

# Miocardiopatía/displasia arritmogénica del ventrículo derecho familiar e infantil. A propósito de un caso de muerte súbita autopsiado

Drs. Claudia Antonieta Blandenier de Suárez<sup>1</sup>, Enrique Santiago López-Loyo<sup>2</sup>,

Diana López Jelenkovic<sup>3</sup>

## RESUMEN

*La miocardiopatía/displasia arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) es una enfermedad del miocardio caracterizada por un progresivo reemplazo del miocardio del ventrículo derecho y eventualmente del izquierdo, por tejido adiposo o fibro-adiposo. La población juvenil portadora de esta miocardiopatía es a menudo afectada por síntomas como palpitaciones, síncope o muerte súbita. La muerte súbita pediátrica puede ocurrir sin síntomas previos y puede presentarse durante o después del ejercicio. La causa más común de muerte súbita en niños y jóvenes, son las arritmias secundarias a canalopatías, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho y miocarditis. En este trabajo se presenta el caso de una niña portadora de una miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, fallecida súbitamente, autopsiada en el Servicio de Patología Forense, del Departamento de Medicina Legal de Caracas, Venezuela. Tenía el antecedente de la muerte súbita de un hermano de 9 años de edad. El propósito de este documento es proveer un conocimiento actualizado sobre las causas de muerte súbita juvenil para la emisión de un diagnóstico acertado.*

**Palabras clave:** Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, muerte súbita, Medicina Forense.

## SUMMARY

*Arrhythmogenic Right Ventricle Arrhythmogenic Dysplasia (ARVC) is a myocardial disease characterized by a progressive replacement of the myocardium of the right ventricle and eventually of the left ventricle, by adipose or fibro-adipose tissue. The juvenile population that carries this cardiomyopathy is often affected by symptoms such as palpitations, syncope or sudden death. Sudden pediatric death can occur without previous symptoms and may occur during or after exercise. The most common cause of sudden death in children and young people are arrhythmias secondary to Canalopathies, Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Myocardopathy and myocarditis. In this work, we present the case of a girl with Arrhythmogenic Right Ventricle Myocardopathy, who died suddenly, autopsied in the Forensic Pathology Service of the Department of Legal Medicine of Caracas, Venezuela. He had a history of the sudden death of a 9-year-old brother. The purpose of this document is to provide an updated knowledge about the causes of juvenile sudden death for the issuance of an accurate diagnosis.*

**Key words:** Arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle, sudden death, Forensic Medicine.

<sup>1</sup>Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente. Academia Nacional de Medicina.

<sup>2</sup>Jefe del Departamento de Patología. Urológico San Román. Caracas. Individuo de Número Academia Nacional de Medicina.

<sup>3</sup>Médico Cirujano. Universidad Central de Venezuela.

**Autor corresponsal:**

Claudia A B de Suárez

**Correspondencia:**

EM: bds.ca18@gmail.com

Dirección: Academia Nacional de Medicina

**Declaración de conflicto de interés de los autores:**

Sin conflicto declarado.

**INTRODUCCIÓN**

La muerte súbita o repentina no es un evento frecuente en los niños en edades escolares y adolescentes ( $\leq 18$  años), pero sus consecuencias y efecto “dominó”, en la familia y comunidad escolar, es terrible. Generalmente repercute en un ambiente social amplio por el interés y la difusión periodística.

En Estados Unidos, las cifras de muertes súbitas existentes, eran de 1.3 por 100 000 en pacientes menores de 12 meses de edad por año, con el 30,0 % de causa cardiovascular. De tal manera, que se tomaron medidas para definir con precisión la incidencia de la muerte súbita en estos grupos etarios. Desde el mes de septiembre de 2014, los centros para el Control de las Enfermedades y los Institutos Nacionales de Salud de 15 Estados norteamericanos, están registrando los casos de muerte súbita en el registro de “jóvenes” establecido. Este registro incluye a todos los niños y adolescentes, que presentan una muerte inesperada y/o repentina, debido a una causa médica subyacente, excluyendo el trauma (1).

En Venezuela, según Investigadores y cardiólogos, ocurren 25 000 muertes súbitas por año, siendo las causas cardiovasculares las más frecuentes (2).

En Japón, estadísticas recientes indican, que entre los años 2009 y 2014, ocurrieron 295 casos de muerte súbita en las escuelas. La tasa de incidencia fue de 0,4 por 100 000 alumnos por año. La mayoría de los casos de muerte súbita, fueron de origen cardíaco (71,0 %) y ocurrieron durante el ejercicio físico en el 65,0 % de los casos. El 73,0 % de los escolares fallecieron a pesar de haber recibido atención médica cardiopulmonar (3).

La mayoría de las causas de muerte súbita en los niños, son de naturaleza congénita o genéticas, por lo cual este tipo de fallecimiento debe ser estudiado en el contexto familiar. Afortunadamente, los avances en genética cardiovascular han aclarado la etiología de

muchos casos declarados como “idiopáticos o autopsias blancas”. Las pruebas genéticas permiten evaluar el riesgo específico de cualquier tipo de estas enfermedades y aplicar medidas no solo preventivas para los familiares del fallecido sino también de carácter terapéutico (4).

Entre las causas arrítmicas de muerte súbita como las canalopatías, la miocardiopatía arrítmica del ventrículo derecho (MAVD), constituye la novena causa de muerte súbita en niños y adolescentes, razón por la cual, este conocimiento es importante para el pediatra de Atención Primaria. La MAVD es una miocardiopatía no isquémica, idiopática, genética, con un carácter familiar hereditario, autosómico dominante y expresión variable con penetrancia incompleta (30,0-50,0 %). Se han reportado casos de MAVD, de carácter recesivo, asociados a los fenotipos más graves. Desde el punto de vista anatomopatológico, la MAVD se caracteriza esencialmente por el reemplazo progresivo del miocardio de las paredes del ventrículo derecho, por tejido adiposo y/o fibro-adiposo, el cual en su inicio, es regional y posteriormente puede extenderse afectando también el miocardio del ventrículo izquierdo. Esta miocardiopatía cursa frecuentemente con arritmias severas que pueden causar la muerte súbita, la más terrible expresión de esta enfermedad (5).

La MAVD, es una enfermedad rara y poco conocida. Este hecho explica la razón del subregistro en la mayoría de los países donde no ha sido estudiada en forma consuetudinaria. La prevalencia estimada de la enfermedad en la población general es aproximadamente de 1:2 000-1:5 000 personas y su incidencia varía según las series estudiadas en diferentes países y ciudades. Afecta al género masculino en un 90,0 %, a niños y jóvenes entre 20 a 35 años de edad. En Europa prevalece en Italia, país donde se ha estudiado en forma sistemática desde las décadas del 70. No se han establecido factores de riesgo para la enfermedad, pero si se han descrito y aplicado los factores de prevención para el riesgo de muerte súbita. Por ejemplo, el ejercicio físico es un desencadenante de arritmias ventriculares, las cuales pueden ser malignas y causar muerte súbita. A partir del año 2013, un numeroso grupo de expertos de España, publicó unas normas para prevenir la muerte súbita en los deportistas (6).

Pérez-Lescure, propone un cuestionario que contiene datos clínicos, para prevenir la muerte súbita de origen cardíaco en los niños. Las preguntas más importantes que deben hacerse, versan sobre la existencia de: palpitaciones, síncope o convulsiones sin síntomas previos, dolor torácico relacionado con el ejercicio físico, antecedentes de familiares fallecidos súbitamente, antes de los 50 años de edad, entre otros datos importantes (7).

En este trabajo no contemplaremos los aspectos clínicos ni paraclínicos así como el tratamiento de la MAVD. El objetivo de este reporte, es presentar las características anatomoclínicas del primer caso venezolano de MAVD infantil fallecido súbitamente. Se describe la autopsia cardiovascular parcial de una niña en edad escolar, autopsiada en la Medicatura Forense de Caracas y se realiza una revisión bibliográfica actualizada sobre la gravedad de la muerte súbita en niños en edad escolar y los aspectos anatomopatológicos de esta miocardiopatía.

#### Presentación del caso.

**Datos clínicos.** La documentación sobre los datos clínicos fue muy exigua.

**Procedencia:** Dirección Nacional de Medicina Legal. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio del Interior y Justicia. Cuerpo de Investigaciones Científicas, Penales y Criminalísticas (CICPC).

**Referido:** Dr. Eli Duran. Director Nacional de Medicina Legal.

**Identificación:** 9700-136—729. Cadáver signado con el número 154-05

**Edad:** 9 años

**Nombre:** X

**Antecedentes familiares:** hermano fallecido anteriormente con muerte súbita.

Se trata del caso de una niña de 9 años de edad quién ingresó muerta en el Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Caracas con el diagnóstico previo de bloqueo aurículo-ventricular completo y portadora de un marcapaso. Dada las

circunstancias del fallecimiento, el cadáver fue trasladado a la Medicatura Forense de Caracas, donde se le practicó la autopsia de rigor. No habiendo encontrado patología aparente congénita ni adquirida, el caso fue remitido a la Sección de Patología Cardiovascular del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela y Centro Nacional de Referencia, para la revisión e investigación del diagnóstico realizado en un centro de Patología Cardiovascular especializado.

**Autopsia parcial de corazón.** El material biológico constaba de una pieza de corazón abierto fijado en formalina al 10,0 %.

**Métodos:** Se prosiguió a tomar muestras para el estudio histopatológico en ventrículo izquierdo, ventrículo derecho y aurículas. Se realizaron tres cortes para identificar el nodo A-V y cortes en pared anteroseptal del ventrículo derecho. Las muestras de corazón fueron procesadas para su inclusión en parafina, corte y tinción. Las secciones histológicas fueron teñidas con Hematoxilina-eosina (H-E) y con coloraciones especiales histoquímicas de Tricrómico de Van Giesson y Gomori.

#### A. Hallazgos macroscópicos. Aspecto exterior del corazón: Situs cardíaco. Posición de cavidades cardíacas.

La morfología de las orejuelas y el aspecto interior de ambas aurículas definieron un *situs solitus*, sin drenaje pulmonar anómalo, descartado por el tamaño normal del orificio del seno coronario. La posición de la coronaria descendente oblicua, dirigida al ápex hacia la derecha, señaló un ventrículo anatómicamente derecho a la derecha y un ventrículo posterior, morfológicamente izquierdo a la izquierda, posiciones que permitieron descartar una discordancia atrio-ventricular. La punta del corazón estaba dirigida a la izquierda. Los grandes vasos estaban cruzados en el espacio con pulmonar anterior y aorta, posterior. La pulmonar emergía del ventrículo anatómicamente derecho. Figura 1.

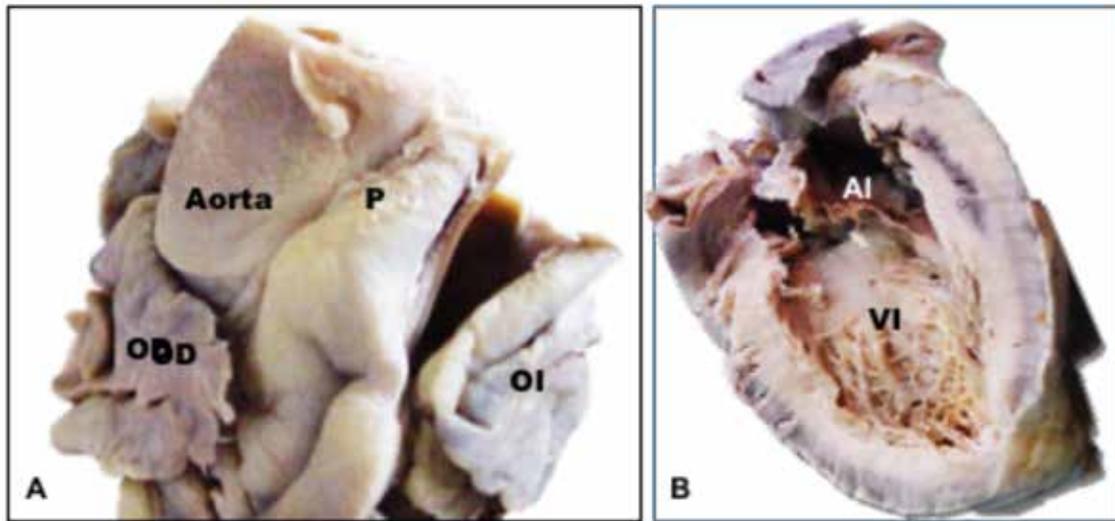


Figura 1. A. Aspecto externo de las orejuelas y grandes vasos, los cuales están cruzados en el espacio. Situs Solitus. Tronco de la arteria pulmonar está dilatado. B. Cavidades izquierdas abiertas. No se observan lesiones aparentes excepto cierto pronunciamiento de la trabeculación. Concordancia atrio-ventricular. Ápex dirigido a la izquierda. Fotografías Dra. C de Suárez. Sección de Patología Cardiovascular. IAP. UCV.

El corazón pesó 144 gramos\*. La forma del corazón era normal, discretamente modificada por la fijación inadecuada. El pericardio visceral mostró abundante tejido adiposo en los surcos inter-aurículoventriculares y en el trayecto de las coronarias: descendente anterior, descendente posterior y marginales. El resto de la superficie era lisa, discretamente despolvida. En la cara

anterior, en el infundíbulo, ápex y cara posterior del ventrículo derecho, se observaron áreas de color grisáceo amarillento que correspondieron a tejido adiposo, localización que corresponde al Triángulo de la Displasia de Fontaine. Los cortes del ventrículo derecho en pared anterior y posterior mostraron un moteado focal de color amarillento de tejido adiposo. Figura 2.

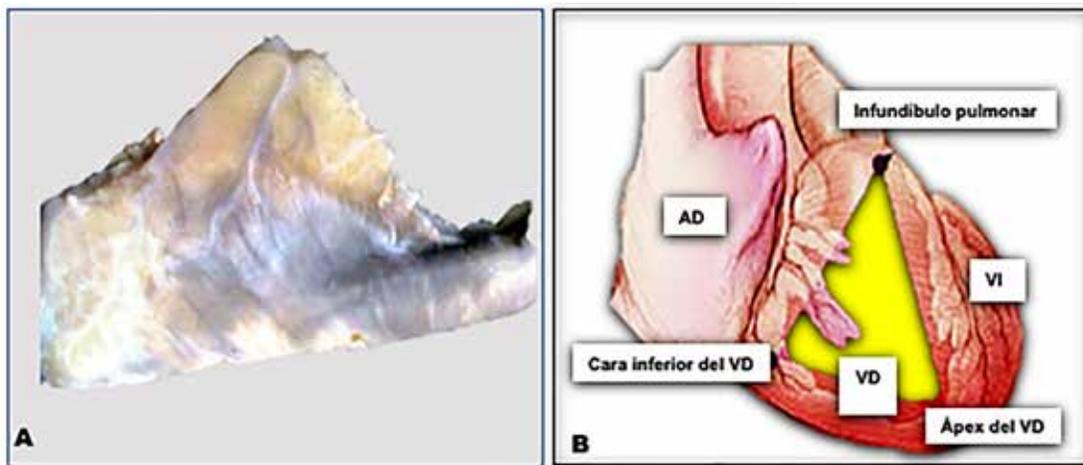


Figura 2. A. Material del corazón estudiado. Corte de la pared anterior del ventrículo derecho en la zona identificada como el Triángulo de la displasia, B. Nótese las áreas de tejido adiposo. Material cardíaco fijado en formalina al 10,0 %. Sección de Patología Cardiovascular. IAP. UCV. Esquema tomado de Google modificado.

## MIOCARDIOPATÍA/DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

En dos áreas pequeñas, la pared ventricular estaba adelgazada y discretamente dilatada, como

expresión de microaneurismas. Figura 3.

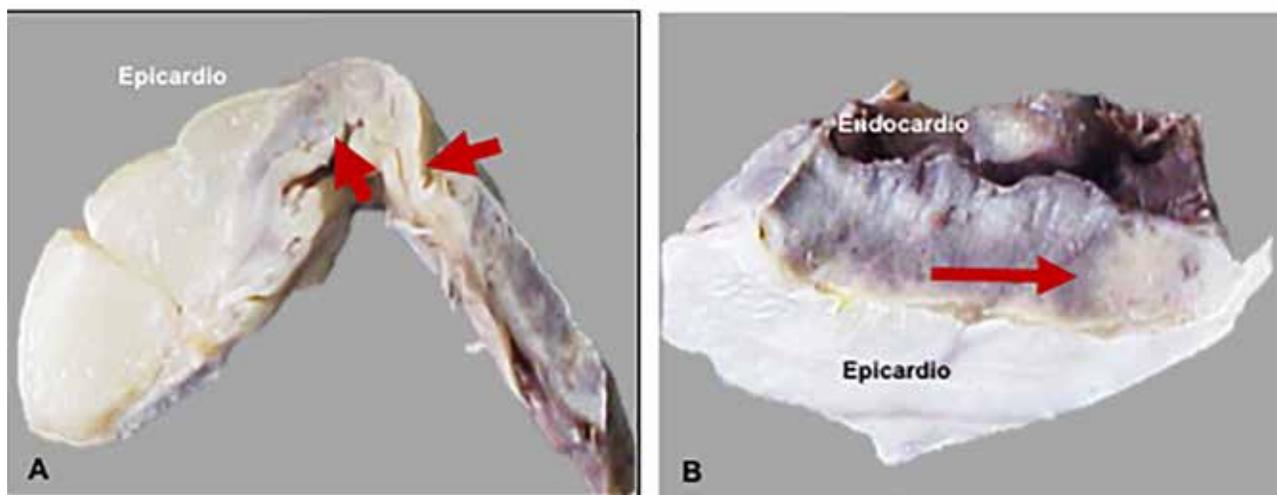


Figura 3. Aspecto macroscópico de la pared del ventrículo derecho en corazón fijado en formalina al 10,0 %. Cortes transversales de las paredes. A. Corte de la pared que muestra una zona totalmente formada por tejido adiposo y otra, con adelgazamiento pronunciado de la pared y formación de microaneurismas (Flechas). B. Corte de la pared del mismo ventrículo, el cual muestra un moteado blanquecino y una amplia zona de tejido adiposo (Flecha). Fotografías. Sección de Patología Cardiovascular. IAP. UCV.

**Arterias coronarias:** El trayecto de las coronarias era aparentemente normal aunque no se disecaron individualmente por la abundante grasa. Se practicaron cortes transversales, cada 5 mm, para observar la luz arterial en todo el trayecto principal de las coronarias izquierda y derecha. No se observaron alteraciones significativas. La luz era permeable en todos los trayectos examinados.

### Aspecto interior de las cavidades cardíacas.

Las cavidades cardíacas mostraron todos los elementos anatómicos que las caracterizan en sus posiciones normales. Se observó dilatación del ventrículo y aurícula derecha. El seno coronario no estaba dilatado con lo cual se descartó una persistencia de vena cava superior izquierda.

Solo el ventrículo izquierdo presentó una discreta trabeculación de morfología anormal, en región apical. Las válvulas sigmoideas pulmonares y aórticas, así como ambos aparatos valvulares mitral y tricuspídeo, eran de aspecto normal. Los orificios coronarios se identificaron en sus respectivos senos de Valsalva. En el seno derecho, se observó un orificio accesorio coronario correspondiente al de la coronaria del nodo sino-atrial. Los cortes del miocardio ventricular izquierdo no mostraron cambios aparentes, sin embargo debido a la fijación inadecuada, fue imposible asegurar la normalidad del miocardio. Figura 4.

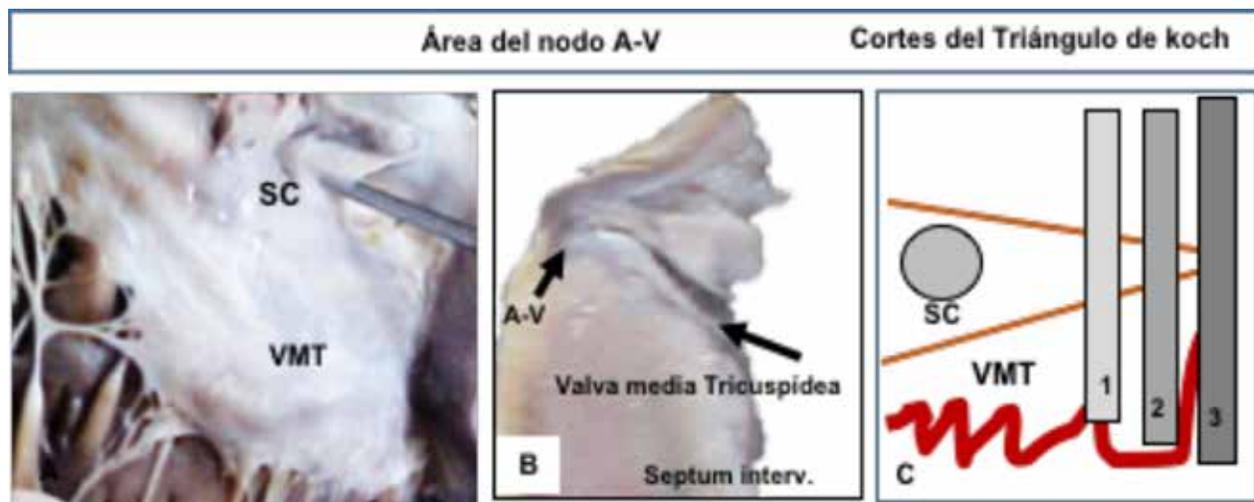


Figura 4. Aspecto macroscópico de la valva media del aparato valvular tricuspídeo. Pinza introducida en el seno coronario. B. Señal del corte a nivel del nodo-aurículo-ventricular. C. Esquema del Triángulo de Koch. Señales de los tres cortes realizados para estudio histológico de la zona.

SC: seno coronario. A-V: aurículo ventricular. VMT: válvula media de la tricúspide.

\*El peso cardíaco no pudo ser evaluado según los valores normales para la edad de la paciente porque no disponíamos de las cifras de su peso corporal ni de su talla. (Índex de Broca).

## B. Hallazgos histopatológicos. Microscopio de luz.

**Coronarias:** Cortes de coronarias principales mostraron luz permeable. La capa media era de estructura normal.

### Miocardio del ventrículo derecho

Varias secciones microscópicas de la pared del ventrículo derecho, mostraron abundante tejido adiposo maduro localizado predominantemente en el pericardio visceral. El tejido adiposo localizado en los espacios perivasculares del tercio externo del miocardio ventricular no alcanzaba el endocardio en todos los cortes. En una sección histológica seriada, se evidenció extensa infiltración por tejido adiposo maduro con aislamiento de vasos arteriales intramurales y denso infiltrado inflamatorio en todas las áreas vecinas. El infiltrado era predominante de tipo mononuclear. Los haces de miocardio infiltrado, mostraron desarreglo, fragmentación y atrofia focal. En un solo campo se observó, un foco de necrosis celular. El endocardio

estaba discretamente engrosado. Las secciones histológicas teñidas con coloración de Tricrómico de Gomori, mostraron escaso aumento de la matriz colágena extracelular de disposición perivascular. No se comprobaron áreas de fibrosis reparativa. En secciones histológicas de pared anteroseptal se apreció dos áreas de fibrosis reparativa subendocárdica con reacción inflamatoria constituida por células linfomononucleares y angiogénesis capilar. Otras zonas de fibrosis subendocárdica mostraron atrofia de células cardíacas. En el corte se evidenció una trabécula carnosa con fibrosis subendocárdica y reacción inflamatoria severa.

**Miocardio del ventrículo izquierdo (pared libre);** Los cortes mostraron vacuolización focal fina difusa de las células miocárdicas con atrofia focal de algunas de ellas. La vasculatura intramiocárdica no mostró alteraciones significativas. En el intersticio, se observaron zonas de infiltración adiposa leves. Figura 5.

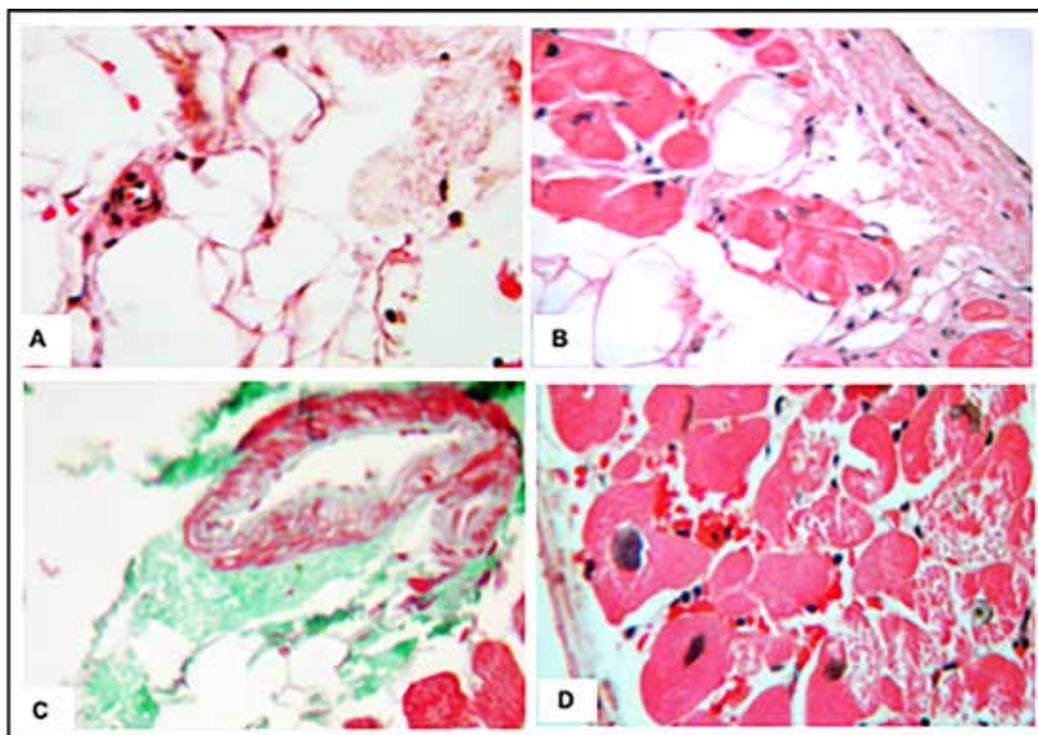


Figura 5. Histopatología del miocardio del VD. A. Tejido adiposo adulto que reemplaza el miocardio y aísla microvasculatura. B. Miocardio subepicárdico reemplazado parcialmente por tejido adiposo, el cual separa haces de fibras miocárdicas. C. Sección de miocardio del VD que muestra tejido adiposo, fibrosis perivascular y vena colectora con lesiones de pared. D. Miocardio del ventrículo izquierdo el cual muestra degeneración miofibrilar focal. Coloración H&E y Tricrómico de Gomori

### Histopatología del área del nodo sinusal y del nodo atrio ventricular.

Las secciones de la unión de la entrada de la cava superior con la orejuela derecha mostraron endocardio engrosado por fibrosis. Igualmente, fibrosis intersticial con severa infiltración adiposa, aislamiento de haces de músculo cardíaco y vasos intramurales. No se observó ninguna estructura parecida al nodo sinusal. Tres cortes practicados en el área del triángulo de Koch mostraron extensa fibrosis del trígono con extensión al subendocardio del septum interventricular derecho e izquierdo, localización que corresponde a las ramas del Haz de His, el cual está parcialmente interrumpido por el tejido fibroso. Las células del Nodo A-V no fueron bien visualizadas por la fibrosis y

por células inflamatorias linfomononucleares difusamente dispersas sin constituir focos densos inflamatorios. En el miocardio del septum interventricular se observó la misma vacuolización celular fina que se evidenció en la pared libre del ventrículo izquierdo.

### Diagnósticos definitivos

Lesiones del ventrículo derecho sugestivas de displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Fibrosis del área del nodo atrio-ventricular y de las ramas del haz de His. Cicatrices subendocárdicas del ventrículo derecho con reacción inflamatoria sugestivas de zona de implantación del electrodo del marcapaso.

## DISCUSIÓN

En Venezuela, la MAVD, se conoce desde hace más de dos décadas, pero son escasos los trabajos publicados sobre este tema, así como el número de casos reportados. En cuanto a la incidencia con muerte súbita, no existe un registro específico para estos casos (8). Es obvio que las Dependencias de Patología Forense, son los organismos oficiales que llevan el control de este tipo de muertes y de sus causas. El estudio de las autopsias de muerte súbita, enfrenta al patólogo Forense venezolano, con serias dificultades por las exigencias tecnológicas requeridas para su diagnóstico final. En nuestro país, existen deficiencias en los insumos y aparatos requeridos para estos fines, sobre todo para el diagnóstico molecular y genético. La muerte súbita, especialmente, el síndrome de muerte súbita arrítmica (SADS) y sus causas identificadas en las autopsias forenses o clínicas, constituye un reto para los anatomopatólogos contemporáneos, quienes se ven enfrentados a nuevas entidades arrítmicas del músculo cardíaco, las cuales generalmente no cursan con cambios morfológicos macroscópicos específicos (Autopsia blanca). Agrava esta situación, la drástica disminución de autopsias en nuestro país y en el mundo. En general el diagnóstico es difícil no solo para los cardiólogos sino para los patólogos principalmente para los forenses (9).

La Asociación Europea de Patología Cardiovascular, recientemente (2017), ha emitido una serie de recomendaciones prácticas para la evaluación de este tipo de patología, entre ellas, la MAVD (10). En Venezuela, desde hace más de dos décadas, la MAVD era diagnosticada por los cardiólogos y los patólogos especializados en Patología Cardiovascular, pero en el ámbito de la Anatomía Patológica general, no se conocía a fondo esta enfermedad. Contribuía a este desconocimiento, la escasez de informes y de reportes sobre este tema, dándole preferencia a las publicaciones sobre cardiopatía isquémica y miocardiopatía chagásica.

**Expresión clínica:** El diagnóstico clínico de la MAVD, se basa en criterios fundamentados como: historia familiar, hallazgos del ECG, Holter, ventriculografía, la resonancia magnética nuclear cardíaca y en la biopsia endomiocárdica.

En general, los clínicos aplican los conceptos y los criterios de diagnóstico, revisados en 2010, los cuales incluyen dos criterios mayores o uno mayor y dos menores o cuatro menores de diferentes categorías. La forma recesiva de esta enfermedad se presentó con el fenotipo de la enfermedad de Naxos (11).

**Fenotipo anatomopatológico:** La nota histopatológica de la DAVD, es la presencia de tejido adiposo en el miocardio ventricular derecho y más raramente en el septum interventricular y miocardio ventricular izquierdo como describimos en nuestro caso. Otras alteraciones celulares han sido descritas como degeneración miofibrillar focal, y atrofia celular, hipertrofia celular, necrosis y apoptosis. El infiltrado celular de la matriz extracelular ha sido observado en algunos trabajos. En nuestro caso se comprobó infiltrado inflamatorio focal linfomononuclear y áreas de tejido de granulación en relación a la colocación de un marcapaso, el cual no fue identificado junto con la pieza estudiada.

En 1982, Marcus, Fontaine y col., fueron los primeros en describir las características clínico-patológicas de 24 casos de MAVD. En los casos autopsiados de esta serie, comprobaron que la distribución del tejido adiposo se hacía en forma casi constante en tres focos o sitios del ventrículo derecho: el infundíbulo pulmonar, cara posterior y ápex del ventrículo derecho y describieron el llamado “Triángulo de la Displasia”. Estos investigadores raramente encontraron infiltración del ventrículo izquierdo con tejido adiposo. En un solo caso describieron involucramiento del septum interventricular, el cual ocasionaba bloqueo aurículo-ventricular completo (12). En nuestro trabajo encontramos las características macroscópicas del triángulo de la Displasia descrito por Fontaine y col. y la lesión del área del Triángulo de Koch que causaba el bloqueo aurículo-ventricular completo de la niña. Actualmente, se considera que la localización apexiana y subtricuspídea del tejido adiposo, es más importante. Un estudio de 200 casos de MAVD, realizado por anatomopatólogos franceses, con pacientes fallecidos súbitamente en un período de 18 años, constituye una de las series más grandes estudiadas en los últimos 15 años, razón por la cual, se toman en cuenta las características Anatomopatológicas encontradas y su frecuencia como punto de referencia. Según

los autores, la infiltración y/o reemplazo del miocardio del VD por tejido adiposo, descrita desde su primera publicación en 1977, fue la nota constante. El tejido adiposo puede presentarse en forma aislada (20,0 %) o con fibrosis (74,5 %) con presencia de focos de linfocitos (5,0 %). Más frecuente fue el aumento del peso cardíaco por hipertrofia ventricular con engrosamiento de las paredes del ventrículo izquierdo (14,5 %) acompañada de alteraciones del sistema de conducción a nivel del Haz de His e infiltración adiposa (8,1%), fibrosis (54,3 %) o ambos cambios (5,6 %) (13).

La biopsia endomiocárdica y el análisis inmunohistoquímico establecen el diagnóstico de MAVD, demostrando la sustitución adiposa y fibrótica del miocardio, las alteraciones moleculares en los discos intercalares y la presencia de apoptosis celular, sin embargo, hay posibilidad de falsos negativos.

La ultraestructura demuestra las alteraciones de las tres uniones comunicantes de los cardiomiocitos. La principal alteración se ha descrito en los desmosomas en los discos intercalares y disminución de los filamentos intermedios (Desmina) que encajan en los desmosomas, los cuales están elongados, separados de la membrana plasmática, disminuidos en número o ausentes en muchos sitios. Igualmente se encontraron lesiones de la fascia adherens con anormal organización de los filamentos de actina. Se ha señalado una disminución del número de los nexuses. En el citoesqueleto ha sido demostrado una disminución e irregularidades en las Bandas Z, Túbulos T y en áreas perinucleares. En el citoplasma celular se ha evidenciado una irregular organización de las miofibrillas y bandas Z anchas. Se consideró como característica de la MAVD, el engrosamiento del glicocalix que cubre las membranas celulares, la presencia de abundante glucógeno y vacuolas de diversos tamaños en muchos cardiomiocitos (14).

La demostración histopatológica de las alteraciones moleculares requiere de un análisis inmunohistoquímico dirigido a la demostración de las alteraciones de las moléculas involucradas en esta miocardiopatía y de células TUNEL positivas (células apoptóticas). Las secciones histológicas de miocardio del ventrículo derecho e izquierdo y secciones de control, se inmu-

colorean con N-cadherina, PG, PKP2, DSP, y Cx43 según técnicas clásicas. Algunos usan Western blotting para confirmar la presencia de proteínas y aplican el método de expresión de la DSG2 cDNAs en Células COS-I para el estudio genético (15).

**Etiopatogenia:** La ausencia total o parcial del miocardio por tejido adiposo, bien sea congénita o adquirida, ha sido ampliamente discutida e investigada. En la década del 90, los Expertos del Grupos del Estudio de la MAVD/Grupos de las Miocardiopatías y Enfermedades del Pericardio y Arritmias de la Sociedad Europea de Cardiología y el Concilio Científico de Miocardiopatías de la Federación Mundial del corazón propusieron, tres mecanismos fisiopatológicos básicos, causantes de la Enfermedad: **1.** Apoptosis celular programada. **2.** Enfermedad miocárdica inflamatoria con un rango de sintomatología clínica que va desde la miocarditis aguda hasta la cicatrización, en las cuales puede estar solo el VD o ambos ventrículos involucrados. **3.** Distrofia miocárdica genéticamente determinada. Estudios anatomopatológicos han demostrado que la apoptosis celular está presente desde la fase temprana de la enfermedad y que la destrucción miocárdica con reemplazo por tejido adiposo, es gradual y continua dada por transdiferenciación celular, lo cual ha sido determinado con la reacción de la Terminal deoxinucleotidil transferasa (TUNEL por sus siglas en inglés), que es un método para detectar fragmentación de ADN marcando el fragmento terminal de los ácidos nucleicos. La comprobación de un alto porcentaje de células apoptóticas en regiones no siempre invadidas por tejido adiposo, sugiere que la muerte celular precede la infiltración por tejido adiposo. La pérdida de las uniones comunicantes intercelulares desmosomales miocárdicas constituye el principal daño celular de la MAVD. La separación de las células miocárdicas dispara la cascada de eventos protagonizados por las caspasas que concluye con la destrucción del citoesqueleto celular. Según algunos investigadores, las mutaciones del receptor de la ryanodina 2, aumenta la concentración citoplasmática de calcio, causante del proceso apoptótico y la respuesta de la matriz extracelular con la producción de fibrosis y la diferenciación adiposa de las células miocárdicas necróticas. Los genes mutantes asociados

causantes de la mala formación de las proteínas de las uniones intercomunicantes en la MAVD, son desmosomales y no desmosomales. Los genes desmosomales: PKP2, DSG2, DSC2, DSP, TGFB3, JUP o placoglobina de la unión, los cuales codifican las proteínas desmosomales, tales como las cadherinas-desmocolina-2 y desmogleínas 2, así como a las proteínas intracelulares como la placofilina-2, placoglobina y desmoplaquina. Los genes no desmosomales asociados a la enfermedad son: RyR2, DES, LMNA, PLN, TMEM43 y TTN, los cuales codifican los receptores cardíacos: Rinodina, Desmina, Lámina A/C, Fosfolamban, la Proteína transmembrana 43 y la Titina. También se han descrito anomalías del citoesqueleto en los filamentos delgados como la actina y en los intermedios como la desmina. Según García-Gras y col, la sobreexpresión de genes adipogénicos y fibrogénicos se debe a la reducción (16). En cuanto al origen de la diferenciación del miocardio en tejido adiposo adulto, posiblemente la fuente de los adipocitos en el miocardio puede provenir de las células madres residentes o de la circulación de células madres mesenquimáticas o de los mioblastos. También el origen de la célula adiposa podría ser del fibrocito, el cual es células progenitora de adipocito.

### CONCLUSIÓN

Se reporta por primera vez en Venezuela, un caso autopsiado de MAVD de una escolar quien falleció súbitamente. Previamente, un hermano había fallecido de la misma forma. Este antecedente familiar es propio de esta miocardiopatía, la cual fue definida como genética, con un carácter familiar hereditario, autosómico dominante y expresión variable con penetrancia incompleta (30,0-50,0 %). El diagnóstico definitivo se hizo por las características anatomopatológicas observadas y descritas en la autopsia forense.

### REFERENCIAS

- Sheller RA, Johnson L, Lorts A, Ryan TD. Sudden cardiac arrest in pediatrics. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32:630-638.
- Leal R. Simposio Internacional Muerte Súbita. XIV Jornadas Científicas del Instituto Regional de Investigación y Estudios de Enfermedades Cardiovasculares. Maracaibo. 04-12-2009. [Internet]. Citado 2018 Jul 06. Disponible en: [http://www.agenciadenoticias.luz.edu.ve/index.php?option=com\\_content](http://www.agenciadenoticias.luz.edu.ve/index.php?option=com_content)
- Kosuke KD, Sado J, Kitamura T, Ayusawa M, Nitta M, Iwami T, et al. Epidemiology of pediatric out-of-hospital cardiac arrest at school. An Investigation of a Nationwide Registry in Japan. *Circ J*. 2018;82:1026-1032.
- Ackerman M, Atkins DL, Triedman JK. Sudden cardiac death in the young. *Circulation*. 2016;133:1006-1026.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch Ch, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113:1807-1816.
- Sitges M, Gutiérrez JA, Brugada J, Balue R, Bellver M, Brotons, et al. Consenso para prevenir la muerte súbita cardíaca de los deportistas. *Apunts Med Esport*. 2013;48:35-41.
- Pérez-Lescure P J. Prevención de la muerte súbita cardíaca en Pediatría; el papel esencial del pediatra de Atención Primaria. *Rev Pediatr Atenc Primaria*. 2015;17:77-86.
- Rojas E. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. A propósito de un caso. *VITAE. Academia Biomédica Digital*. 2010. Julio-Septiembre N°43 [Internet]. Citado 2018 Jul 06. Disponible en: [http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?id\\_revista=137&id\\_ejemplar=6774](http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?id_revista=137&id_ejemplar=6774)
- Carter-Monroe N, Virmani R. Current Trends in the Classification of sudden cardiac death based on autopsy derived data: A review of investigations into the etiology of sudden cardiac death. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:10-12.
- Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, Henriques de Gouveia R, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017. Update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchs Arch*. 2017;471:691-705.
- Quarta G, Elliott PM. Criterios diagnósticos para la Miocardiopatía Arritmogénica del ventrículo derecho. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:599-605.
- Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C. Right Ventricular Dysplasia: A report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384.
- Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Miras A, Malicier D, et al. Circumstances of death and gross

## MIOCARDIOPATÍA/DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

- and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and/or Dysplasia. *Circulation*. 2003;108:3000-3005.
14. Czarnowska E, Della Barbera M, Thiene G, Valente M, Basso C. Ultrastructural substrates. Capítulo 6. En: Marcus FL, Nava A, Thiene G, editores. *Arrhythmogenic RV Cardiomyopathy/Dysplasia. Recent Advances. Library of Congress. Milan Berlin, Heidelberg New York. Springer-Verlag, Italia: 2007.p.53-60.*
  15. Gehmlich K, Syrris P, Reimann M, Asimaki A, Ehler E, Evans A, et al. Molecular changes in the heart of a severe case of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by a desmoglein-2 null allele. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21:275-282.
  16. García-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, Willerson JT, Schneider MD, Khoury DS. *J Clin Invest*. 2006;116:2012-2021.