

ATIPICIDADES EN UN CASO CON DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO O ENFERMEDAD DE UHL

REPORT OF AN ATYPICAL CASE WITH ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA OR UHL'S ANOMALY

MSc.Dr. Luis M. Morales Pérez¹, Dr. Omar R. González Greck², MSc.Dra. Ana M. Jerez Castro³, MSc.Dr. Eliezer San Román García⁴ y Dr. Aníbal González Trujillo⁵

1. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Cardiología. Máster en Urgencias Médicas y en Enfermedades Infecciosas. Diplomado en Cuidados Intensivos y Emergencias.
2. Especialista de I Grado en Medicina Interna y de II Grado en Cardiología. Profesor e Investigador Auxiliar. Jefe de Terapia Intensiva Cardioquirúrgica.
3. Especialista de I Grado en Medicina Interna y en Cardiología. Master en Urgencias Médicas y en Enfermedades Infecciosas. Diplomado en Cuidados Intensivos y Emergencias.
4. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Cardiología. Máster en Urgencias Médicas. Diplomado en Cuidados Intensivos y Emergencias.
5. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Cardiología.

Departamento de Terapia Intensiva Cardioquirúrgica. Instituto Nacional de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba.

Recibido: 02 de mayo de 2012

Aceptado para su publicación: 23 de junio de 2012

Full English text of this article is also available

RESUMEN

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho es una miocardiopatía caracterizada por arritmias ventriculares malignas y anomalías estructurales progresivas, que afectan primariamente al ventrículo derecho. Se presenta por una sustitución progresiva parcial o masiva del miocardio por tejido adiposo o fibroadiposo. La enfermedad de Uhl puede ser una manifestación extrema y generalizada de la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, trastorno congénito muy poco frecuente con ausencia de miocardio ventricular derecho, por lo que sus paredes son delgadas como el

papel. Se comenta el caso de un paciente masculino de 56 años que presentó pérdida de conocimiento y se le realizó el diagnóstico clínico y ecocardiográfico. Se discuten las características clínicas, el diagnóstico y la conducta a seguir ante esta cardiopatía potencialmente letal en pacientes que sufren síncope, taquicardia ventricular o parada cardíaca.

Palabras clave: Displasia Ventricular Derecha Arritmogénica, Cardiomiopatía

ABSTRACT

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia is a cardiomyopathy characterized by malignant ventricular arrhythmias and progressive structural abnormalities, affecting primarily the right ventricle. It appears due to a partial or massive progressive replacement of the myocardium by fibroadipose or adipose tissue. Uhl's disease may be an extreme and widespread manifestation of arrhyth-

✉ LM Morales Pérez
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Terapia Intensiva Cardioquirúrgica
Calle 17 N° 702. El Vedado, CP 10400. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: luism.morales@infomed.sld.cu

mogenic right ventricular dysplasia, a rare congenital disorder with absence of right ventricular myocardium, so that its walls are paper thin. The case of a 56 year old male patient who had loss of consciousness and underwent clinical and echocardiographic diagnosis is presented. The clinical features, diagnosis and action

to take against this potentially fatal heart disease in patients with syncope, ventricular tachycardia or cardiac arrest are discussed.

Key words: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, Cardiomyopathy

INTRODUCCIÓN

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD) es una miocardiopatía caracterizada por anomalías estructurales progresivas que afectan primariamente al ventrículo derecho (VD) y producen arritmias ventriculares^{1,2}. Este raro trastorno fue descrito en 1977 por Fontaine y colaboradores³. La prevalencia general es difícil de estimar, pues muchos casos son diagnosticados *posmortem*; sin embargo, es la causa del 3 al 4 % de las muertes en deportistas, y de un 5 % de todas las muertes súbitas antes de los 65 años de edad⁴. La degeneración miocárdica puede extenderse al tabique interventricular y al ventrículo izquierdo, sobre todo en las fases avanzadas de la enfermedad⁵. La DAVD puede presentarse en formas esporádicas y familiares. La predisposición familiar fue descrita en 1982 por Marcus y colaboradores⁶⁻⁷, alrededor del 30% de los pacientes diagnosticados refieren historia familiar^{4,8} y se han identificado varias alteraciones genéticas responsables^{4,5,9}. La enfermedad se caracteriza por una sustitución progresiva parcial o masiva del miocardio por tejido adiposo o fibroadiposo. Esta infiltración constituye un sustrato para la inestabilidad eléctrica y lleva a diversas arritmias, que van desde las extrasístoles ventriculares aisladas hasta las taquicardias ventriculares (TV) mantenidas o la fibrilación ventricular (FV)^{2,5,9}. La enfermedad de Uhl puede ser una manifestación extrema y generalizada de la DAVD, trastorno congénito muy poco frecuente con ausencia de miocardio ventricular derecho, por lo que sus paredes son delgadas como el papel^{7-8,10}. Gaffney y colaboradores¹¹, postulan que la anomalía de Uhl y la DAVD serían manifestaciones de un único, y presumiblemente congénito proceso patológico: el síndrome del VD apergaminado¹¹.

La ecocardiografía es una técnica incruenta y representa el método de primera línea para evaluar a los pacientes con sospecha diagnóstica de displasia y para el pesquiasaje familiar¹². Los criterios diagnósticos de la DAVD se dividen en mayores y menores¹³.

A continuación se describe el caso de un paciente que fue diagnosticado en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardioquirúrgicos que había ingresado por un episodio sincopal. Este caso fue publicado en la Revisi-

ta de la Federación Argentina de Cardiología¹⁰ en la sección Imágenes en Cardiología, pero por su importancia y relevancia se ha decidido presentarlo también como un Caso Clínico.

CASO CLÍNICO

Se presenta el atípico caso de un hombre de 56 años de edad con antecedentes patológicos familiares de muerte súbita prematura (<35 años), y personales de palpitations, fatiga, dolor torácico atípico y varios episodios de síncope desencadenados por el esfuerzo (las primeras manifestaciones comenzaron entre los 15 y los 35 años). El motivo de su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardioquirúrgicos fue un episodio sincopal precedido de palpitations; negó dolor torácico o disnea. En el examen físico se encontró un paciente consciente, eupneico, hipotenso y taquicárdico (TA 75/55 mm/Hg y frecuencia cardíaca de 160 por minuto), con saturación periférica de oxígeno de 97 % (a aire ambiental), y pulsos periféricos filiformes con discreta ingurgitación yugular. La auscultación cardíaca reveló un corazón arritmico, muy taquicárdico, e impresionaba la presencia de cuarto ruido derecho con tonos hipofonéticos. La auscultación pulmonar era normal y el abdomen timpánico difuso, doloroso a la palpación en cuadrantes superiores, y sin signos de irritación peritoneal; se evidenció una hepatomegalia dolorosa de aproximadamente 3 cm, con predominio del lóbulo derecho. Los miembros inferiores presentaban un edema leve. Los análisis hematológicos y bioquímicos no mostraron alteraciones significativas. En la radiografía de tórax se observó un corazón dilatado con predominio de cavidades derechas. En el electrocardiograma (ECG) se constató una TV mantenida con morfología de bloqueo de rama izquierda del Haz de His (BRIHH), y un eje del QRS indeterminado, sin signos de isquemia miocárdica aguda. En el ecocardiograma transtorácico se demostró la presencia de un VD dilatado con disfunción sistólica grave y fracción de eyección ventricular derecha (FEVD) < 30 %, determinada por el método de Simpsons (Figura 1). Se constataron además zonas disquinéticas y aneurismas regionales en el VD con aumento del diámetro telediastólico (Figura 2). La morfología ventricular recuerda

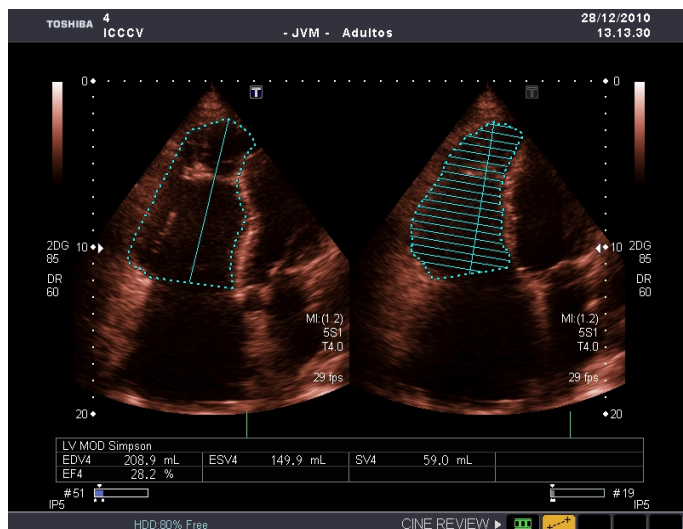


Figura 1. Ecocardiograma transtorácico. Vista apical de 4 cámaras. Determinación de la función ventricular derecha FEVD < 30 % (Método de Simpson). Imagen tomada, con permiso, de Rev Fed Arg Cardiol. [2012; 41(1): 59-60]¹⁰.

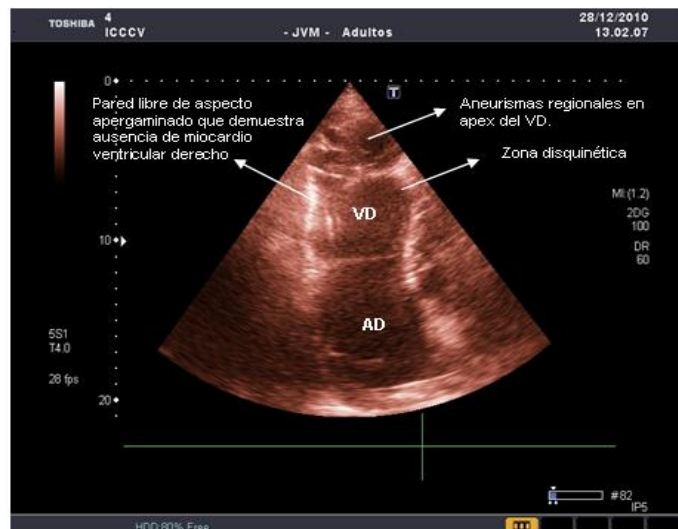


Figura 2. Ecocardiograma transtorácico. Vista apical. Ausencia de miocardio del VD, paredes de aspecto apergaminado, zonas disquinéticas y aneurismas regionales en el apex. VD: ventrículo derecho, AD: aurícula derecha. Imagen tomada, con permiso, de Rev Fed Arg Cardiol. [2012; 41(1): 59-60]¹⁰.

el papel de cebolla y se le conoce como VD apergaminado. Se revirtió la arritmia ventricular con una cardioversión farmacológica (amiodarona), para mejorar su estado hemodinámico. Se administró terapia con volumen, sin lograr una respuesta adecuada de la tensión arterial, por lo que se inició tratamiento vasopresor e inotrópico. El paciente continuó hipotenso y falleció 12 días después de su ingreso por choque circulatorio.

El estudio patológico no se pudo realizar, pues los familiares no dieron el consentimiento. Se concluye el caso como una DAVD o enfermedad de Uhl, según los criterios de Marcus y colaboradores¹³.

COMENTARIOS

La DAVD es una miocardiopatía cuya anomalía estructural fundamental es la degeneración miocárdica del ventrículo derecho, que en estadios avanzados de la enfermedad puede extenderse al ventrículo izquierdo. La prevalencia de la enfermedad en la población general se ha estimado en valores que van de 1/2.000 a 1/10.000. El 80 % de los casos se diagnostica en pacientes de edad inferior a los 40 años. Debe sospecharse en todos los pacientes jóvenes con un corazón aparentemente normal que sufren un síncope, TV o parada cardíaca⁵.

La DAVD es un trastorno heredable. Hay una clara incidencia familiar (30-50 % de los casos), con un patrón de transmisión autosómico dominante, diversos grados de penetración y una expresión fenotípica polimórfica. Se ha descrito también una forma autosómica

recesiva⁷.

La primera mutación causante de una DAVD no sintomática fue descrita por Rampazzo *et al.*¹⁴ en el año 2002, dicha mutación se identificó en el gen de la desmoplaquina, que codifica un componente del desmosoma. En el 2004, Gerull *et al.*¹⁵ describieron 25 mutaciones del gen desmosómico cardíaco de la placofilina 2. Actualmente se considera que la disfunción desmosómica es la vía final común en la patogenia de la DAVD. Se han localizado en el mapa cromosómico diferentes variantes genéticas de DAVD y se han descrito más de 140 mutaciones causantes de la enfermedad, la mayoría de ellas correspondientes a genes que codifican proteínas desmosómicas¹⁵. La integridad de los desmosomas es necesaria para mantener la función normal de las uniones estrechas como canales intercelulares encargados del acoplamiento eléctrico y los mecanismos de señalización en la regulación del crecimiento, la diferenciación y el desarrollo celulares. Las mutaciones genéticas, causa de la DAVD, dan lugar a una haploinsuficiencia y una reducción de la expresión de las proteínas desmosómicas, que pueden predisponer a la rotura de los contactos celulares mecánicos, posiblemente desencadenados por una tensión mecánica del VD (como ocurre durante el ejercicio o la actividad deportiva). La degeneración y la muerte de los miocardiocitos son la consecuencia anatómopatológica de estas mutaciones de proteínas de adhesión, con la consiguiente sustitución progresiva por tejido adiposo y fibroadiposo¹⁶.

La DAVD debe diferenciarse de la enfermedad de Uhl, un trastorno congénito muy poco frecuente con ausencia de miocardio ventricular derecho, con lo que la pared del VD es delgada como el papel. James y colaboradores (*Circulation*, 1996), sugieren que la anomalía de Uhl y la DAVD comparten una patogénesis similar. El diagnóstico diferencial definitivo sólo podría confirmarse mediante la autopsia^{8,10}.

La DAVD se manifiesta generalmente en forma de episodios de TV, con morfología de BRIHH y origen en el VD en adolescentes o adultos jóvenes aparentemente sanos. Las arritmias ventriculares pueden ser asintomáticas y detectarse en un ECG sistemático o pueden causar palpitaciones, síncope o muerte súbita. La edad a la que se produce la primera manifestación oscila entre los 15 y 35 años. Las formas de presentación clínica incluyen palpitaciones, fatiga, dolor torácico atípico, síncope y muerte súbita cardíaca. El trastorno afecta a varones con mayor frecuencia que a mujeres, y suele manifestarse en ellos con una expresión más amplia de la enfermedad. La insuficiencia cardíaca sintomática es una manifestación poco común de la DAVD y la mayor parte de las veces se produce en estadios avanzados de la enfermedad. Los pacientes con antecedentes prolongados de DAVD tienen afectado el ventrículo izquierdo y sufren síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca biventricular^{8,17}.

El diagnóstico de miocardiopatía arritmogénica se basa en la presencia de factores estructurales, histológicos, electrocardiográficos, arrítmicos, genéticos y en los antecedentes familiares. Según el *Task Force Report* publicado por McKenna *et al.*¹⁸ en 1994, los pacientes deben cumplir dos criterios mayores, o un criterio mayor y dos menores, o cuatro criterios menores para que se los considere afectados por una DAVD. Recientemente se ha publicado una nueva modificación de los criterios diagnósticos con la finalidad de aumentar la sensibilidad diagnóstica¹⁹.

El ECG de los pacientes con DAVD suele mostrar un ritmo sinusal regular, con una duración del QRS > 110 ms en la derivación V₁. Las alteraciones electrocardiográficas incluyen ondas T invertidas en las derivaciones precordiales derechas más allá de V₁, sin que haya bloqueo de rama derecha del haz de His y potenciales tardíos ventriculares derechos en forma de «ondas epsilon» en las derivaciones V₁-V₃. La inversión de la onda T en estas derivaciones representan una característica bien conocida del ECG en la DAVD y, en ausencia de bloque de rama derecha, se ha propuesto que constituye un criterio diagnóstico mayor. Esta variante está presente en un 1-3 % de la población sana de 19 a 45 años de edad, pero se da en el

87 % de los pacientes con DAVD. Las ondas epsilon son potenciales eléctricos de «postexcitación», de pequeña amplitud, que se producen en el segmento ST tras el final del complejo QRS. Estas ondas, que se observan en el 33 % de los pacientes con DAVD, se consideran un criterio diagnóstico mayor¹⁹.

Las técnicas de diagnóstico por imagen utilizadas para diagnosticar anomalías morfofuncionales compatibles con una DAVD son: la angiografía convencional, la ecocardiografía, la tomografía computarizada, la angiografía radioisotópica y la resonancia magnética. La angiografía ventricular derecha se ha considerado históricamente la mejor exploración de imagen para el diagnóstico de la DAVD y se ha demostrado que tiene una elevada especificidad (90 %). La ecocardiografía es inocua y constituye un método de primera línea para evaluar a los pacientes en los que se sospecha una DAVD y para la detección sistemática de sus familiares. La resonancia magnética permite diferenciar la grasa del músculo; además, efectuar una evaluación cuantitativa y muy exacta del tamaño y la función del VD. La sensibilidad y la especificidad de la detección de la grasa intramiocárdica del VD mediante resonancia magnética en el diagnóstico de la DAVD, son variables y oscilan entre el 22 y el 100 %. La identificación de la grasa puede ser difícil, ya que el VD es una estructura delgada y las áreas de miocardio afectadas pueden ser muy pequeñas. Además, actualmente es bien sabido que la presencia de grasa en el miocardio del VD puede ser normal²⁰⁻²². Diferenciar una infiltración adiposa patológica en áreas en que normalmente está presente la grasa epicárdica adyacente, como en el surco aurículo-ventricular y en la parte ántero-apical del VD, puede ser especialmente difícil. También se han descrito zonas aisladas de sustitución grasa en pacientes ancianos, con el uso prolongado de corticoides, en la obesidad, en otras miocardiopatías y en la TV del tracto de salida del VD (TSVD) idiopática. Se ha señalado que demostrar la presencia de tejido fibroso tiene mayor importancia diagnóstica que la observación de grasa sola^{22,23}.

El diagnóstico diferencial principal de la DAVD es el que debe hacerse con la TV del TSVD, la sarcoidosis, la miocardiopatía dilatada idiopática y la miocarditis aislada. Tanto la TV del TSVD como la DAVD se producen en individuos jóvenes aparentemente sanos, y ambas pueden manifestarse por extrasístoles ventriculares o taquicardia ventricular con un BRIHH y un eje inferior. Aunque no es difícil diagnosticar un caso manifiesto de DAVD, la diferenciación de ésta en sus fases iniciales respecto a la taquicardia del TSVD, un trastorno arrítmico generalmente benigno y que no

tiene carácter familiar, continúa siendo un verdadero reto clínico.

Los principales factores que determinan una mala evolución son la disfunción grave del VD, la afección del ventrículo izquierdo, el síncope, la edad temprana, el sexo masculino, los antecedentes de parada cardíaca, la TV rápida y mal tolerada con diferentes morfologías, y la incidencia familiar de muertes súbitas juveniles. Los pacientes de muy alto riesgo presentan signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha y pueden tener una disfunción ventricular izquierda, así como antecedentes de TV²⁴.

El objetivo principal de la estrategia terapéutica en la DAVD es la prevención de la muerte súbita cardíaca. Los tres principales tratamientos con que contamos son los fármacos antiarrítmicos, la ablación por catéter y el uso de desfibrilador automático implantable (DAI). Los pacientes con DAVD sin antecedentes de síncope o parada cardíaca, que presentan extrasístoles ventriculares en parejas o salvos cortos, no suelen tener un aumento del riesgo arrítmico y, por consiguiente, no requieren de un tratamiento antiarrítmico específico. En los pacientes con TV mantenida, el tratamiento con fármacos antiarrítmicos tiene como objetivo no solo la supresión de las recurrencias de la TV, sino principalmente la prevención de la muerte súbita cardíaca. El sotalol, a dosis de 320-480 mg/día, ha sido identificado como el fármaco que proporciona mejores resultados, con una tasa general de eficacia de 68 %. La amiodarona, fármaco clase III, ha demostrado eficacia en el tratamiento de las arritmias malignas^{25,26}.

Las indicaciones actuales para la ablación por catéter en pacientes con DAVD son la TV monomórfica bien tolerada, con formas localizadas de la enfermedad y refractariedad a la medicación, o la TV incesante o con descargas frecuentes del DAI. En este último caso, la ablación por catéter puede desempeñar un papel importante como opción de tratamiento paliativo o adyuvante para la reducción o la supresión de la TV²⁶. En la DAVD es el resultado de un circuito de reentrada relacionado con una cicatriz, de manera similar a lo observado después de un infarto de miocardio. La ablación por catéter con mapas de voltaje del VD, mediante el empleo de técnicas de elaboración de mapas convencionales o electroanatómicas, puede aportar unos resultados favorables a corto plazo²⁷.

El tratamiento con DAI mejora el pronóstico a largo plazo y la supervivencia si se aplica a una población de alto riesgo seleccionada y como prevención secundaria. Una complicación frecuente es la debida a la progresión de la atrofia miocárdica y la posterior sustitución por grasa en el lugar de la implantación del

electrodo, lo cual da lugar a una pérdida de la función de percepción del electrodo de desfibrilación del VD, que hace necesario sustituirlo. Así pues, la indicación para el tratamiento con DAI en la DAVD debe ponderar los posibles efectos beneficiosos en comparación con el riesgo de complicaciones. Cuando la enfermedad ha progresado a una insuficiencia ventricular derecha o biventricular, se debe aplicar el tratamiento indicado actualmente para la insuficiencia cardíaca, que incluye diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina y anticoagulantes. En caso de insuficiencia cardíaca derecha refractaria, el trasplante de corazón puede ser la única alternativa^{28,29}.

La progresión de la enfermedad es incierta e individual para cada paciente y puede ser causa de muerte súbita en jóvenes, o constituir un hallazgo en necropsias de pacientes añosos. La comprensión de su base genética, sus características estructurales y funcionales permitirá en el futuro la búsqueda de nuevas terapias en la prevención, tratamiento y seguimiento de estos pacientes con esta rara enfermedad³⁰.

Conflictos de intereses

Los autores de este trabajo declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frank R, Fontaine G, Mialet G, Sol C, Guiraudon G, Grosgeat Y. Electrocardiologie de cas de dysplasie ventriculaire droite arythmogene. Arch Mal Coeur Vaiss. 1978;71(9):963-72.
2. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. N Engl J Med. 1988;318(3):129-33.
3. Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: Kulbertus He, ed. Re-entrant arrhythmias: mechanisms and treatment. Baltimore: University Park Press; 1977. p. 334-50.
4. Anderson EL. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Am Fam Physician. 2006; 73(8):1391-8.
5. Gallo P, D'Amati G, Pelliccia F. Pathologic evidence of extensive left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Hum Pathol. 1992;23(8):948-52.
6. Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. Cardiovasc Pathol. 2001;10(3):109-17.
7. 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(2):384-98.
8. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:45.
 9. Kayser H, Van der Wall EE, Plein S, Bloomer TN, de Roos A. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a review. *Radiographics*. 2002; 22(3): 639-48.
 10. Morales Pérez LM, Jerez Castro AM, San Román García E. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho o enfermedad de UHL. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2012;41(1):59-60.
 11. Gaffney FA, Nicod P, Lin JC, Rude RE. Noninvasive recognition of the parchment right ventricle (Uhl's anomaly arrhythmogenic right ventricular dysplasia) syndrome. *Clin Cardiol*. 1983;6(5):235-42.
 12. Daliento L, Rizzoli G, Thiene G, Nava A, Rinuncini M, Chioin R, et al. Diagnostic accuracy of right ventriculography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1990;66(7):741-5.
 13. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-14.
 14. 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(5): 1200-6.
 15. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin 2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2004; 36(11):1162-4.
 16. Capulzini L, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Arritmias y enfermedades del corazón derecho: de las bases genéticas a la clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(8):964-65.
 17. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1521-30.
 18. 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 Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994; 71(3):215-8.
 19. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Proposed modification of the Task Force criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-41.
 20. Daliento L, Rizzoli G, Thiene G, Nava A, Rinuncini M, Chioin R, et al. Diagnostic accuracy of right ventriculography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1990;66:741-5.
 21. Van der Wall EE, Kayser HW, Bootsma MM, De Roos A, Schalij MJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: MRI findings. *Herz*. 2000;25(4):356-64.
 22. Tandri H, Bomma C, Calkins H, Bluemke DA. Magnetic resonance and computed tomography imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19(6):848-58.
 23. 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(16): 1571-80.
 24. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110:1879-84.
 25. Wichter T, Borggreffe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease: results in patients with inducible and non-inducible ventricular tachycardia. *Circulation*. 1992; 86(1):29-37.
 26. Marcus G, Glidden D, Polonsky B, Zareba W, Smith L, Cannom D, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(7):609-15.
 27. Arruda M, Armaganijan TF, Di Biase L, Patel D, Natale A. Catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;25(2):129-33.
 28. Wichter T, Breithardt G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a role for genotyping in decision-making? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3): 409-11.
 29. Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, Kupprion C, Drenckhahn J, Norman MW, et al. The impact of implantable cardioverter defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right

ventricular cardiomyopathy (ARVD5). *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):400-8.
30. Turrini P, Basso C, Daliento L, Nava A, Thiene G, et

al. Is arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy a pediatric problem too? *Images Paediatr Cardiol.* 2000; 3(1):18-37.

REPORT OF AN ATYPICAL CASE WITH ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA OR UHL'S ANOMALY

ATIPICIDADES EN UN CASO CON DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DEL VENTRÍCULO DERECHO O ENFERMEDAD DE UHL

Luis M. Morales Pérez, MD, MSc¹; Omar R. González Greck, MD²; Ana M. Jerez Castro, MD, MSc³; Eliezer San Román García, MD, MSc⁴ and Aníbal González Trujillo, MD⁵

1. First Degree Specialist in General Medicine and Cardiology. Master in Medical Emergencies and Infectious Diseases. Diploma Course in Intensive Care and Emergencies.
2. First Degree Specialist in Internal Medicine and Second Degree Specialist in Cardiology. Research Associate Professor. Head of Cardiosurgical Intensive Care Unit.
3. First Degree Specialist in Internal Medicine and Cardiology. Master in Medical Emergencies and Infectious Diseases. Diploma Course in Intensive Care and Emergencies.
4. First Degree Specialist in Comprehensive General Medicine and Cardiology. Master in Medical Emergencies. Diploma Course in Intensive Care and Emergencies.
5. First Degree Specialist in Comprehensive General Medicine and Cardiology.

Cardiosurgical Intensive Care Department. National Institute of Cardiology and Cardiovascular Surgery. Havana, Cuba.

Received: 02 de mayo de 2012

Accepted for publication: 23 de junio de 2012

Este artículo también está disponible en español

ABSTRACT

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia is a cardiomyopathy characterized by malignant ventricular arrhythmias and progressive structural abnormalities, affecting primarily the right ventricle. It appears due to a partial or massive progressive replacement of the myocardium by fibroadipose or adipose tissue. Uhl's disease may be an extreme and widespread manifestation of arrhythmogenic right ventricular dysplasia, a rare congenital disorder with absence of right ventricular myocardium, so that its walls are paper thin. The case of a 56 year

old male patient who had loss of consciousness and underwent clinical and echocardiographic diagnosis is presented. The clinical features, diagnosis and action to take against this potentially fatal heart disease in patients with syncope, ventricular tachycardia or cardiac arrest are discussed.

Key words: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, Cardiomyopathy

RESUMEN

La displasia arritmogénica del ventrículo derecho es una miocardiopatía caracterizada por arritmias ventriculares malignas y anomalías estructurales progresivas, que afectan principalmente al ventrículo derecho. Se presenta por una sustitución progresiva parcial o masiva del miocardio por tejido adiposo o fibroadiposo. La enfermedad de Uhl puede ser una manifestación extrema y generalizada de la displasia arritmogénica

✉ LM Morales Pérez
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Terapia Intensiva Cardioquirúrgica
Calle 17 N° 702. El Vedado, CP 10400. La Habana, Cuba.
E-mail address: luism.morales@infomed.sld.cu

del ventrículo derecho, trastorno congénito muy poco frecuente con ausencia de miocardio ventricular derecho, por lo que sus paredes son delgadas como el papel. Se comenta el caso de un paciente masculino de 56 años que presentó pérdida de conocimiento y se le realizó el diagnóstico clínico y ecocardiográfico. Se

discuten las características clínicas, el diagnóstico y la conducta a seguir ante esta cardiopatía potencialmente letal en pacientes que sufren síncope, taquicardia ventricular o parada cardíaca.

Palabras clave: Displasia Ventricular Derecha Arritmogénica, Cardiomiopatía

INTRODUCTION

The arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD) is a cardiomyopathy characterized by progressive structural abnormalities affecting primarily the right ventricle (RV) which produces ventricular arrhythmias^{1,2}. This rare disorder was described by Fontaine et al.³ in 1977. The overall prevalence is difficult to estimate, since many cases are diagnosed postmortem, however, it is the cause of 3 to 4% of deaths in athletes, and 5% of all sudden deaths before 65 years of age⁴. Myocardial degeneration may extend to the interventricular septum and the left ventricle, especially in advanced stages of the disease⁵. ARVD may occur in sporadic and familial forms. The familial predisposition was described in 1982 by Marcus et al.⁶⁻⁷, about 30% of patients diagnosed relate family history^{4,8} and several responsible genetic alterations have been identified. The disease is characterized by progressive partial or massive replacement of the myocardium by adipose or fibrofatty tissue. This infiltration is a substrate for electrical instability and leads to various arrhythmias, ranging from isolated premature ventricular contraction to stable ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF)^{2,5,9}. Uhl's anomaly may be an extreme and widespread manifestation of ARVD, and it is a rare congenital disorder with absence of right ventricular myocardium, so that its walls are paper thin^{7-8,10}. Gaffney et al.¹¹ state that Uhl's anomaly and ARVD could be manifestations of a single and presumably congenital pathological process: parchment RV syndrome¹¹.

Echocardiography is a noninvasive technique and it is the first-line method for evaluating patients with suspected diagnosis of dysplasia and for family screening¹². Diagnosis of ARVD is based on a combination of major and minor criteria¹³.

The case of a patient who was diagnosed in the Cardiosurgical Intensive Care Unit and who had been admitted for syncope is described. This case was published in the Argentinean Federation of Cardiology Journal¹⁰ in the Images in Cardiology section, but due

to its importance and relevance it has also been decided to present it as a Case Report.

CASE REPORT

The unusual case of a 56-year-old male with pathological family history of premature sudden death (<35 years), personal history of palpitations, fatigue, atypical chest pain and several episodes of syncope triggered by exercise (the first manifestations began between 15 and 35 years) is discussed. The reason for his admission to the Cardiosurgical Intensive Care Unit was syncope preceded by palpitations, but he denied having chest pain or dyspnea. On physical examination, the patient was eupneic, hypotensive and tachycardic (BP 75/55 mmHg and heart rate of 160 per minute) with peripheral oxygen saturation of 97% (in environmental air), and filiform peripheral pulses with mild jugular venous distension. Cardiac auscultation revealed an arrhythmic and very tachycardic heart, and it seemed like the presence of a fourth heart sound with muffled heart sounds. Pulmonary auscultation was normal, and tympanic abdomen was diffuse, tender in upper quadrants, and no signs of peritoneal irritation; a painful hepatomegaly of about 3 cm was evident, with a predominance of the right lobe. The lower limbs showed a mild edema. Hematological and biochemical tests showed no significant alterations. The chest x-ray showed an enlarged heart with predominance of right cavities. The electrocardiogram (ECG) showed a stable VT with left bundle of His branch block, and an undetermined QRS axis, without signs of acute myocardial ischemia. The transthoracic echocardiogram showed the presence of a dilated right ventricle with severe systolic dysfunction and right ventricular ejection fraction (RVEF) <30% as determined by the method of Simpsons (Figure 1). Also, dyskinetic areas and regional aneurysms in the RV with increased tele-diastolic diameter were noted. Ventricular morphology recalls onionskin and RV is known as parchment RV. Ventricular arrhythmia was reversed with a pharmacologic cardioversion (amiodarone), to improve his hemo-

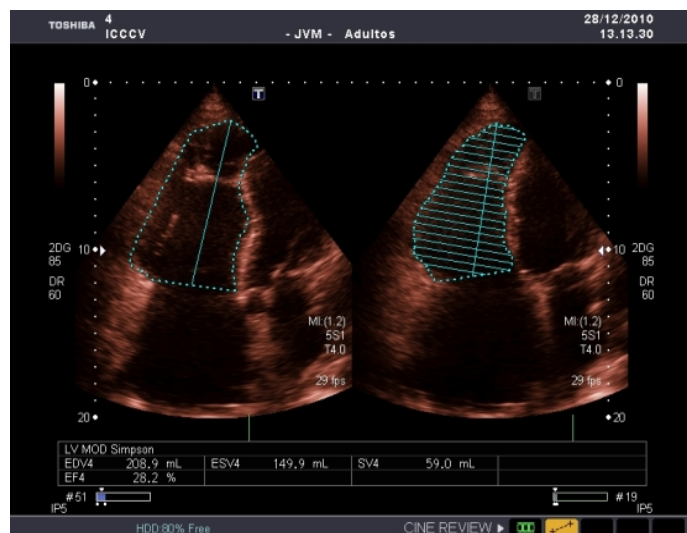


Figure 1. Transthoracic echocardiography. Apical 4-chamber view. Determination of right ventricular function RVEF <30% (Simpson Method). Image taken, with permission, from *Rev Fed Arg Cardiol.* [2012; 41(1): 59-60]¹⁰.

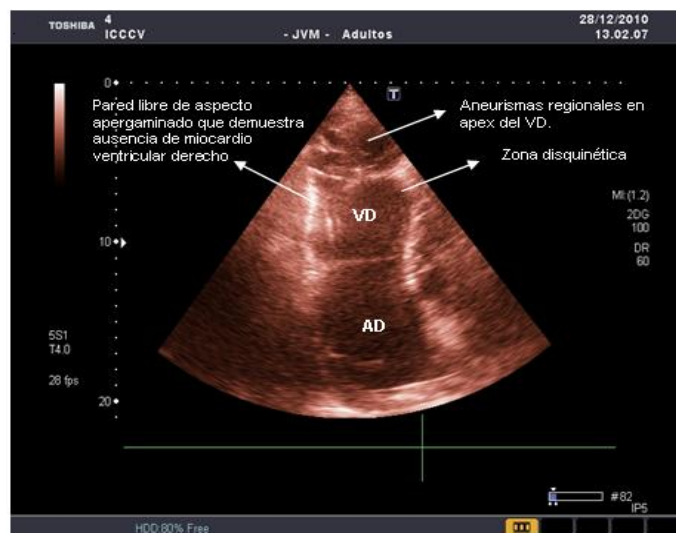


Figure 2. Transthoracic echocardiography. Apical view. No RV myocardium, parchment-like walls where regional aneurysms and dyskinetic areas are shown in the apex. VD, right ventricle, AD: right atrium. Image taken, with permission, from *Rev Fed Arg Cardiol.* [2012; 41(1): 59-60]¹⁰.

dynamic status. Volume therapy was administered without a proper response in blood pressure, so vasopressor and inotropic therapy was started. The patient remained hypotensive and died of circulatory shock 12 days after admission.

The pathological study could not be performed because the family did not give consent. The case was concluded as ARVD or Uhl's anomaly, according to Marcus et al. criteria¹³.

DISCUSSION

ARVD is a cardiomyopathy whose fundamental structural anomaly is the right ventricular myocardial degeneration, which in advanced stages of the disease may spread to the left ventricle. The prevalence of ARVD in the general population has been estimated at values ranging from 1/2.000 to 1/10.000. 80% of cases are diagnosed in patients younger than 40 years. It should be suspected in all young patients with an apparently normal heart that suffer syncope, VT or cardiac arrest⁵.

ARVD is an inherited disorder. There is a clear familial incidence (30-50% of cases), with an autosomal dominant transmission pattern, varying degrees of penetration and polymorphic phenotypic expression.

An autosomal recessive form has also been described⁷.

The first mutation causing nonsyndromic ARVD was described by Rampazzo et al.¹⁴ in 2002. Such mutation was identified in the desmoplakin gene, which encodes a desmosome component. In 2004, Gerull et al.¹⁵ described 25 mutations of the cardiac desmosomal gene of plakophilin 2. Desmosomal dysfunction is currently considered the common final pathway in ARVD pathogenesis. Different genetic variants of ARVD have been located in the chromosomal map and over 140 mutations that cause the disease have been described, most of them corresponding to genes encoding desmosomal proteins¹⁵. The integrity of desmosomes is necessary to maintain the normal function of tight junctions as intercellular channels responsible for electric coupling and signaling mechanisms in the regulation of growth, cellular differentiation and development. Genetic mutations, the cause of ARVD, result in an haploinsufficiency and a reduction of desmosomal protein expression, which may predispose to breakage of cell mechanical contacts, possibly triggered by a mechanical tension of the RV (as occurs during exercise or sports activity). Degeneration and death of cardiomyocytes is the anatomic-pathological conse-

quence of these mutations of adhesion proteins with subsequent progressive replacement by adipose and fibroadipose tissue¹⁶.

ARVD should be differentiated from Uhl's anomaly, a very rare congenital disorder with absence of right ventricular myocardium, thus the RV wall is paper thin. James et al. (Circulation, 1996), suggest that Uhl's anomaly and ARVD share a similar pathogenesis. The definitive differential diagnosis could only be confirmed by autopsy^{8,10}.

ARVD is usually manifested in the form of VT episodes with left bundle of His branch block morphology and has its origin in the RV in apparently healthy adolescents or young adults. Ventricular arrhythmias may be asymptomatic and detected on routine ECG or can cause palpitations, syncope or sudden death. The age at which the first event occurs is between 15 and 35 years. Clinical presentations include palpitations, fatigue, atypical chest pain, syncope and sudden cardiac death. The disorder affects men more often than women, and it usually manifests in them with a broader expression of the disease. Symptomatic heart failure is a rare manifestation of ARVD and most often it occurs in advanced stages of the disease. Patients with a long history of ARVD have an affected left ventricle and suffer from clinical symptoms of biventricular heart failure^{8,17}.

Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy is based on the presence of structural, histological, electrocardiographic, arrhythmic and genetic factors, and on family history. According to the Task Force Report published by McKenna et al.¹⁸ in 1994, patients must meet two major criteria, or one major and two minor, or four minor criteria for them to be considered affected by ARVD. A new modification of diagnostic criteria in order to increase the diagnostic sensitivity has recently been published¹⁹.

The ECG of patients with ARVD typically shows a regular sinus rhythm with QRS duration > 110 ms in lead V₁. Electrocardiographic changes include inverted T waves in the right precordial leads beyond V₁, without any right bundle of His branch block and right ventricular late potentials in the form of "epsilon waves" in leads V₁-V₃. T-wave inversion in these leads is a well-known feature of the ECG in ARVD and in absence of right bundle of His branch block, it has been proposed as a major diagnostic criterion. This variant is present in 1-3% of the healthy population of

19-45 years of age, but occurs in 87% of patients with ARVD. Epsilon waves are "post-excitation" electrical potentials of small amplitude, occurring in the ST segment after the end of the QRS complex. These waves, which are observed in 33% of patients with ARVD, are considered a major diagnostic criterion¹⁹.

The imaging techniques used to diagnose morpho-functional abnormalities consistent with ARVD include conventional angiography, echocardiography, computed tomography, radionuclide angiography and magnetic resonance imaging (MRI). The right ventricular angiography has been historically considered the best imaging for the diagnosis of ARVD and has demonstrated a high specificity (90%). Echocardiography is safe and a first-line method for evaluating patients with suspected ARVD and the screening of family members. MRI can differentiate fat from muscle; it can also make a highly accurate and quantitative assessment of the RV size and function. The sensitivity and specificity of RV intramyocardial fat detection by MRI in the diagnosis of ARVD are variable and range from 22 to 100%. Fat identification can be difficult, because the RV is a thin structure and the affected myocardial areas can be very small. Moreover, it is now well known that the presence of fat in the RV myocardium can be normal²⁰⁻²². Differentiating a pathological fatty infiltration in areas where adjacent epicardial fat is normally present, as in the atrioventricular groove and the anterior-apical RV, can be especially difficult. Isolated areas of fat replacement in elderly patients, with prolonged use of corticosteroids, in obesity, in other cardiomyopathies and on idiopathic VT of the RV outflow tract (RVOT) have also been observed. It has been reported that demonstrating the presence of fibrous tissue has a greater diagnostic importance than finding fat alone^{22,23}.

The main differential diagnosis of ARVD is the one that should be done with RVOT VT, sarcoidosis, idiopathic dilated cardiomyopathy and isolated myocarditis. Both RVOT VT and ARVD VT occur in apparently healthy young individuals, and both may present with ventricular tachycardia or premature ventricular contraction with left bundle of His branch block and inferior axis. Although it is difficult to diagnose a clear case of ARVD, its differentiation in its early stages with regard to RVOT tachycardia, a generally benign arrhythmic disorder with no family character, remains a real clinical challenge.

The main factors that determine poor evolution are severe right ventricular dysfunction, left ventricular disorder, syncope, young age, male sex, history of cardiac arrest; the rapid and poorly tolerated VT with different morphologies, and familial incidence of youth sudden deaths. Very high-risk patients present clinical signs of right heart failure and may have left ventricular dysfunction and a history of VT²⁴.

The main objective of therapeutic strategy in ARVD is preventing sudden cardiac death. The three main treatments are antiarrhythmic drugs, catheter ablation and use of implantable cardioverter defibrillator (ICD). ARVD patients with no history of syncope or cardiac arrest, having premature ventricular contraction in pairs or short runs, typically do not have an increased arrhythmic risk and therefore do not require a specific antiarrhythmic therapy. In patients with stable VT, antiarrhythmic drug treatment aims not only at the suppression of VT recurrences, but mainly at the prevention of sudden cardiac death. Sotalol, at doses of 320-480 mg/day, has been identified as the drug with better results, with an overall efficacy rate of 68%. Amiodarone, a class III drug, has shown efficacy in the treatment of malignant arrhythmias^{25,26}.

Current indications for catheter ablation in patients with ARVD are well tolerated monomorphic VT with localized forms of the disease and refractory to medication, or incessant VT or with frequent ICD discharges. In the latter case, the ablation catheter may play an important role as palliative or adjuvant treatment option for the reduction or suppression of VT²⁶. In ARVD, it is the result of a reentry circuit associated with a scar, similar to that observed after myocardial infarction. Catheter ablation with RV voltage maps, using elaboration techniques of conventional or electroanatomic maps can provide favorable short-term results²⁷.

ICD therapy improves long-term prognosis and survival when applied to a selected high-risk population and as secondary prevention. A frequent complication is due to the progression of myocardial atrophy and subsequent replacement of fat in the electrode implantation site, which results in a loss of perception function of the RV defibrillation electrode, which needs replacement. Thus, the indication for ICD therapy in ARVD should weigh the potential benefits versus complication risks. When the disease has progressed to right ventricular or biventricular failure, the currently prescribed treatment for heart failure should be applied,

including diuretics, beta blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and anticoagulants. In case of refractory right heart failure, heart transplantation may be the only choice^{28,29}.

The progression of the disease is uncertain and individual for each patient and can cause sudden death in young patients, or constitute a finding in autopsies of elderly patients. Understanding its genetic basis, and its structural and functional characteristics will allow in the future the search for new therapies in the prevention, treatment and monitoring of patients with this rare disease³⁰.

Conflicts of interest

The authors of this paper declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Frank R, Fontaine G, Mialet G, Sol C, Guiraudon G, Grosgeat Y. Electrocardiologie de cas de dysplasie ventriculaire droite arythmogene. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1978;71(9):963-72.
2. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med.* 1988;318(3):129-33.
3. Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: Kulbertus He, ed. *Re-entrant arrhythmias: mechanisms and treatment.* Baltimore: University Park Press; 1977. p. 334-50.
4. Anderson EL. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Am Fam Physician.* 2006; 73(8):1391-8.
5. Gallo P, D'Amati G, Pelliccia F. Pathologic evidence of extensive left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Hum Pathol.* 1992;23(8):948-52.
6. Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Cardiovasc Pathol.* 2001;10(3):109-17.
7. 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(2):384-98.
8. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet*

- J Rare Dis. 2007;2:45.
9. Kayser H, Van der Wall EE, Plein S, Bloomer TN, de Roos A. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a review. *Radiographics*. 2002; 22(3): 639-48.
 10. Morales Pérez LM, Jerez Castro AM, San Román García E. Displasia arritmogénica del ventrículo derecho o enfermedad de UHL. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2012;41(1):59-60.
 11. Gaffney FA, Nicod P, Lin JC, Rude RE. Noninvasive recognition of the parchment right ventricle (Uhl's anomaly arrhythmogenic right ventricular dysplasia) syndrome. *Clin Cardiol*. 1983;6(5):235-42.
 12. Daliento L, Rizzoli G, Thiene G, Nava A, Rinuncini M, Chioin R, et al. Diagnostic accuracy of right ventriculography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1990;66(7):741-5.
 13. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-14.
 14. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Boffagna 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(5): 1200-6.
 15. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin 2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2004; 36(11):1162-4.
 16. Capulzini L, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Arritmias y enfermedades del corazón derecho: de las bases genéticas a la clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(8):964-65.
 17. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1521-30.
 18. 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 Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994; 71(3):215-8.
 19. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Proposed modification of the Task Force criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-41.
 20. Daliento L, Rizzoli G, Thiene G, Nava A, Rinuncini M, Chioin R, et al. Diagnostic accuracy of right ventriculography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1990;66:741-5.
 21. Van der Wall EE, Kayser HW, Bootsma MM, De Roos A, Schalij MJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: MRI findings. *Herz*. 2000;25(4):356-64.
 22. Tandri H, Bomma C, Calkins H, Bluemke DA. Magnetic resonance and computed tomography imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19(6):848-58.
 23. 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(16): 1571-80.
 24. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110:1879-84.
 25. Wichter T, Borggreffe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease: results in patients with inducible and non-inducible ventricular tachycardia. *Circulation*. 1992; 86(1):29-37.
 26. Marcus G, Glidden D, Polonsky B, Zareba W, Smith L, Cannom D, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(7):609-15.
 27. Arruda M, Armaganijan TF, Di Biase L, Patel D, Natale A. Catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;25(2):129-33.
 28. Wichter T, Breithardt G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a role for genotyping in decision-making? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(3): 409-11.
 29. Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, Kupprion

C, Drenckhahn J, Norman MW, *et al.* The impact of implantable cardioverter defibrillator therapy on survival in autosomal-dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5). *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(3):400-8.

30. Turrini P, Basso C, Daliento L, Nava A, Thiene G, *et al.* Is arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy a pediatric problem too? *Images Paediatr Cardiol.* 2000; 3(1):18-37.