeat Y.
Right Ventricular Dysplasia: a Report of 24 Cases.
Circulation 1982 : 65, 384-399

4. Spranger J., Benirschke K., Hall J.G., Lenz W., Lowry R.B., Opitz J.M., Pinsky L.,
Schwarzacher G., Smith D.W.
Errors of Morphogenesis: Concepts and Terms.
Pediatrics 1982 : 100, 160-165

5. Uhl H.S.
A Previously Undescribed Congenital Malformation of the Heart: Almost Total Absence
of the Myocardium of the Right Ventricle.
Bull John Hopkins Hosp 1952 : 91, 197-205

6. Fontaine G., Mallat Z., Fontaliran F.
Abnormal Myocardial Development (Letter to the Editor).
Circulation 1997 : 95, 278-279

7. Girard F., Fontaine G., Fontaliran F., Zenati O., Gajdos P.
Catastrophic Global Heart Failure in a Case of Non Arrhythmogenic Right Ventricular
Dysplasia.
Heart and Vessels 1997 : 12, 152-154

8. Fontaine G., Brestescher C., Fontaliran F., Himbert C., Tonet J., Frank R.
Modalités évolutives de la dysplasie ventriculaire droite arythmogène. A propos de 4 observations.
Arch Mal Coeur 1995 : 88, 973-980
9. Fontaine G., Fontaliran F., Rosas Andrade F., Vélasquez E., Tonet J., Jouven X., Fujioka Y., Frank R.
The Arrhythmogenic Right Ventricle. Dysplasia versus Cardiomyopathy.
Heart and Vessels 1995 : 10, 227-235 NB idem ref 22
10. Corrado D., Basso C., Thiene G., McKenna W.J., Davies M.J., Fontaliran F., Nava A., Silvestri F., Blomstrom-Lundqvist C., Wlodarska E.K., Fontaine G., Camerini F.
Spectrum of Clinico-Pathologic Manifestations of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. A Multicenter Study.
J Am Coll Cardiol 1997 : 30, 1512-1520
11. Rampazzo A., Nava A., Malacrida S., Beffagna G., Bauce B., Rossi V., Zimbello R., Simionati B., Basso C., Thiene G., Towbin J.A., Danieli G.A.
Mutation in Human Desmoplakin Domain Binding to Plakoglobin Causes a Dominant Form
of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy.
Am J Hum Genet 2002 : 71, 1200-1206
12. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Lerman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, MacRae CA, Peters S, Grossmann KS, Drenckhahn J, Michely B, Sasse-Klaassen S, Birchmeier W, Dietz R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Thierfelder L.
Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.
Nat Genet. 2004 Nov;36(11):1162-4. Epub 2004 Oct 17. Erratum in: Nat Genet. 2005 Jan;37(1):106.

13. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, Frigo G, Vettori A, Valente M, Towbin J, Thiene G, Danieli GA, Rampazzo A.
Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2006 Mar 7;113(9):1171-9. Epub 2006 Feb 27.
14. Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, Bauce B, Carraro G, Thiene G, Towbin JA, Danieli GA, Rampazzo A.
Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res*. 2005 Feb 1;65(2):366-73.
15. Pinamonti B, Pagnan L, Bussani R, Ricci C, Silvestri F, Camerini F.
Right ventricular dysplasia with biventricular involvement. *Circulation*. 1998 Nov 3;98(18):1943-5.
16. Lobo F.V., Heggveit H.A., Butany J., Silver M.D., Edwards J.E.
Right Ventricular Dysplasia : Morphological Findings in 13 Cases. *Can J Cardiol* 1992 : 8, 261-268
17. Fontaine G., Fontaliran F., Zenati O., Guzman C.E., Rigoulet J., Berthier J.L., Frank R.
Fat in the Heart. A Feature Unique to the Human Species ? *Acta Cardiol* 1999 : 54, 189-194
18. Nemeč J., Edwards B.S., Osborn M.J., Edwards W.D.
Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia Masquerading as Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999 : 84, 237-239
19. Grumbach I., Heim A., Vonhof S., Stille-Siegener M., Mall G., Gonska B.D., Kreuzer H., Andreas S., Figulla H.R.
Coxsackievirus Genome in Myocardium of Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / Cardiomyopathy.

Cardiology 1998 : 89, 241-245

20. Bowles N.E., Ni J., Marcus F.I., Towbin J.A.
The Detection of Cardiotropic Viruses in the Myocardium of Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia / Cardiomyopathy.
J Am Coll Cardiol 2002 : 39, 892-895
21. Pinamonti B., Pagnan L., Bussani R., Ricci C., Silvestri F., Camerini F.
Right Ventricular Dysplasia with Biventricular Involvement.
Circulation 1998 : 98, 1943-1945
22. Carniel E, Sinagra G, Bussani R, Di Lenarda A, Pinamonti B, Lardieri G, Silvestri F.
Fatal myocarditis: morphologic and clinical features.
Ital Heart J. 2004 : 5 ,702-706.
23. Fontaine G., Brestescher C., Fontaliran F., Himbert C., Tonet J., Frank R.
Modalités évolutives de la dysplasie ventriculaire droite arythmogène. A propos de 4 observations.
Arch Mal Coeur 1995 : 88, 973-980 NB idem ref 9 ++
24. Protonotarios N., Tsatsopoulou A., Patsourakos P., Alexopoulos D., Gezerlis P., Simitsis S., Scampardonis G.
Cardiac Abnormalities in Familial Palmoplantar Keratosis.
Br Heart J 1986 : 56, 321-326
25. McKoy G., Protonotarios N., Crosby A., Tsatsopoulou A., Anastasakis A., Coonar A.S., Norman M., Baboonian C., McKenna W.J.
Identification of a Deletion in Plakoglobin in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy with Palmoplantar Keratoderma and Woolly Hair (Naxos Disease).
Lancet 2000 : 355, 2119-2124

26. Alcalai R, Metzger S, Rosenheck S, Meiner V, Chajek-Shaul T.
A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair.
J Am Coll Cardiol. 2003 Jul 16;42(2):319-27.
27. Bauce B, Basso C, Rampazzo A, Beffagna G, Daliento L, Frigo G, Malacrida S, Settimo L, Danieli G, Thiene G, Nava A.
Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations.
Eur Heart J. 2005 Aug;26(16):1666-75.
28. Froment R., Perrin A., Loire R., Dalloz C.L.
Ventricule droit papyracé du jeune adulte par dystrophie congénitale.
A propos de 2 cas anatomo-cliniques et de 3 cas cliniques.
Arch Mal Coeur 1968 : 61, 477-503
29. Gerlis L.M., Schmidt-Ott S.C., Ho S.Y., Anderson R.H.
Dysplastic Conditions of the Right Ventricular Myocardium: Uhl's Anomaly versus Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia.
Br Heart J 1993 : 69, 142-150
30. Fontaine G., Fornes P., Hebert J.L., Prost-Squarcioni C., Jouven X., Hulot J.S., Frank R., Thomas D.
Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathies.
In - Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside (4th Edition). Zipes D.P., Jalife J. Ed., W.B. Saunders Pub. Philadelphia 2003 : P.588-600
31. Bauce B., Nava A., Rampazzo A., Daliento L., Muriago M., Basso C., Thiene G., Danieli G.A.
Familial Effort Polymorphic Ventricular Arrhythmias in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Map to Chromosome 1q42-43.
Am J Cardiol 2000 : 85, 573-579

32. Swan H., Piippo K., Viitasalo M.T., Heikkila P., Paavonen T., Kainulainen K., Kere J., Keto P., Toivonen L.
Arrhythmic Disorder Mapped to Chromosome 1q42-q43 Causes Malignant Polymorphic Ventricular Tachycardia in Structurally Normal Hearts.
J Am Coll Cardiol 1999 : 34, 2035-2042
33. Tiso N, Bauce B, Rampazzo A, Bagattin A, Nava A, Danieli GA.
Gene symbol: RYR2. Disease: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2.
Hum Genet. 2004 Mar;114(4):405.
34. Brugada P., Brugada J.
Right Bundle Branch Block, Persistent ST Segment Elevation and Sudden Cardiac Death: A Distinct Clinical and Electrocardiographic Syndrome.
J Am Coll Cardiol 1992 : 20, 1391-1396
35. Corrado D., Basso C., Buja G., Nava A., Rossi L., Thiene G.
Right Bundle Branch Block, Right Precordial ST-Segment Elevation, and Sudden Death in Young People.
Circulation 2001 : 103, 710-717
36. Splawski I., Timothy K., Tateyama M.
Variant of SCN5A Sodium Channel Implicated in Risk of Cardiac Arrhythmia.
Science 2002 : 297, 1333-1336
37. Fontaine G., Fornes P., Mallat Z., Fontaliran F., Frank R.
Why Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia Die Suddenly?
In - Fighting Sudden Cardiac Death: A Worldwide Challenge - E. Aliot, J. Clementy, E.N. Prystowsky Eds, Futura Pub. Company, Armonk 2000 : P. 251-263
38. Burke A.P., Farb A., Tashko G., Virmani R.
Right Ventricular Cardiomyopathy and Fatty Infiltration of the Right Ventricular Myocardium: Are they Different Diseases ?
Circulation 1998 : 97, 1571-1580
39. Krishnamani R., Nawgiri R.S., Konstam M.A., Warner KG, Salomon R.N., DeNofrio D.

Fatty infiltration of right ventricle (adipositas cordis) : an unrecognized cause of early graft failure after cardiac transplantation.

J Heart Lung Transplant. 2005 ; 24 : 1143-5

40. Martini B., Basso C., Thiene G.

Sudden Death in Mitral Valve Prolapse with Holter Monitoring-Documented Ventricular Fibrillation: Evidence of Coexisting Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy.

Int J Cardiol 1995 : 49, 274-278

41. Norgett E.E., Hatsell S.J., Carvajal-Huerta L., Cabezas J.C., Common J., Purkis P.E., Whittock N., Leigh I.M., Stevens H.P., Kelsell D.P.

Recessive Mutation in Desmoplakin Disrupts Desmoplakin-Intermediate Filament Interactions and Causes Dilated Cardiomyopathy, Woolly Hair and Keratoderma.

Human Molecular Genetics 2000 : 9, 2761-2766

42. Norman M, Simpson M, Mogensen J, Shaw A, Hughes S, Syrris P, Sen-Chowdhry S, Rowland E, Crosby A, McKenna WJ.

Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy.

Circulation. 2005 Aug 2;112(5):636-42.

43. Lerman B.B., Belardinelli L., West G.A., Berne R.M., DiMarco J.P.

Adenosine-Sensitive Ventricular Tachycardia: Evidence Suggesting Cyclic AMP-Mediated Triggered Activity.

Circulation 1986 : 74, 270-280

44. Swan H., Piippo K., Viitasalo M.T., Heikkila P., Paavonen T., Kainulainen K., Kere J., Keto P., Toivonen L.

Arrhythmic Disorder Mapped to Chromosome 1q42-q43 Causes Malignant Polymorphic Ventricular Tachycardia in Structurally Normal Hearts.

J Am Coll Cardiol 1999 : 34, 2035-2042

45. Fox P.R., Maron B.J., Basso C., Liu S.K., Thiene G.

Spontaneous Occurrence of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in the Domestic Cat: A New Animal Model of Human Disease (Abstract).

Circulation 1998 : Supp-I, 297

46. Basso C, Fox P.R., Meurs K.M., Towbin J.A., Spier A.W., Calabrese F., Maron B.J., Thiene G.

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs: a new animal model of human disease.

Circulation. 2004 Mar 9;109(9):1180-5

47. Guiraudon C.M.

Histological Diagnosis of Right Ventricular Dysplasia: A Role for Electron Microscopy ?

Eur Heart J 1989 : 10, Supp-D, 95-96

48. Kaplan S.R., Gard J.J., Protonotarios N., Tsatsopoulou A., Spiliopoulou C., Anastasakis A., Prost-Squarcioni C., McKenna W.J., Thiene G., Basso C., Brousse N., Fontaine G., Saffitz J.E.

Remodeling of Myocyte Gap Junctions in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy due to a Deletion in Plakoglobin (Naxos Disease).

Heart Rhythm 2004 : 1, 3-11

49. Garcia-Gras E., Lombardi R., Giocondo M.J., Willerson J.T., Schneider M.D., Khoury D.S., Marian A.J.

Suppression of WNT/ β -catenin signalling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.

J Clin Invest. 2006 ; 116 : 2012-21

50. Ross S.E., Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Lucas PC, Erickson RL, MacDougald OA.
Inhibition of adipogenesis by WNT signalling.

Science 2000 ; 289 : 950-3
