

# Miocardiopatía/displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Diagnóstico de 13 pacientes con biopsia endomiocárdica. Aspectos clínicos, etiopatológicos y anatomopatológicos

Cardiomyopathy/Arrhythmogenic dysplasia of right ventricle. Diagnosis of 13 patients with Endomyocardial Biopsy. Clinical, etiopathological and anatomopathological aspects

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

## RESUMEN

**Introducción.** La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) es una enfermedad del miocardio ubicada en el grupo de las miocardiopatías idiopáticas y genéticas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad y Federación Internacional de Cardiología. Es una miocardiopatía poco reportada en Venezuela. **Objetivo:** Presentar 13 casos de MAVD diagnosticados mediante biopsia endomiocárdica (BEM) del ventrículo derecho y demostrar la utilidad de este método de diagnóstico. **Método:** Los fragmentos de endomiocardio obtenidos por biopunto en 13 pacientes fueron procesados para estudio con microscopio fotónico e incluidos en parafina. Las secciones histológicas fueron obtenidas en 13 niveles de cortes y teñidas con Hematoxilina-Eosina y Tricrómico de Gomori. **Resultados:** Los pacientes con relación M/F (8/5) presentaron un predominio masculino (62,0 %). El promedio de edades fue de 32,4 años. Los síntomas principales

fueron palpitaciones, síncope e insuficiencia cardíaca crónica. Nueve (9) pacientes presentaron arritmias cardíacas (69,0 %). El diagnóstico clínico fue el de arritmias de etiología a precisar (46,0 %) y enfermedades del miocardio (38,0 %). Solo en dos casos (15,0 %) se hizo el diagnóstico clínico presuntivo de MAVD. **Discusión y conclusión:** Se realizó una revisión documental actualizada de los aspectos clínico-patológicos y etiopatogénicos de la enfermedad y se compararon con nuestros hallazgos. Concluimos que la BEM puede eventualmente ser una herramienta de diagnóstico en los casos de arritmias cardíacas de causa indeterminada.

**Palabras clave:** Miocardiopatía arritmogénica, displasia del ventrículo derecho, arritmias cardíacas, desmosomas.

## SUMMARY

**Introduction:** Right ventricle arrhythmogenic cardiomyopathy (RVAC) is a myocardial disease located in the World Health Organization (WHO) and the Assoc Group of Idiopathic and Genetic Cardiomyopathy. Few reports of this cardiomyopathy were found in Venezuela. **Objective:** To present 13 cases of RVAC diagnosed by right ventricle endomyocardial biopsy (EMB) and to demonstrate the usefulness of this diagnostic tool. **Methods:** Endomyocardium fragments obtained by biopoint in 13 patients were processed for study by photonic microscope and included in paraffin. The histological sections were obtained in 13 levels of cuts and stained with Hematoxylin-Eosin and Gomori's Tricromic. **Results:** M/F (8/5) patients had male

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.1.18>

<sup>1</sup>Profesor Titular. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina. bds.ca18@gmail.com

<sup>2</sup>Profesor de Pregrado y Posgrado. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina. lopezloyoe@gmail.com

Recibido: 27 de julio 2020

Aceptado: 05 de enero 2021

predominance (62.0 %). The average age was 32.4 years old. The main symptoms were: palpitations, syncope and chronic heart failure. Nine patients (69.0 %) had cardiac arrhythmias. The clinical diagnoses were: Etiology of Arrhythmias to be found (46.0 %), Myocardial Diseases (38.0 %). Only in two cases (15.0 %), the presumptive diagnosis of RVAC was made. **Discussion and conclusion:** An updated review of the clinical-pathological and etiopathogenic aspects of the disease were made and compared with our findings. We concluded in our series that EMB was a useful tool in determining the cause of cardiac arrhythmias.

**Key words:** Arrhythmogenic cardiomyopathy, right ventricle dysplasia, cardiac arrhythmias, desmosomes.

## INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD o DARV) es una miocardiopatía no isquémica, ubicada dentro del grupo de las miocardiopatías idiopáticas y genéticas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad y Federación Internacional de Cardiología desde 2006, al comprobarse su naturaleza genética, cuya base molecular se encuentra a nivel de los desmosomas. La MAVD es el resultado de varias patologías genéticas que conducen a anomalías, en la liberación del calcio y de las proteínas comprometidas en la adhesión intercardiomiocito (1).

Esta miocardiopatía posee un carácter familiar hereditario, autosómico dominante con expresión variable y penetrancia variable (15 % a 50,0 %) y es también considerada como un tipo de Canalopatía. La experiencia ha demostrado que existen varios subtipos de la enfermedad e inclusive con participación inicial del ventrículo izquierdo, sin embargo el nombre de la enfermedad se debe a su preponderancia en el ventrículo derecho y esta nomenclatura ha persistido internacionalmente. Se han reportado casos aislados y aquellos de carácter recesivo, que están asociados a los fenotipos clínicos más severos, como la Enfermedad de Naxos y Carvajal. Su prevalencia en el adulto es de 1/2 000-5 000 casos (2).

En 2014, Arbustini y col. (3), propusieron una nueva clasificación de las cardiomiopatías/

miocardiopatías no isquémicas, apoyada por la Federación Mundial del Corazón, basada en un sistema de estadios evolutivos. Desde el año 2014, bajo las iniciales de MOGE(S), se incluyen todas las miocardiopatías no isquémicas; M: Fenotipo de DCM y HCM); O: afectación de órgano sin o con involucramiento extracardíaco; G: transmisión genética, autosomal dominante o recesiva; E: con enfermedad genética y mutación; y S: estadio de la enfermedad. Las miocardiopatías arritmogénicas entre ellas la MAVD, como enfermedad del músculo cardíaco muy infrecuente entran en esta clasificación.

Aunque es una miocardiopatía muy poco prevalente, es de gran importancia clínica, porque es una causa frecuente de muerte súbita en los adultos jóvenes especialmente en atletas, entre ellos varios futbolistas, alcanzando el 22,0 % del total de casos. Esta característica convierte esta afección, en una patología que suele producir un efecto devastador en la comunidad y de gran impacto social. Al respecto, Ortiz y col. indican que los hombres tienen peor pronóstico. La edad media al hacer el diagnóstico, es de 30 años, aunque el 20,0 % de los casos se diagnostican a partir de la quinta década (4).

Desde hace más de dos décadas, se ha comprobado en estudios histopatológicos, que la MAVD, se caracteriza fundamentalmente por una progresiva pérdida no inflamatoria de células miocárdicas y su reemplazo por tejido adiposo y/o fibroadiposo, el cual en su inicio, es regional en las paredes del ventrículo derecho y posteriormente puede extenderse localmente al miocardio del ventrículo izquierdo, lo que conduce a arritmias potencialmente graves y disfunción miocárdica.

En el año 2000, el Grupo de Estudio de la MAVD, conjuntamente con el “Grupo de trabajo sobre Enfermedades del Miocardio y Pericardio y Arritmias de la Sociedad Europea de Cardiología y el Concilio sobre Cardiomiopatías de la Federación Mundial del Corazón”, decidió establecer un registro mundial de casos de MADV con el objeto de recabar la mayoría de las investigaciones relacionadas con la patología molecular, genética, métodos de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Este registro tenía como finalidad, comprender mejor la etiopatogenia, las formas clínicas, los criterios de diagnóstico, el tratamiento de la enfermedad y

sus características anatomopatológicas descritas desde 1977 (5).

Fernández y Quezada (6) consideraron que todavía para el año 2018, el diagnóstico de esta miocardiopatía es quizás el más desafiante en el campo de las miocardiopatías hereditarias, debido a la ausencia de criterios diagnósticos únicos específicos, su expresividad variable y penetrancia incompleta en los familiares del paciente. Es rara la aparición de síntomas antes de los 10 años de edad, lo que obliga a un alto grado de sospecha clínica. Existe afectación familiar hasta en el 50,0 % de los casos, por lo que el estudio en cascada está recomendado y constituye un criterio mayor de la enfermedad. Se cree que esta investigación es la forma más frecuente de pesquisa en pediatría, junto con la realización de un electrocardiograma como parte del *screening* pre-participativo en competencia deportiva (6).

En Venezuela, aunque los primeros casos de MAVD, fueron diagnosticados clínicamente desde 1993-1994, por los Drs. Tomás Sanabria en el Centro Médico de Caracas y Rafael Medina Ravell en Valencia, la enfermedad es poco mencionada en nuestro medio y no se disponen de cifras fidedignas sobre su prevalencia en la población general. También este tipo de miocardiopatía es muy poco conocida por los anatomopatólogos y posiblemente existe un subregistro de los casos autopsiados, especialmente de los fallecidos súbitamente, autopsiados en las Medicaturas Forenses de Venezuela. Se ha publicado previamente dos casos de MAVD en Venezuela, uno de ellos de carácter familiar, ambos comprobados con histopatología tanto en autopsia como en biopsia endomiocárdica (7,8).

El presente trabajo tiene la importancia de ser el primer reporte de varios casos de MAVD en Venezuela, diagnosticado mediante biopsia endomiocárdica (BEM), en la era pre-Resonancia Magnética. Por ello se presentan 13 casos con un cuadro clínico sugestivo de MAVD, acompañados de arritmias ventriculares severas, a quienes se les practicó BEM del ventrículo derecho, con la finalidad de demostrar el papel, importante y/o la utilidad que este método de diagnóstico tuvo en ese grupo de pacientes y hacer una actualización documental acerca de la naturaleza de esta enfermedad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron 13 BEM tomadas del septum y pared ventricular derecha de 13 pacientes procedentes de varios centros hospitalarios del país (Clínica Rafael Guerra Méndez de Valencia, Centro Médico de San Bernardino, Hospital de Clínicas Caracas, Hospital Universitario de Caracas y Hospital Miguel Pérez Carreño) referidas a la Sección de Patología Cardiovascular del Instituto Anatomopatológico “Dr. José Antonio O’Daly” Centro Nacional de Referencia, de la Ciudad Universitaria de Caracas, Venezuela, para su diagnóstico. La mayoría de los pacientes tenían el diagnóstico clínico de arritmias cardíacas o sospecha de miocardiopatía/displasia del ventrículo derecho (MAVD).

Las BEM fueron de abordaje percutáneo realizadas con biotomo de King, para la toma de muestras endomiocárdicas del tabique o ápex del ventrículo derecho.

### Datos Clínicos

Se consignaron los datos clínicos y algunos paraclínicos que contenía la solicitud de la biopsia.

### Procedimientos para el diagnóstico histopatológico al microscopio fotónico

El material obtenido fue fijado en formol con solución tampón de fosfato de sodio a un pH de 7,2. Una vez deshidratados con alcoholes a concentraciones crecientes, los fragmentos de endomiocardio fueron incluidos en parafina previa preparación con xilol. Los cortes del bloque de parafina se hicieron en 13 niveles cada 3 micras, obteniendo entre tres y cinco secciones histológicas por láminas. Cada cinco niveles, las secciones fueron coloreadas con Tricrómico para fibras colágenas. Generalmente se utilizó el Tricrómico de Gomori, que confiere una coloración verde a las fibras colágenas. El resto de los cortes fueron teñidos con hematoxilina-eosina. Se tomaron microfotografías.

### **Criterios de diagnóstico Anatómico-clínico**

Los criterios tomados desde el punto de vista histopatológico para el diagnóstico de MAVD, fueron los de Basso y col., modificados por nosotros de acuerdo a los medios tecnológicos disponibles. Se consignaron los siguientes elementos histopatológicos: presencia de tejido adiposo que engloba la microvasculatura, fibrosis reactiva y reparativa, atrofia celular, hipertrofia celular e infiltrados por células inflamatorias. Se consideró importante la presencia de arteriolas atrapadas en el seno del tejido adiposo. Se incluyeron las entidades patológicas que pueden presentar un aumento de tejido adiposo en el miocardio de pacientes que cursan con manifestaciones clínicas de disfunción cardíaca, como son la lipomatosis cardíaca y la metaplasia adiposa en el infarto del miocardio antiguo. En pacientes con un índice de masa corporal elevado, se tomó en cuenta el hecho que el corazón normal, puede tener cierta cantidad de grasa intramiocárdica en las regiones antero-lateral y apical del ventrículo derecho (9,10).

Fueron importantes los criterios de Fontaliran y col. (11) para evaluar la presencia de tejido adiposo en la pared del ventrículo derecho, así como la topografía de los adipocitos en el seno del miocardio.

### **Limitaciones de la información clínica**

En el documento de solicitud del examen histopatológico, usualmente no se informa al anatomopatólogo la historia completa del paciente. Este hecho no nos permitió obtener la información clínica completa en dos casos. En ninguno de los casos pudimos obtener las fotografías de los exámenes imagenológicos practicados.

## **RESULTADOS**

### **Datos clínicos (síntomas y signos)**

Los datos clínicos de los casos fueron obtenidos de las hojas de petición del examen anatomopatológico, firmado por el médico tratante.

Los pacientes de ambos sexos, presentaron una relación de sexo masculino/ femenino de 8/5, con un franco predominio masculino (62,0 %). Los extremos de las edades fueron 21 y 67 años con un promedio de 32,4 años. El modo de transmisión genética, de acuerdo con las características clínicas, fue autosómico dominante.

Los principales síntomas que presentaron los pacientes fueron: palpitaciones (n=7/54,0 %); síncope (n=5/38,0 %); insuficiencia cardíaca (n=3/23,0 %); signos vagales, como diaforesis con las palpitaciones durante el esfuerzo físico (n=1/8,0 %). En varias ocasiones, los síncope fueron repetitivos y acompañados de palpitaciones. Las palpitaciones fueron en algunos casos reportadas como de comienzo y final brusco. Un paciente de profesión piloto era asintomático, las arritmias fueron diagnosticadas durante un chequeo médico de rutina.

Tres casos de MAVD, comprobados en la BEM, presentaron características clínicas particulares. Uno de ellos (Caso 1) era de una mujer quien presentó insuficiencia cardíaca durante el embarazo, con un severo cuadro de arritmias, fenómenos embólicos periféricos, accidente cerebro vascular con hemiplejia derecha y pérdida del feto al 8vo mes de embarazo. El diagnóstico clínico fue de una miocardiopatía dilatada peripartum. La evolución de la enfermedad fue de 2 años. En el ecocardiograma se comprobó hipocinesia e hipertrofia generalizada y presencia de un trombo apical del ventrículo izquierdo. La Fracción de eyección fue del 41,0 %.

Otro caso (n=11) fue el de un hombre de 39 años, que presentó cuadro de infarto del miocardio. El cateterismo cardíaco fue normal. El diagnóstico clínico fue de una presuntiva miocarditis por los hallazgos del ventriculograma, el cual mostró una cavidad ventricular normal con hipocinesia de cara anterior.

El tercer caso (13), una mujer quien presentó una insuficiencia cardíaca progresiva de 3 años de evolución; fenómenos embólicos periféricos con embolia de arteria femoral por lo cual se realizó embolectomía. El ecocardiograma mostró crecimiento de cavidades cardíacas, discinesia anterior y lateral con un trombo apical grande del ventrículo izquierdo. La fracción de eyección fue del 25,0 %.

Los desencadenantes de los episodios fueron embarazo, ejercicio o actividad física fuerte en cinco casos, uno de ellos era futbolista. En los otros pacientes, no se obtuvo datos al respecto.

### Ecocardiogramas

Este estudio fue reportado en siete casos (54,0 %). Las alteraciones más llamativas fueron hipocinesia generalizada e hipertrofia global con trombosis apical de ventrículo izquierdo (n=2).

En los ecocardiogramas restantes, las alteraciones fueron más que todo observadas en la zona apical, con aneurisma y discinesia y fracciones de eyección normales: 53,0 % y 60,0 %. En un solo caso, hubo dilatación del ventrículo derecho como única alteración y en otro caso, el ecocardiograma fue normal.

### Angioventriculogramas

Los hallazgos más relevantes en seis pacientes (46,0 %) a quienes se les practicó angiografía coronaria convencional y ventriculografía, fueron amputación del contraste en ápex del ventrículo derecho y discinesia septo apical, presión diastólica final elevada biventricular con fracción de eyección (FE) de 50,0 %; dilatación de ventrículo derecho con FE de 60,0 % e hipocinesia de cara anterior. En todos los casos, las coronarias fueron normales.

**Estudios de las arritmias cardíacas, ECG, Holter, entre otros.** En el Cuadro 1 se muestran los principales hallazgos de los exámenes del ritmo cardíaco con Holter, estudios electrofisiológico, asimismo los diagnósticos clínicos, basados en los síntomas y signos presentados por los 13 pacientes. Igualmente se indican los diagnósticos anatomopatológicos definitivos.

**Diagnósticos clínicos.** El diagnóstico clínico fue variado. En el 46,0 % de los pacientes, la BEM fue practicada para determinar la causa de las arritmias cardíacas, especialmente en los casos de arritmias ventriculares. En tres casos (23,0 %) se diagnosticó enfermedad del miocardio, definidas

como miocardiopatía peripartum, miocardiopatía dilatada y miocarditis.

Solo en dos pacientes, se hizo el diagnóstico presuntivo de displasia arritmogénica del ventrículo derecho (15,0 %). Uno de los pacientes era futbolista quien presentó síncope mientras jugaba. Fue desfibrilado en dos ocasiones hasta que su condición mejoró con la colocación de un desfibrilador implantable y tratamiento médico con el betabloqueante Sotalol.

El otro paciente comenzó a presentar palpitaciones regulares de inicio y cese súbito a la edad de 16 años mientras realizaba deportes. Dos años después comenzó a presentar disnea progresiva y fue tratado con prednisona, amiodarona y L-carnitina. Su estado cardiovascular empeoró e ingresó al Hospital Universitario de Caracas 10 años después. El examen físico cardiovascular se encontró dentro de límites normales. En el electrocardiograma (ECG) de reposo se reportó prolongación del QRS en precordiales derecha y el estudio electrofisiológico mostró taquicardia recíproca del ventrículo derecho y posteriormente, nuevo foco de arritmia. Inducción reproducible de TV sostenida, con morfología de bloqueo de rama izquierda (BRIHH). El hallazgo de prolongación del QRS en precordiales derechas se consideró como un criterio mayor para el diagnóstico de MAVD. La BEM, confirmó el diagnóstico clínico. Se le practicó ablación exitosa del foco de la arritmia con radiofrecuencia.

### Hallazgos anatomopatológicos

Se estudiaron con microscopio de luz, entre 1 y 5 fragmentos de endomiocardio (Promedio de 3,5 fragmentos por caso), los cuales fueron de forma y tamaño irregular, algunos constituidos solo por tejido adiposo. Midieron entre 0,2 y 0,5 cm en diámetro mayor. Se examinaron entre 50 y 200 láminas por caso.

### Histopatología

Las secciones histológicas examinadas en series y en varios niveles mostraron: Lipomatosis (tejido adiposo maduro) interfascicular más abundante en zonas perivasculares y perimisio

(100,0 %). En algunos fragmentos solo constituidos por tejido adiposo, se observó la presencia de vasos coronarios pequeños (capilares, vénulas y arteriolas) englobadas en el mismo tejido adiposo. Fibrosis reactiva y reparativa difusa endomisial, perimisial y perivascular con pequeños vasos coronarios englobados (100,0 %) con fibras miocárdicas atroficas; degeneración hidrópica y miofibrillolisis (33,0 %). Escasas células miocárdicas mostraron signos de hipertrofia con pigmento lisosomal (42,0 %) (Figura 1).

El conteaje de células inflamatorias linfocitos y monocitos observados con aumentos de 400X en 10 campos de las secciones fueron menores de 5 linfocitos x campo, excepto en un caso. No se tomaron en cuenta las lesiones de pinzamiento que cursan con infiltrado

inflamatorio polimorfonuclear focal y necrosis, fragmentación y hemorragia endomiocárdica. Los diagnósticos anatomopatológicos no fueron concluyentes en tres casos (23,0 %). Se concluyó el diagnóstico definitivo de MAVD en 10 BEM (77,0 %).

## DISCUSIÓN

En 1994, la MAVD, fue aceptada como una enfermedad del miocardio cuando se establecieron internacionalmente los criterios para su diagnóstico. Los criterios fueron modificados en el año 2010, debido a la instrumentación de nuevas técnicas de imagenología y la implementación de otros métodos de laboratorio que mejoraron su sensibilidad y especificidad (12,13).

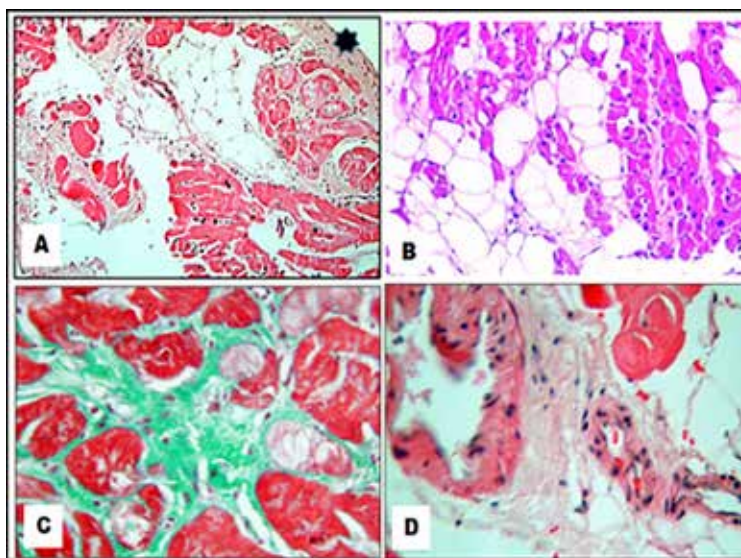


Figura 1. Biopsias endomiocárdicas. Aspecto histopatológico de los casos de MAVD. **A.** Tejido adiposo adulto interfascicular en el miocardio, que engloba arteriolas y vénulas. El endocardio está ligeramente engrosado por fibrosis\*. Col de Tricómico de Gomori. **B.** Abundante tejido adiposo adulto interfascicular. Algunas fibras miocárdicas englobadas muestran atrofia. Col H&Eosina. **C.** Fibrosis reparativa que engloba tejido adiposo y fibras miocárdicas atroficas. **D.** A mayor aumento, arteriola intramiocárdica con fibrosis perivascular, arteriola y vénula periféricas. Véase también fibras miocárdicas y células adiposas.

MIOCARDIOPATÍA/DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

Cuadro 1

Datos obtenidos de los informes de solicitud de BEM. Hallazgos acerca de las arritmias cardíacas. Diagnóstico clínicos y anatomopatológicos de los 13 casos estudiados

caso	Sexo	Edad	Arritmias - Holter. Estudios Electrofisiológicos	Dx clínicos	Dx BEM
1	F	21	Insuficiencia cardíaca de seis meses de evolución. Arritmias no reportadas.	Miocardopatía peripartum	MAVD
2	M	27	Complejos ventriculares prematuros. Extrasístoles repetitivas muy frecuentes > 30 x hora. Pareadas monomórficas (Lown IV A)	Arritmia cardíaca de etiología a precisar.	No concluyente para MAVD
3	M	67	Arritmias ventricular frecuente con formas repetitivas. Taquicardia ventricular no inducible con estímulos en ventrículos derecho e izquierdo.	Arritmias ventriculares de etiología a precisar	MAVD
4	M	21	Frecuencia cardíaca de 300/ minuto. Síncopa jugando fútbol. Desfibrilación dos veces. Desfibrilador implantable y tratamiento con Sotalol. Mejoría	<b>Miocardopatía Displásica del ventrículo derecho</b>	MAVD
5	F	30	Fibrilación ventricular.	Arritmias ventriculares de etiología a precisar	MAVD
6	M	24	Insuficiencia cardíaca de 4 meses de evolución. Arritmias no reportadas.	Miocardopatía dilatada	MAVD
7	M	28	Lown IV: Dupletas no referidas, consecutivas acompañadas de dolor torácico.	Arritmias recurrentes. Miocardopatía.	MAVD
8	M	43	Alta densidad de arritmias ventriculares repetitivas y Taquicardia ventricular no sostenida. 3 longitudes de ciclo 600, 500 y 400 ms y hasta tres sístoles en punta y tracto de salida del ventrículo derecho durante la infusión de Isoproterenol. Inducción de taquicardia ventricular sostenida monomórfica, no sincopal.	Arritmias ventriculares frecuentes / Taquicardia ventricular no sostenida	Enfermedad de vasos coronarios pequeños.
9	M	31	Taquicardia ventricular. Bloqueo de rama izquierda del haz de His avanzado. Coloración de Marcapaso temporal en ventrículo derecho sin mejoría. Cardioversión.	Miocarditis viral/ enfermedad del sistema de conducción. BIIIH avanzado	MAVD
10	M	28	Taquicardia reciprocante del ventrículo derecho y luego, nuevo foco de arritmia. Ablación extensa con radiofrecuencia.	<b>Miocardopatía Displásica del ventrículo derecho</b>	MAVD
11	F	39	Dolor torácico sin evidencias EKG. Cateterismo con coronarias normales.	Miocarditis?	MAVD
12	M	30	Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida pero no taquicárdica. Circuito de la taquicardia lesionado. Ablación de Haz anómalo de Wolf. Parkinson -White.	Arritmia de etiología a precisar.	DAVD dudosa
13	F	25.	Arritmia Lown II. BARHH.	Miocarditis	MAVD

La identificación definitiva de esta miocardiopatía comienza en 1977, cuando Fontaine, fallecido en 2018, y Frank del equipo de la Unidad de Arritmias del Hospital *La Pitié-Salpêtrière* de París, observaron abundante tejido

adiposo en el ventrículo derecho de algunos pacientes, que intervinieron por presentar arritmias refractarias al tratamiento médico. Publicaron sus hallazgos en un capítulo de un libro acerca de la cirugía antiarrítmica para

el tratamiento de la taquicardia ventricular e interpretaron los cambios patológicos observados, como errores de la morfogénesis del miocardio (14). Al año siguiente, Fontaine y Frank publicaron las características clínicas, electrocardiográficas de los casos y sus hallazgos en las intervenciones de los primeros cuatro pacientes. Esta miocardiopatía recibió el nombre de “*Dysplasie ventriculaire droite arythmogéne (DVDA)*” “Displasia Arritmogénica del ventrículo derecho. Utilizaron el término de displasia, de acuerdo a las recomendaciones del Grupo Internacional de Trabajo, acerca de la terminología emitida sobre esta materia (15,16). Cuatro años después, Marcus y col., presentan las características clínico-patológicas en 24 casos con MAVD, diagnosticadas con exploraciones clínicas, paraclínicas y autopsias (17). En 1983, a raíz de las observaciones de Manyari y col., se consideró esta enfermedad como un daño estructural biventricular. En seis casos con MAVD, estudiados mediante ecocardiografía y angiografía con radio nucleótidos, estos investigadores comprobaron también disfunción ventricular izquierda latente, observación muy importante que tiene sus implicaciones terapéuticas (18).

**Anatomía patológica.** Indik y Marcus, resumieron los aspectos anatomopatológicos más importantes de esta miocardiopatía. Anatómicamente, el reemplazo de músculo cardíaco por tejido adiposo y fibroso afecta primeramente el epicardio y la porción media de la pared muscular ventricular, con áreas conservadas del miocardio. Este proceso se localiza preferentemente en las paredes posterior e inferior del ventrículo derecho, en el tracto de entrada adyacente al anillo del aparato aurículo-ventricular tricuspídeo. En muchos casos, estos cambios se observan en el infundíbulo ventricular pulmonar, el cual está dilatado y en el ápex. La pérdida del miocardio puede ocasionar pequeñas dilataciones de la pared que se identifican en los exámenes imagenológicos como microaneurismas, discinesias de las paredes ventriculares. El diagnóstico diferencial macroscópico con la Enfermedad congénita de Uhl, no ofrece dificultad, ya que en esta anomalía no existe miocardio (agenesia miocárdica), sino solo una capa delgada papirácea de epicardio y

endocardio adosados (19).

En general, dos patrones de adiposis del miocardio han sido descritos en la MAVD: reemplazo del miocardio solo por tejido adiposo adulto o el patrón fibro-adiposo, es decir con fibrosis adicional. En series grandes, este último aspecto es considerado como propio de la MAVD (20). A través del tiempo, los conceptos acerca de estos hallazgos han ido evolucionando a medida que se han descubierto nuevos hallazgos especialmente en trabajos experimentales (21). Según Fontaine y Fornes, la presencia de fibras miocárdicas desorganizadas y aisladas por los tractos o focos de tejido adiposo, constituye la nota histológica más importante o clave de la MAVD (22). La presencia de tejido adiposo (lipomatosis) en la pared ventricular del ventrículo derecho con reemplazo del miocardio más o menos importante, puede observarse en la llamada lipomatosis miocárdica en pacientes muy obesos o en otras patologías más raras. Este tipo de lipomatosis puede ser confundido con la MAVD, y por esta razón se han descrito rasgos morfológicos que las diferencian (23). Generalmente el tejido adiposo está bien delimitado del miocardio sin fibrosis evidente.

**Expresión clínica y paraclínica.** En general, la MAVD, presenta una sintomatología y signos clínicos muy polimorfos y variantes de un paciente a otro. La sintomatología de la enfermedad depende de la patología estructural del miocardio, lo que a su vez depende de las alteraciones genéticas existentes que las produjeron. Existe una progresiva degeneración del miocardio, el cual es reemplazado por tejido cicatricial fibro-adiposo e inflamación, de tal manera que esta miocardiopatía puede evolucionar desde fases inestables, hasta el fallo del ventrículo derecho e insuficiencia cardíaca global. Raramente, la insuficiencia cardíaca puede ser la primera manifestación de la MAVD (24). Según las características clínico-morfológicas, clásicamente, Fontaine y col., han descrito cuatro fases clínicas de la MAVD; 1) **Fase temprana o silenciosa**, en la cual un 40,0 % de los portadores de la MAVD, son asintomáticos y a veces durante años. Los síntomas más comunes referidos por los pacientes en esta fase son palpitaciones o fatiga que se presentan con el ejercicio (67,0 %); mareos



## MIOCARDIOPATÍA/DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO

y síncope de causa no conocida (32,0 %); dolor torácico atípico (27,0 %). 2) **Fase inestable**, donde el paciente presenta arritmias sintomáticas con morfología de bloqueo de rama izquierda. 3) **Fase de fallo del ventrículo derecho**, con relativa conservación del ventrículo izquierdo y 4) **Fase con fallo biventricular** con insuficiencia cardíaca global, la insuficiencia del ventrículo derecho puede presentarse en el 6,0 % de los casos con disnea (11,0 %). En las **Fases inestables y terminales** de la enfermedad, lo más relevante en el examen clínico es la taquicardia ventricular sostenida o no sostenida con imagen de bloqueo de rama izquierda (25) (Figura 2).

En nuestra serie, solo tres casos presentaron insuficiencia cardíaca por lo cual, se sospechó clínicamente miocardiopatía dilatada peripartum y/o miocarditis.

Existen dos formas recesivas de MAVD: la enfermedad de Naxos, la cual cursa con queratosis palmoplantar y cabello lanoso y el síndrome de Carvajal. Ambas enfermedades son causadas por mutaciones en los genes que codifican dos proteínas desmosomales: la placoglobina y la desmoplaquina.

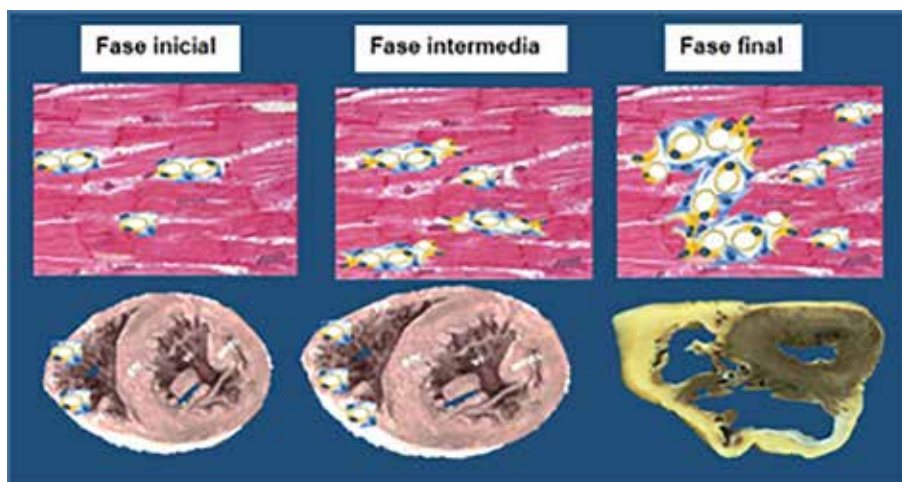


Figura 2. Fases clínicas de la MAVD, según la progresión de la adiposis del miocardio. La fase inicial o asintomática; la fase intermedia o inestable con arritmias y la fase final con insuficiencia cardíaca.

Las arritmias ventriculares son el evento más importante de la MAVD; van desde las arritmias supraventriculares, como las extrasistolias y fibrilación auricular, hasta la extrasistolia ventricular, fibrilación ventricular y taquicardia de origen ventricular derecho (bloqueo de rama izquierda del Haz de His), siendo la taquicardia ventricular sostenida o no sostenida, el tipo de arritmia más relevante. Una de sus características clínicas más severas, es la muerte súbita, la cual puede ocurrir en todas las fases de la enfermedad, inclusive en la fase temprana, antes que se establezca el remodelado ventricular y la disfunción contráctil (Fase silente). Fontaine

y col., consideran que las arritmias cardíacas constituyen un epifenómeno y describieron formas de MAVD no arritmogénicas, aunque estos casos conservan la misma nomenclatura. Estos investigadores, han reportado algunos pacientes con un patrón evidente de MAVD, observado mediante exámenes invasivos o no invasivos, que no presentan arritmias ventriculares. En estos pacientes, el sustrato arritmogénico está presente, pero es silente aunque estos pacientes pueden presentar signos de la enfermedad en el ECG. En el ECG, la anomalía más común, es la repolarización anormal con ondas T invertidas entre VI y V3, con

pequeños potenciales al final del QRS conocidas como ondas epsilon (ondas de baja amplitud reproducibles entre el final del Complejo QRS y el inicio de la onda T). Se recomienda combinar 2 técnicas de imagen diferentes con protocolos estandarizados para enfocar el ventrículo derecho (VD) a fin de mejorar la precisión del diagnóstico ya que las características del ECG descritos en esta miocardiopatía, solo reflejan la patología del VD, que es la forma más frecuente. Debe sospecharse de esta forma cuando existen arritmia ventricular del VD, antecedentes familiares de DAVD o cuando existen criterios mayores en el ECG convencional. Son herramientas prometedoras, la cuantificación semiautomática de la deformación del miocardio mediante Eco/ resonancia magnética (RM) o TC Multidetector con tomografía 4D, tomando en cuenta la validación genética. Estos métodos deben observarse en cohortes más grandes con validación genética y en modelos multiparamétricos. Este hecho explica en gran parte los resultados falso-positivos observados en individuos aparentemente normales. Los mismos autores, basados en hallazgos histopatológicos, describen la displasia biventricular pura, en la cual, el mismo proceso patológico también envuelve las paredes libres del ventrículo izquierdo, con la típica estructura histológica observada en el ventrículo derecho, en el cual el miocardio es reemplazado por tejido adiposo, fibrosis y alteraciones de los cardiomiocitos. En estos casos, la displasia biventricular lleva a una insuficiencia cardíaca por pérdida excesiva de miocardio y la cual puede ser diagnosticada clínicamente, como una Miocardiopatía dilatada. La identificación de la infiltración del ventrículo izquierdo por tejido graso define el diagnóstico correcto. Esta forma denominada "Pura", se diferencia de la displasia complicada con miocarditis. En este último tipo, un pequeño porcentaje de pacientes, pueden presentar como se ha comprobado, una importante reacción inflamatoria en relación, con la mayoría de los casos con MAVD, en los cuales, el infiltrado inflamatorio, es leve. Estudios en gemelos idénticos con esta afección, demostraron una evolución completamente diferente de tal manera, que existen factores ambientales y familiares que determinan posiblemente la superposición de la miocarditis a la MAVD (25).

Inclusive, los autores han descrito formas

realmente graves (catastróficas) en un joven con insuficiencia cardíaca congestiva con hallazgos patológicos de una miocarditis superpuesta en el sustrato de una forma de MAVD no-arritmogénica. El diagnóstico diferencial con la MAVD, se basa en el hecho que las miocarditis pueden ocasionar arritmias en la fase aguda y luego en muchos casos, pasar a una fase de curación completa, e inclusive presentar infiltración adiposa del miocardio, pero la distribución del tejido graso no es similar a la MAVD y es la que en definitiva define la enfermedad de base (26). La heterogeneidad de la MAVD, en cuanto a su presentación clínico-patológica está reflejada en un trabajo del equipo de Fontaine, quienes proponen una nueva clasificación de la MAVD, con implicaciones terapéuticas, cuando hacen una exposición de todas las Miocardiopatías arritmogénicas del ventrículo derecho (27).

En nuestra serie, tuvimos un caso de miocardiopatía pospartum superpuesta a una MAVD. La paciente, primigesta de 21 años de edad, presentó un cuadro de disnea progresiva hasta ortopnea, fenómenos embólicos periféricos, accidente cerebrovascular con pérdida del feto a los 8 meses de embarazo. El ecocardiograma mostró una cardiomegalia global, hipocinesia generalizada, con un trombo apical en el ventrículo izquierdo. El diagnóstico clínico fue de miocardiopatía posparto (postpartum). En la biopsia endomiocárdica, los cambios fueron típicos de MAVD: severa infiltración adiposa del miocardio con aislamiento de pequeño vaso intramural, fibrosis y fibras atróficas y consideramos que era la enfermedad de base.

Aunque no se han descrito factores de riesgo generales para la enfermedad, se ha instrumentado factores de riesgo de muerte súbita, tales como la presencia de dilatación difusa del VD, la afectación del VI, la estimulación ventricular programada positiva, historia familiar de muerte súbita, síncope de etiología no explicada y otras alteraciones electrocardiográficas como la comprobación de más de 500 extrasístoles ventriculares x 24 horas (Holter v).

**Muerte súbita en la MAVD.** La muerte súbita puede presentarse en cualquiera de las fases de la MDVD, razón por la cual, la enfermedad constituye un problema de salud pública. La incidencia de muerte súbita en

atletas norteamericanos de escuelas secundarias y universidades se estima entre 0,5-2 por cada 100 000 participantes. El 90,0 % de las muertes súbitas ocurren durante el entrenamiento o competencia deportiva (28). Se ha demostrado en una cohorte italiana, que la prevalencia de esta miocardiopatía, fue mayor en deportistas (22,4 % vs. no deportistas 8,2 %). Es la primera causa de muerte súbita cardiovascular en Italia, en tanto que la miocardiopatía hipertrófica es la causa cardiovascular más frecuente de muerte súbita en EE.UU, seguida de la MAVD (17,0 %). En la región italiana del Véneto, las cifras de muerte súbita se ha reportado como del 2,1:100 000 persona/año (29-31). Recientemente, se ha demostrado en 191 pacientes la relación de la muerte súbita en pacientes con MAVD que realizan ejercicio fuerte y prolongado (32).

En España, desde hace más de una década, se comprobó que la MAVD es una causa relativamente frecuente de muerte súbita en varones menores de 35 años. En una serie de 21 casos de MAVD, se evidenció que la muerte súbita fue la primera manifestación de esta enfermedad en el 61,8 % de los fallecidos, con alto involucramiento de ambos ventrículos (68,0 %) (33).

El estudio genético está indicado en el deporte, cuando existen alteraciones en el examen físico o en el ECG de 12 derivaciones o si existieran dudas acerca de la posibilidad de que el deportista pudiera estar afecto de una cardiopatía arritmica. Sin embargo, la presencia de una mutación no significa que el paciente vaya a presentar la enfermedad. Existen buenas expectativas en las nuevas tecnologías en ese campo como la ultrasecuenciación de nueva generación, con la cual se dispondrá de la información de todos los genes relacionados con las cardiopatías familiares en una sola prueba diagnóstica (34). La suspensión de la actividad deportiva salva vidas, ya que el esfuerzo es un desencadenante importante, no solo de la inestabilidad eléctrica, sino también del inicio y la progresión de la enfermedad.

**Diagnóstico de la MAVD.** El diagnóstico de la MAVD se basa en las evidencias o demostración de las alteraciones estructurales, funcionales y electrofisiológicas causadas por los

cambios histológicos cuando se realiza biopsia endomiocárdica. Aunque existen criterios clásicos de diagnóstico descritos en 1994, estos han sido ampliados posteriormente (35). Debido a que no existe una «prueba de oro» para llegar el diagnóstico de MA, se ha combinado múltiples categorías de información diagnóstica y se han actualizado sus criterios recientemente, para mejorar la sensibilidad diagnóstica y mantener la especificidad. Entre las herramientas diagnósticas, la resonancia magnética cardíaca con contraste juega un papel importante en la detección de formas dominantes izquierdas de MA, incluso antes de que aparezcan las alteraciones morfo-funcionales. Según Braunwald, los avances de la tecnología de exploración y diagnóstico de las enfermedades del miocardio evolucionaron en etapas sucesivas importantes hasta la era genética, en la cual se demostraron los problemas de la herencia como los mecanismos autosomales y los moleculares de la contracción y relajación miocárdica (36). El advenimiento de los métodos imagenológicos cardiovasculares como la Ecocardiografía, Tomografía computarizada, la Resonancia Magnética Nuclear, PET (tomografía por emisión de positrones), el escáner Híbrido CMR/PET, entre otros métodos que irán perfeccionándose, han representado un gran avance en el estudio y diagnóstico de las enfermedades del miocardio, especialmente de las miocardiopatías no isquémicas, las cuales son entidades patológicas raras y no son universalmente conocidas (37). En la Ecocardiografía se puede observar en el ventrículo derecho dilatación e hipocinesia; discinesia inferobasal; ecogenicidad de la banda moderadora; dilatación del anillo tricuspídeo, trabéculas prominentes en el ápex o aneurisma en esa zona y otros aneurismas telediastólicos, como hemos comprobado en varios casos estudiados por nosotros. La Resonancia Magnética Nuclear, revela un aumento en las dimensiones de las cámaras cardíacas y presencia de tejido adiposo en el miocardio, especialmente en el ventrículo derecho con formaciones aneurismáticas. La angiografía ventricular derecha puede mostrar la presencia de los aneurismas de pared ventricular derecha, los cuales están preferentemente localizados en el infundíbulo pulmonar, el ápex del VD y debajo de la valva posterior del aparato valvular tricúspide. La ventriculografía de contraste y la biopsia endomiocárdica solo se

aplican cuando los métodos no invasivos no son concluyentes (38). Los principales diagnósticos diferenciales son la taquicardia idiopática del tracto de salida del ventrículo derecho, la miocarditis, la sarcoidosis, la miocardiopatía dilatada, el infarto de ventrículo derecho, las cardiopatías congénitas con sobrecarga del ventrículo derecho y el corazón de atleta.

Una prueba genética positiva en el paciente afectado con MA permite la identificación temprana de portadores asintomáticos mediante el cribado genético en cascada de los miembros de la familia. Actualmente, entre los criterios mayores se encuentran el diagnóstico confirmado en autopsia y/o biopsia miocárdica, y/o cirugía de un familiar del paciente, quien es portador de la enfermedad; dilatación severa y reducción de la fracción de eyección del VD, con afección leve del VI.

El diagnóstico genético es muy útil para confirmar el diagnóstico clínico y detectar familiares en situación de riesgo y también para el diagnóstico diferencial con otra miocardiopatía miocítica y/o canalopatía hereditaria, y para la estratificación pronóstica. Aunque debe tomarse en cuenta que la genética tiene limitaciones, porque el cribado genético solo es contributivo en el 50,0 % de los casos y difícil de interpretar (39,40).

### **BEM en el diagnóstico de la MAVD**

La BEM ha sido utilizada en ciertos pacientes que presentaban arritmias ventriculares en corazones aparentemente sanos para despistar una DAVD o para confirmar el diagnóstico ya hecho clínicamente mediante exámenes paraclínicos.

Para la década del 1990-2000, la demostración de la sustitución fibro-adiposa transmural del miocardio parietal del VD obtenido en la cirugía, autopsia o en las biopsias endomiocárdica, era un criterio de diagnóstico de la MAVD (41,42). De acuerdo con Chaves y col., el diagnóstico con la biopsia endomiocárdica es difícil, debido a que el ventrículo derecho es delgado y su componente subepicárdico es complejo y no fácilmente observable. Los autores consideran que el diagnóstico de “oro” lo constituye la identificación de las lesiones típicas de MAVD, en la autopsia. Estos autores reportaron un caso

raro cuya principal manifestación clínica fue un dolor torácico opresivo. En el electrocardiograma se diagnosticó una taquicardia supra ventricular paroxística, no especificada, con bloqueo de rama derecha (43).

En nuestro estudio, igualmente uno de los pacientes de 39 años tenía el diagnóstico clínico de infarto del miocardio, sin evidencias electrocardiográficas de zonas inactivables. El cateterismo cardíaco mostró arterias coronarias sanas y el ventriculograma cardíaco evidenció una cavidad ventricular derecha con hipocinesia de cara anterior, por lo cual, se sospechó que se trataba de una miocarditis. A raíz del cuadro clínico inespecífico, se practicó BEM, demostrándose que se trataba de una MAVD típica. La experiencia en el estudio del miocardio en esta afección, demostró que la BEM, tiene varias limitaciones, a saber, no proporciona una muestra transmural sino que está limitada al tabique interventricular, siendo que la lesión típica evoluciona desde el epicardio hacia el endocardio, y que el VD se ve afectado en otras regiones. Por esta razón, los falsos negativos son posibles en las formas localizadas de la miocardiopatía, cuando la muestra no se tomó en una zona patológica. Por otra parte, la presencia de tejido adiposo del VD no siempre es característica de la enfermedad. La infiltración adiposa de la pared libre del VD también se observa en varios tipos de patología como en la miocarditis chagásica y aún en corazones normales como en el miocardio del anciano (44).

En los hallazgos histopatológicos se debe tener en cuenta que para hacer el diagnóstico correcto, se necesita que la cantidad de miocitos residuales sea menor del 60 % con fibrosis en la pared libre del ventrículo derecho, con o sin reemplazo adiposo. Los estudios muestran que para que la biopsia sea útil debe tomarse del “triángulo de displasia”, el cual es el ápex, infundíbulo y pared posteroinferior, recalcando que las muestras de la pared libre del ventrículo derecho en vez de las del septum, puede generar mayor sensibilidad en el diagnóstico. Otra limitación de la BEM es que es un método invasivo no exento de perforación de la pared del VD la cual es normalmente delgada y frágil. Para el anatomopatólogo, son más precisos para el diagnóstico de MAVD, los parámetros histomorfométricos propuestos por un grupo de

investigadores, como son: atrofia miocárdica con miocitos residuales menores que el 45,0 % del área de corte transversal, tejido fibroso mayor de 40,0 % y tejido adiposo mayor del 3,0 % del área del corte. Estos criterios tendrían una sensibilidad del 67,0 % y una especificidad del 92,0 %, por lo que constituyen los criterios que se utilizaron en el presente estudio.

En estudios anatomopatológicos realizados en corazones explantados de casos de MAVD, se realizó una evaluación cuantitativa de la BEM. Tomando muestras de diferentes partes de las paredes del VD, se observó una gran variabilidad de lesiones histopatológicas. Las muestras tomadas en la zona anteroapical fueron las que mostraron mayor afectación del miocardio y por lo tanto fueron informativas. Las lesiones histológicas más observadas fueron: miocardio residual menor del 59,0 %, fibrosis mayor del 31,0 % y presencia de tejido adiposo mayor que el 22,0 %. Para evaluar la presencia de grasa en los cortes, se excluyeron en el estudio a los pacientes obesos y a los ancianos. Se estableció un valor de corte inferior para el tejido adiposo de menos del 9,0 %. Estas experiencias dieron lugar a nuevos criterios histológicos específicos mayores y menores. Se propuso una nueva prueba inmunohistoquímica que determina la localización de la placoglobina en las secciones histológicas de la BEM. Sin embargo, esta prueba puede también ser positiva en sarcoidosis cardíaca o en miocarditis de células gigantes (45,46).

**Etiopatogenia y mecanismos moleculares en la patogénesis de la MAVD. La enfermedad de los desmosomas miocárdicos.** La primera evidencia que señaló el camino de las investigaciones hacia los desmosomas en los discos intercalares de esta Miocardiopatía, fue realizada por Giraudon del equipo de Fontaine en seis casos de DAVD, operados o en biopsias. El miocardio de estos casos fue examinado con microscopio de luz y microscopio electrónico de transmisión. Giraudon demostró alteraciones de los discos intercalares, los cuales eran pálidos y desorganizados. Los desmosomas eran muy escasos, ausentes en varios discos intercalares y cuando se observaban, eran muy pequeños. De la misma manera se observó disminución de la desmina (filamentos intermedios). Estos

cambios se observaron en el miocardio de ambos ventrículos, pero más acentuados en el izquierdo. Los factores determinantes para descubrir la causa primaria de esta miocardiopatía. Sus investigaciones se canalizaron hacia los desmosomas, estructuras que son básicas para mantener la adhesión celular, la homeostasis del calcio e inclusive en el proceso de la adipogénesis. Son puentes entre células y filamentos intermedios (Desmina) o entre células cardíacas siendo importantes también en la transducción de señales vía Wnt beta-catenina. Se demostró que el daño de estas uniones comunicantes intercelulares era causado por varios genes mutantes que intervienen en la síntesis de las proteínas desmosomales. La ausencia o disminución de las moléculas que constituyen estos enlaces, provocarían el despegue de los cardiomiocitos (estrés mecánico intercelular) y su muerte mediante un proceso por apoptosis celular y/o de anoikis, que es una forma de muerte celular programada que ocurre en las células dependientes del anclaje cuando se desprenden de la matriz extracelular circundante. Entre estas moléculas, la desmoplaquina (proteína armadillo) de la placa desmosomal, es importantísima, porque en ella anclan los filamentos intermedios de desmina, elementos básicos del citoesqueleto celular. La alteración de su codificación es la causa de la pérdida de la integridad celular (48,49) (Figura 3).

Posteriormente, se ha demostrado que la MAVD es causada por mutaciones de los genes *PKP2*, *DSG2*, *DSC2*, *DSP*, *TGFB3*, *JUP*, *RyR2* y *TMEM43*, los cuales codifican las proteínas desmosomales y 4 genes de los receptores cardíacos Rianodina *RyR2*. Así, las mutaciones del receptor de la Rianodina 2, aumenta la concentración citoplasmática de calcio, causante del proceso apoptótico, que ha sido demostrado histopatológicamente mediante la reacción de TUNEL. El alto porcentaje de células apoptóticas (células TUNEL positivas) en regiones no siempre invadidas por tejido adiposo, sugieren que este proceso de muerte celular precede la infiltración del miocardio por tejido adiposo. Igualmente, se ha demostrado un tráfico anormal de proteínas debido a defectos de los canales de proteínas en los discos intercalares de los miocitos ventriculares. Mediante inmunohistoquímica se observa una disminución de Cx43 de las uniones gap en los discos intercalares. Las determinaciones

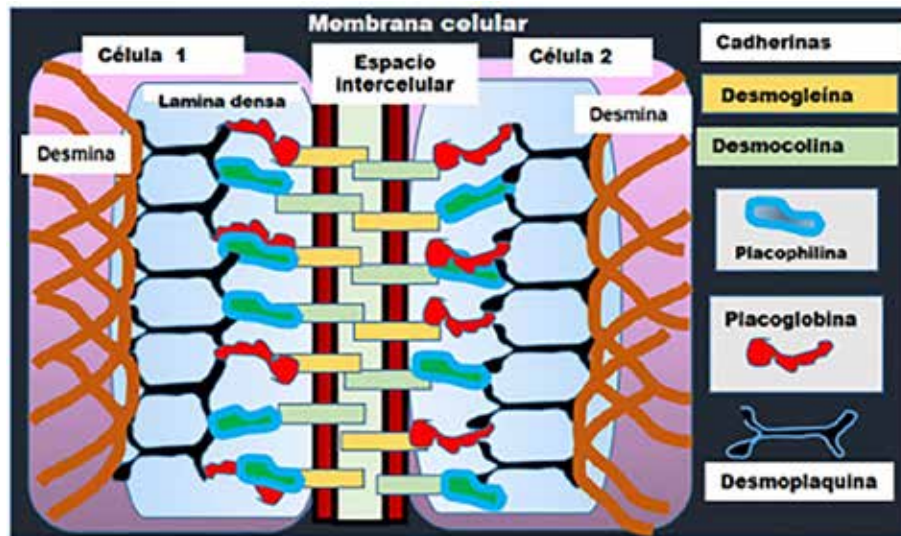


Figura 3. Estructura molecular normal de un desmosoma entre dos células.

genéticas identificaron 8 loci, dos de ellos próximos en el cromosoma 14(14q23-24 y 14q12-22); en los cromosomas 1(1q42-q43); 2(2q32-q32.2); 3(3p23), 10(10p12-p14) y 17(50).

Se ha descrito un caso raro de miocardiopatía arritmogénica con afectación predominante del ventrículo izquierdo, causado por una mutación nueva —sin sentido— en la desmoplaquina (51). Asimaki y col. han demostrado también el importante papel que desempeña de sintasaquinasa glucogénica-3b (GSK3) en la patogénesis de esta enfermedad. En experimentos realizados en el pez zebra, se demostró que un inhibidor como la molécula SB216763, previene el fenotipo severo de la miocardiopatía, porque revierte la distribución subcelular de las proteínas y la electrofisiología celular en el miocardio neonatal de ratones que expresan dos mutaciones (2157 del 2 *plakoglobina* y 1851 del 123 *plakofilina*-2) (52). Actualmente, se ha demostrado que la heterocigosidad compuesta o digénica, se identifica hasta en un 25,0. % de los portadores de la mutación del gen desmosomal causante de la MAVD, hecho que en gran parte explica su variabilidad fenotípica. Recientemente, Thiene y col. señalan que además existe un tráfico anormal de proteínas intercelulares en los discos intercalados de los cardiomiocitos y sus vías de señalización Wnt/ $\beta$ -

catenina e Hippo. Las formas biventriculares se caracterizan por mutaciones del fosfolamban p. Arg14del, con una diferente distribución de las proteínas desmosomales comparadas con las formas clásicas de MAVD (53,54). De acuerdo a estos señalamientos, se tienen dos modelos de degeneración celular miocárdica: la degeneración-inflamación (MDI) y el modelo de transdiferenciación (MT). En el modelo MDI, se observa que el daño celular es el resultado de las fuerzas mecánicas que alteran la arquitectura cardíaca, donde desmosomas disfuncionales son incapaces de soportar la presión, seguido del deterioro de las células cardíacas, generando necrosis, inflamación y finalmente reemplazo fibroso cicatricial. En el modelo de transdiferenciación, los desmosomas disfuncionales cursan con un aumento en la placoglobina que se traslada al núcleo inhibiendo la señalización Wnt, causando un cambio de expresión celular de cardiogénico a adipogénico (55,56). Otras teorías afirman que la etiología de la MAVD, es inflamatoria, debido a que se ha evidenciado presencia de virus cardiotrópicos en los casos con inflamación miocárdica pudiendo ser importantes en el origen de las taquiarritmias. De igual manera puede tener también origen inmunitario por la presencia de anticuerpos antimiocárdicos (M2 y

MHC) en algunos casos (57). En los pacientes con MAVD, se ha encontrado una respuesta catecolaminérgica aumentada, la cual puede generar taquicardias ventriculares polimórficas, sumadas a los fenómenos de reentrada causado por el aislamiento de células cardíacas. También se ha descrito la presencia de un desequilibrio en la inervación adrenérgica como posible coadyuvante en la génesis de las arritmias. De este modo aumentaría la propensión a arritmias ventriculares en situaciones de exposición a las catecolaminas, especialmente durante el ejercicio (58).

Formación de tejido fibro-adiposo. Varias teorías se han planteado para explicar la presencia de tejido fibro-adiposo a partir de los hallazgos encontrados en los experimentos realizados. Se plantean tres hipótesis todas interconectadas entre sí; la lesión final celular por apoptosis y la cicatrización. Otra teoría, la inflamatoria, no tan aceptada es la que señala que el desprendimiento celular causa un proceso inflamatorio (miocarditis).

El proceso de adipogénesis es complejo, ampliamente regulado por la expresión específica de proteínas y factores de transcripción. Se han descrito distintas señales, las cuales son conocidas por su acción de inducción tales como el factor de crecimiento de fibroblastos tipo 1 (FGF1), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1), así como la vía de señalización de Wnt. Se describe como una cascada de eventos que dependen de la proteína de unión a CCAAT/enhancer-binding protein beta (C/EBP $\beta$ ) y C/EBP, los cuales serían a su vez los responsables de la activación de los genes maestros de todo el proceso de diferenciación o factores de transcripción PPAR $\gamma$  (receptor activado por proliferadores peroxisomales  $\gamma$ , peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , por su siglas en inglés) y C/EBP $\alpha$ . Durante la primera fase, las células fibroblásticas se redondean y se incrementan los niveles de los ARNm de marcadores adipogénicos como la Lipoproteína Lipasa (LPL). Se transforman en adipoblastos, los cuales se diferencian en pre-adipocitos. La aparición de los promotores de los genes que codifican PPAR $\gamma$  y C/EBP $\alpha$ , se unen con proteínas fijadoras de ácidos grasos (AG) en el pre-adipocito y activan la expresión de la mayoría de los genes que caracterizan al fenotipo

adipocitario, como son la FAS, la glicerofosfato deshidrogenasa, la acetil-CoA carboxilasa (ACO), el receptor de glucosa GLUT4, el receptor de insulina y la proteína aP2/FABP (la proteína que liga ácidos grasos, específica del adipocito). A través de este proceso, en el citoplasma de la célula van apareciendo gotas lipídicas (células pre-adipocitos) y a lo largo del tiempo, éstas irán incrementando y fusionándose hasta formar una o dos grandes gotas lipídicas que ocuparán gran parte del citoplasma (adipocitos). Por otra parte, la noradrenalina actúa modificando la transcripción de diversos genes, entre ellos *ucp-1* y la expresión de factores de transcripción relacionados con diferenciación y proliferación (59).

**Teorías de la translocación al núcleo de la plakoglobina (PG) desmosomal.** La proteína desmosomal plakoglobina (PG) es un miembro de las proteínas repetidas del armadillo que tienen un papel bien establecido en la regulación de la expresión génica. PG, también conocida como  $\gamma$ -catenina, tiene similitudes estructurales y funcionales con la  $\beta$ -catenina, que es el efector de la señalización canónica de Wnt. Se sabe que la PG interactúa y compite con la  $\beta$ -catenina en múltiples niveles celulares, con un efecto negativo neto sobre la vía de señalización canónica de Wnt/ $\beta$ -catenina, a través de factores de transcripción de unión potenciadora de linfocitos T/linfoides (Tcf/Lef). En consecuencia, la proteína desmosómica mutante al alterar el ensamblaje del desmosoma podría liberar PG de los desmosomas, que podrían translocarse al núcleo y, a través de la competencia con  $\beta$ -catenina, suprimiría la señalización a través de la vía canónica Wnt/ $\beta$ -catenina-Tcf/Lef. Ahora bien, la presencia de PG nuclear es necesaria para inducir la aparición de tejido adiposo en el miocardio. En modelos animales se ha demostrado que la supresión de *DSP* en el tejido auricular, producía una translocación del gen que codifica para PG (JUP) al núcleo celular, debido a su homología con  $\beta$ -catenina. En el núcleo, PG, es capaz de unirse a los factores TCF4/LEF1 (*Transcription factor 4/ Lymphoid enhancer-binding factor 1*), los cuales regulan la expresión de genes diana de la vía de señalización Wnt/b-cat. De tal manera que el PG bloquea la actividad de esta vía de señalización y promueve el fenotipo adipocítico en los cardiomiocitos. Se ha demostrado que este proceso ocurre en las

células progenitoras cardíacas (60) (Figuras 4 y 5).

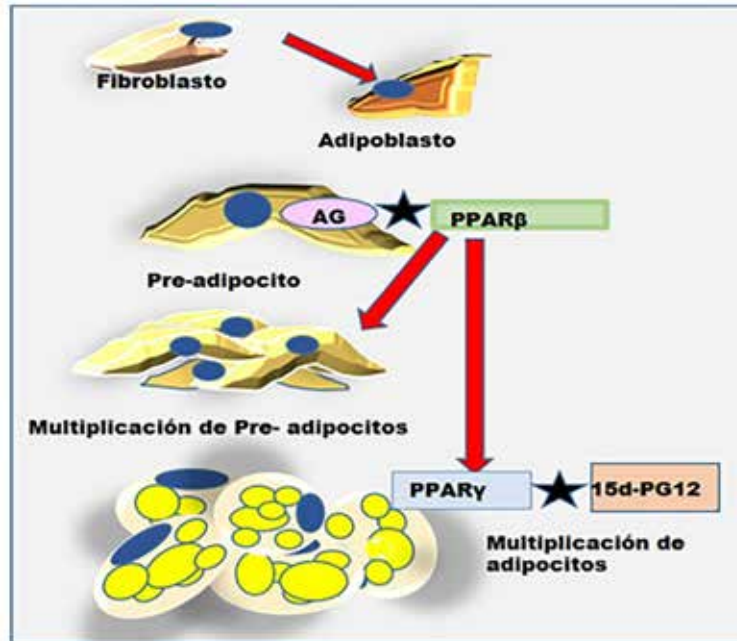


Figura 4. Papel de los PPARs en la adipogénesis.

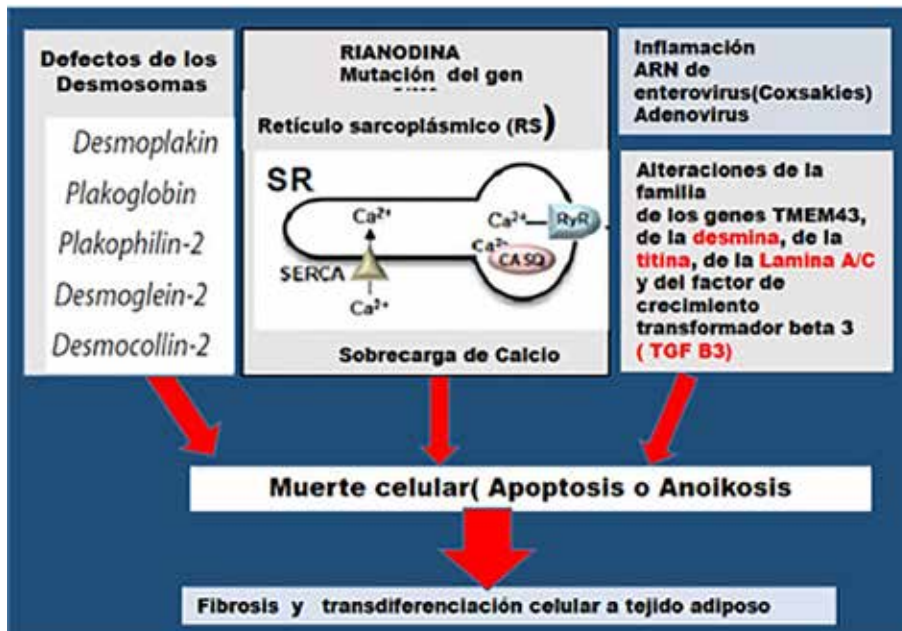


Figura 5. Mecanismos de la formación de las principales alteraciones fisiopatológicas de la MAVD.



**Autopsia en casos de arritmias fatales.** En los casos donde la autopsia resulta “negativa” o “blanca”, es decir, sin alteraciones orgánicas importantes, se requiere realizar estudios exhaustivos, de laboratorio, toxicológicos, microbiológicos, y la histología de todos los órganos, de acuerdo a un protocolo establecido e inclusive indicado por laboratorios de genética molecular. El patólogo forense o clínico comúnmente certifica “arritmias cardíacas de etiología desconocida”. Usualmente, las características macroscópicas de la MAVD, no es reconocida por todos los patólogos generales e histológicamente, los hallazgos son a menudo considerados como inespecíficos (61). Por otra parte, las canalopatías son un grupo de miocardiopatías genéticas las cuales no tienen una expresión macroscópica y que ocasionan arritmias fatales. Su diagnóstico requiere de una tecnología no siempre disponible en los laboratorios de Anatomía Patológica y menos, actualmente en nuestro país. El panel comercial para su diagnóstico comprende solo 6 genes cardíacos: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCNSA*, *KCNE1*, *KCNE2* Y *RYR2*, y se requiere de conocimientos de genética para su interpretación (62). Para el diagnóstico anatomopatológico certero, son indispensables los siguientes estudios: inmunohistoquímica, microscopia electrónica, marcadores bioquímicos de daño miocárdico y estudio molecular.

### CONCLUSIÓN

Aunque la muestra de casos analizados en el presente estudio fue pequeña, se puso hacer un diagnóstico histopatológico de MADV en más del 70,0 % de los casos con arritmias cardíacas de etiología no determinada clínicamente. En general, el diagnóstico clínico se hizo en los casos donde el cardiólogo conocía esta entidad e hizo el diagnóstico como causa de las arritmias cardíacas. En nuestro medio, es una entidad aún no conocida universalmente como causa de arritmias cardíacas y sobre todo como causa de muerte súbita. El desconocimiento de esta patología, nos hace suponer que existe un sub-registro de casos que son autopsiados en las Medicaturas Forenses en nuestro país.

**Conflicto de intereses:** No hay conflicto de intereses.

**Aspecto Ético:** Todos los pacientes fueron informados del procedimiento en el Servicio y Cátedra de Cardiología según lo pautado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Caracas y otras entidades hospitalarias.

### REFERENCIAS

1. 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.
2. McGregor SM, Husain AN. A Brief Review and Update of the Clinicopathologic Diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:1181-1186.
3. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso M, Favalli V, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:304-318.
4. Ortiz de Murua LJA, Blanco MI, Trigo BA, Olgado MR. Displasia arritmogénica de ventrículo derecho. *Nuevo Hosp*. 2019;XV(1).
5. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, McKenna WJ, Nava A, Thiene G, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Need for an International Registry. *Circulation*. 2000;101:c101-c106
6. Fernández CC, Quezada SK. Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho: particularidades del enfrentamiento diagnóstico en pediatría. *Rev Urug Cardiol*. 2018;33:360-373.
7. Suárez C, López-Loyo. Miocardiopatía/displasia arritmogénica del ventrículo derecho familiar e infantil. A propósito de un caso de muerte súbita autopsiado. *Gac Méd Caracas*. 2018;126:334-344.
8. Rojas E. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. A propósito de un caso. *VITAE. Academia Biomédica Digital*. 2010;43. 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)
9. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat?

- Cardiovasc Pathol. 2005;14:37-41.
10. Basso C, Ronco F, Marcus F, Abudurehman A, Rizzo S, Frigo AC, et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: An in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J*. 2008;29:2760-2771.
  11. Fontaliran F, Fontaine G, Fillette F, Aouate P, Chomette G, Grosogeat Y. Frontières nosologiques de la dysplasie arythmogène. Variations quantitatives du tissu adipeux ventriculaire droit normal. *ARCH Mal Cœur*. 1991;84:33-38.
  12. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology and the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994;71:215-218.
  13. Marcus FJ, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluenke DA, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. Proposed modification of the Task Force Criteria. Special Report. *Circulation*. 2010;121:1533-1541
  14. Fontaine 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: Kulbertus HE, editor. *Reentrant arrhythmias*. Lancaster, PA: MTP Publishing. 1977.p.334-350
  15. Frank R, Fontaine G, Vedel J, Mialet G, Sol C, Guiraudon G, et al. Electrocardiologie de quatre cas de dysplasie ventriculaire droite arythmogène. *Arch Mal Cœur*. 1978;71:963-972.
  16. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, et al. Errors of morphogenesis: Concepts and terms. Recommendations of an international working group. *Pediatrics*. 1982;100:160-165.
  17. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384.
  18. Manyari DE, Klein GJ, Gulamhusein S, Boughner D, Guiraudon GM, Wyse G, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A generalized cardiomyopathy? *Circulation*. 1983;68:251-257.
  19. Indik JH, Marcus FI. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy dysplasia. *Indian Pac Electrophysiol J*. 2003;3:148-156.
  20. Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Miras A, Malicier D, et al. 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*. 2003;108:3000-3005.
  21. D'Amati G, Leone O, Di Gioia CR T, Magelli C, Arpesella G, Grillo P, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinicopathologic correlation based on a revised definition of pathologic patterns. *Hum Pathol*. 2001;32:1078-1086.
  22. Fontaine G, Fornes P. Histology of sudden death in Arrhythmogenic right ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation*. 2004;110:e20.
  23. Lucena JS, Hernández AI, Rico A, Santos M, Blanco M, Marín R, et al. Lipomatosis cardíaca y muerte súbita. Diagnóstico diferencial con la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho y la metaplasia grasa del infarto de miocardio antiguo. *Cuad Med Forense*. 2007;13:275-282.
  24. Heredia V, Cermesoni R, Guimaraenz M, Estebañez MJ, Montonvani A. Presentación atípica de miocardiopatía arritmogénica de ventrículo derecho. *Insuf Card*. 2012;7:128-132.
  25. Fontaine G, Fontaliran F, Frank R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Clinical forms and main differential diagnoses. *Circulation*. 1998;97:1532-1535.
  26. Girard F, Fontaine G, Fontaliran D, Zenati O, Gajdos P. Catastrophic global heart failure in a patient with non-arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Vessels*. 1997;12:152-154.
  27. Fontaine G, Charron P, Fornés P, Hidden-Lucet F, Lacotte J, Frank R. Cardiomyopathies ventriculaires droites arythmogènes. Nosologie et implications thérapeutiques. *Revue MT Cardiol*. 2006;2:658-671.
  28. Maron B. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349:1064-1075.
  29. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlation in 22 cases. *Am J Med*. 1990;89:588-596.
  30. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1773-1781.
  31. 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.
  32. Lie OH, Dejgaard LA, Saberniak J, Rootwelt C, Stokke MK, Edvardsen T, et al. Harmful effects of exercise intensity and exercise duration in patients with Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *JACC Electro Fisiol*. 2018. Disponible en: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.
  33. Aguilera B, Suárez Mier MP, Morentin B. Miocardiopatía arritmogénica como causa de muerte súbita en España. Presentación de 21 casos. *Rev Esp Cardiol*. 1999;52:656-662.

34. Barriales Villa. Ortiz MF, García DA, Monserraf Iglesias L. Genética, muerte súbita y deporte. *Arch Med Deport.* 2011;142:121-134.
35. Quarta G, Elliott P. Criterios diagnósticos para la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:599-605.
36. Braunwald E. Cardiomyopathies. An overview. In: Braunwald E, Ali JM, editors. *Circulation Research compendium on cardiomyopathies.* Circ Res. 2017.p.711-721.
37. Jan MF, Tajik AJ. Modern imaging techniques in cardiomyopathies. *Circ Res.* 2017;121:874-891.
38. Camargo-Ariza WA, Galvis-Blanco SJ, Camacho-Enciso TDP, Quiroz-Romero CA, Bermidez-Echeverry JJ. Miocardiopatía/displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Revisión de la literatura además de un reporte de caso. *Arch Cardiol Méx.* 2018;88:51-59.
39. Thiene G. The research venture in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A paradigm of translational medicine. *Eur Heart J.* 2015;36(14):837-846.
40. Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical Diagnosis, imaging, and genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:784-804.
41. Angelini A, Basso C, Nava A, Thiene G. Endomyocardial biopsy in right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1996;132:203-206.
42. Burke AP, Farb A, Tashko G, Virmani R. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium. Are they different diseases? *Circulation.* 1998;97:1571-1580.
43. Chaves JJ, Niño C, Bryon A, Medina H, Calle F, Polo JF, et al. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. *Repert. Med Cirug. Rev Electrónica.* 2019;28:2462-2499 IX.
44. Suárez C, Mota JD, Puigbó JJ, Avilán RJ, Suárez JA, Zambrano F. Patrones morfológicos de la miocarditis crónica Chagásica en autopsias forenses. *Gac Méd Caracas.* 1999;107(4):517-530.
45. Asimaki A, Tandri H, Huang H, Halushka MK, Gautam S, Basso C, et al. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2009;360:1075-1084.
46. Asimaki A, Tandri H, Duffy ER, Winterfield JR, Mackey-Bojack S, Picken MM, et al. Altered desmosomal proteins in granulomatous myocarditis and potential pathogenic links to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4:743-752.
47. Guiraudon CM. Histological diagnosis of right ventricular dysplasia: A role for electron microscopy? *Eur Heart J.* 1998;10(Supp D):95-96.
48. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, Buja G, Daliento L, Fasoli G, et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-24. *Hum Mol Genet.* 1994;3:959-962.
49. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, et al. 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.
50. Saffitz JE. Molecular mechanisms in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol.* 2017;28:51-58.
51. Navarro-Manchón J, Fernández E, Igual B, Asimaki A, Syrris P, Osca J, et al. Miocardiopatía arritmogénica con afectación predominante del ventrículo izquierdo por una mutación nueva “sin sentido “en desmoplaquina. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:530-534.
52. Asimaki A, Kapoor S, Plovie E, Karin Amdt A, Ademas E, Liu Z, et al. Identification of a new modulator of the intercalated disc in a zebrafish model of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Sci Transl Med.* 2014;6:240rq74.
53. Thiene G, Pilichou K, Rizzo S, Valente M, Basso C. Actualización clínico-patológica en la miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. *Cor Salud.* 2017;9:289-294.
54. Rijdt WP, Asimaki A, Jongbloed JDH, Hoorntje ET, Lazzarini E, Van del Zwaag PA, et al. Distinct molecular signature of phospholamban p.Arg14del arrhythmogenic cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol.* 2019;40:2-6.
55. Loranzone A, Calore M, Poloni G, De Windt LJ, Braghetta P, Rampazzo A. Wnt/ $\beta$  in arrhythmogenic cardiomyopathy *Oncotarget.* 2017;36:60640-60655.
56. Swope D, Li J, Radice GL. Beyond cell adhesion: The role of armadillo protein in the heart. *Cell Signal.* 2013;25:93-100.
57. Calabrese F, Basso C, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Is there a role for viruses. *Cardiovasc Pathol.* 2006;15:11-17.
58. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schafers M, Zellerhoff S, et al. Age and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation.* 2006;114:1799-1806.
59. González-Casanova JR, Pertuz SL, Chávez VM, Fijas-Gómez DM. Influencia de disruptores endocrinos medioambientales sobre la adipogénesis. *Arch Ven Farmacol Terap.* 2018;37(1):164-169.

60. García-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, Willerson JT, Schneider, Khoury DS, et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2006;116:2012-2021
61. Molina P, Dasi MC, Gisbert GM. La “autopsia blanca”. *Rev Esp Patol.* 2004;37. Disponible en: [www.patologia.es](http://www.patologia.es) > volumen37 > vol37-num1
62. Izco MP, Valverde Gómez M, Zamorano G. Protocolo diagnóstico de las canalopatías. *Medicine.* 2017;12(39):2335-2337.