



CASO 1-2020:

Cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho: Reporte de un caso y revisión del tema

Recibido: 18/08/2019

Aceptado: 30/06/2020

¹ Adriana Arias González

² Kendall Ramírez Sanabria

¹ Médico especialista en patología, Universidad de Costa Rica. Hospital Calderón Guardia

² Médico general, Universidad de Costa Rica. Departamento de Fisiología Universidad de Costa Rica

Resumen

La cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho es una cardiomiopatía hereditaria caracterizada por pérdida progresiva de miocardio y reemplazo por tejido fibroadiposo, predominante en el ventrículo derecho. Se presenta el caso de un paciente masculino de 42 años con antecedentes de síncope a repetición quien se ingresó al hospital debido a insuficiencia cardiaca derecha con fracción de eyección del 5%. Posteriormente se discuten los avances más recientes en la comprensión de la fisiopatogénesis de la enfermedad, las manifestaciones clínicas y electrocardiográficas, y los aspectos diagnósticos anatomopatológicos. El manejo y tratamiento de la enfermedad están fuera del alcance de este estudio.

Abstract

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy is a hereditary cardiomyopathy characterized by progressive loss of myocardium and replacement with fibroadipose tissue, predominantly in the right ventricle. Here we present the case of a 42 years old male patient with a previous history of syncope who was admitted in the hospital due to right heart failure with ejection fraction of 5%. Afterwards, we discuss the most recent advances in the physiopathogenesis of this disease, the clinical and electrocardiographic manifestation, and the anatomopathological aspects of the diagnosis. The treatment and management of the disease are out of reach from this study.

Palabras claves

Cardiomiopatía; tejido fibroadiposo; atrofia miocárdica; arritmia ventricular.

Key words

Cardiomyopathy; fibroadipose tissue; myocardial atrophy; ventricular arrhythmia.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente masculino de 42 años sin antecedentes heredofamiliares de importancia ni antecedentes personales de fumado, consumo de alcohol ni otras drogas, quien se ingresó al hospital en junio del 2017 debido a un cuadro clínico de insuficiencia cardiaca derecha.

La presentación inicial data de febrero del 2013, cuando el paciente consultó por episodios repetidos de síncope asociado a palpitaciones. En ese momento se tomó un electrocardiograma (ver figura 1), el cual mostró un ritmo de bradicardia sinusal, frecuencia cardiaca en 51 latidos por minuto (lpm), intervalo QRS limítrofe (120 ms), intervalo QTc prolongado (557 ms), onda T invertida en todas las derivadas precordiales y presencia de una pequeña deflexión positiva al final de cada complejo QRS en todas las derivadas precordiales, la cual corresponde a una onda épsilon. Además, se realizó un monitoreo Holter de 24 horas en el cual se registró un ritmo sinusal de base, 10 colgajos de fibrilación atrial no sostenida y 4 colgajos de ritmo idioventricular acelerado autolimitados. Debido a la clínica y a los hallazgos electrocardiográficos se decidió colocar un desfibrilador automático implantable.

El paciente permaneció asintomático durante los 4 años posteriores a la presentación clínica inicial. Sin embargo, en el año 2016 inició con disnea de grandes esfuerzos, la cual progresó paulatinamente a disnea de pequeños esfuerzos. En junio del 2017, el paciente consultó a emergencias por disnea en reposo. Al examen físico se encontraba taquipneico, taquicárdico (FC: 115 lpm), normotenso (PA: 124/74 mmHg), saturando 92% en aire ambiente, con pulso arterial irregular, presencia de ingurgitación yugular, ausencia de ascenso "a" y descenso "x" en el pulso yugular, presencia de reflujo hepatoyugular, edema bipodálico con fovea y ascitis. A la palpación precordial se identificó el máximo impulso sistólico en la línea paraesternal izquierda. La auscultación cardiaca reveló un ritmo irregular, primer y segundo ruidos normofonéticos, tercer ruido presente y un soplo holosistólico en el foco tricuspídeo. No se auscultaron ruidos agregados en los campos pulmonares.

Se realizó un EKG el cual mostró una fibrilación atrial de alta respuesta ventricular. En el ecocardiograma se evidenció un ventrículo derecho con dilatación grave

(diámetro basal: 65.6 mm, diámetro medio: 59.6 mm) y función sistólica gravemente disminuida (fracción de eyección: 5%, excursión sistólica del anillo tricuspídeo: 5 mm), un ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica leve y fracción de eyección levemente disminuida (45%), insuficiencia valvular tricuspídea grave y un trombo en el atrio derecho. Se realizó una coronariografía en la cual no se evidenció obstrucciones en las arterias coronarias. Se efectuó una biopsia endomiocárdica de la pared septal del ventrículo derecho en la cual se encontró miocitos con núcleos cuadrados y grandes, sin otras alteraciones.

La congestión clínica se trató inicialmente con furosemida, espirolactona y una paracentesis descompresiva, sin embargo la anasarca reincidió al día siguiente. Debido a la insuficiencia cardiaca grave refractaria al tratamiento médico, se incluyó al paciente en la lista de trasplante cardiaco, el cual se llevó a cabo de manera satisfactoria 2 meses después.

El examen macroscópico del explante cardiaco mostró un corazón con forma globoide y un ventrículo derecho (VD) dilatado. En la figura 2 se observa el miocardio de la pared libre del VD adelgazado, el cual llega a medir 2 mm en su porción anterior. Además de la pérdida casi completa de tejido miocárdico, se observa reemplazo por tejido adiposo.

En el examen microscópico (figura 3) se observa pérdida de cardiomiocitos, con solo 10% de tejido miocárdico residual. Se observa infiltración de tejido adiposo y fibroso (color turquesa en la tinción de tricrómico de Masson), la cual tiene una distribución transmural. En la figura 4 se observa un cardiomiocito hipertrófico, con núcleo agrandado e irregular, y con degeneración vacuolar citoplasmática.

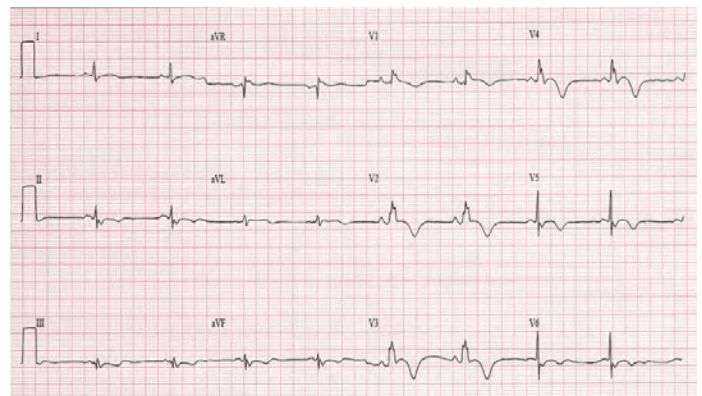


Figura 1: Electrocardiograma de 12 derivaciones tomado a 25 mm/s y 10 mm/mV.

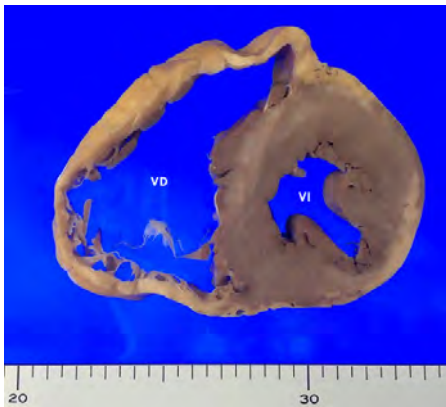


Figura 2: Corte transversal del explante cardiaco.

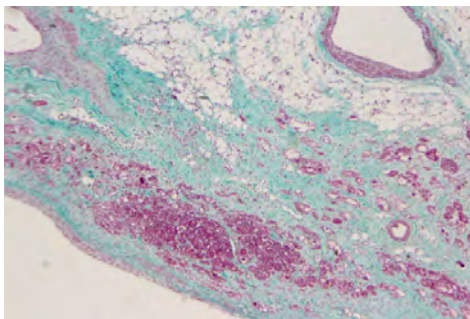


Figura 3: Ventriculo derecho, tinción de tricrómico de Masson

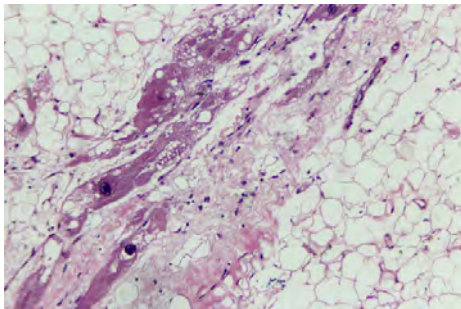


Figura 4: Ventriculo derecho, tinción de hematoxilina-eosina

Discusión

La cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (CAVD) es una cardiomiopatía hereditaria y crónica que se presenta predominantemente en el ventrículo derecho, caracterizada por pérdida progresiva de miocardio y reemplazo por tejido fibroadiposo (1). Esta enfermedad se describió por primera vez en 1982, y se le dio el nombre de Displasia Arritmogénica del Ventrículo Derecho (2), ya que se creía que era producida por un defecto congénito en el desarrollo del ventrículo derecho (VD). En años recientes se descubrió que la enfermedad es causada por defectos genéticos que causan alteraciones

en las proteínas de los desmosomas cardiacos⁽³⁾, por lo que se cambió el término de displasia a cardiomiopatía. Se han identificado mutaciones genéticas para las proteínas Plakoflina 2 (mutación con mayor incidencia, entre 25-40%), Desmocolina 2, Desmogleina 2, Desmoplakina y Plakoglobina⁽⁴⁾.

La alteración en las proteínas de los desmosomas produce pérdida del acople mecánico que estos normalmente proveen y ocasionan remodelado de los discos intercalados. Esto lleva a disrupción de las uniones intercelulares, separación de los cardiomiocitos y muerte celular, lo que explica en parte la alteración en la función sistólica. Las proteínas de los desmosomas también funcionan como señales de transducción nucleares. Un ejemplo es la Plakoglobina, la cual al estar defectuosa no logra integrarse a los desmosomas, por lo cual migra al núcleo en donde inhibe a la Wnt- β -catenina, con lo cual se inhibe la vía de miogénesis y se activa la vía de fibro-adipogénesis (3). En un modelo *in vitro* de células pluripotenciales también se relacionó la infiltración grasa con una sobreactivación de la vía PPAR γ (5).

Además del acople mecánico, los discos intercalados son estructuras de acople eléctrico, debido a que los desmosomas interactúan con canales iónicos. Recientemente se demostró mediante un modelo murino *in vivo* que al alterar la desmogleina 2 se produce una disminución en la velocidad del potencial de acción de los cardiomiocitos debido a una reducción en la densidad de los canales Nav 1.5. Interesantemente, estos cambios electrofisiológicos ocurrieron antes de que se presentaran los cambios morfológicos característicos de la cardiomiopatía (6).

En etapas avanzadas, el tejido fibroadiposo que reemplaza el miocardio contribuye al desarrollo de trastornos de ritmo ventriculares, ya que disminuye la velocidad de conducción intraventricular y produce un efecto aislante que funciona como sustrato para circuitos de reentrada (3).

Las manifestaciones clínicas de la CAVD típicamente inician en la adolescencia o la adultez temprana, sin embargo las manifestaciones clínicas

y la progresión son altamente variables debido a que la penetrancia depende de la edad y del género. A pesar de que la CAVD tiene una incidencia genética igual en hombre que mujeres, debido a este fenómeno de

penetrancia variable, las manifestaciones clínicas son tres veces más frecuentes en los varones (7).

Se han descrito tres fases clínicas de la CAVD: (1) Una fase temprana, en la cual los pacientes se encuentran asintomáticos pero tienen un riesgo aumentado de episodios de muerte súbita o arritmias ventriculares; (2) una fase eléctrica, en la cual se presentan arritmias ventriculares sintomáticas manifestadas como

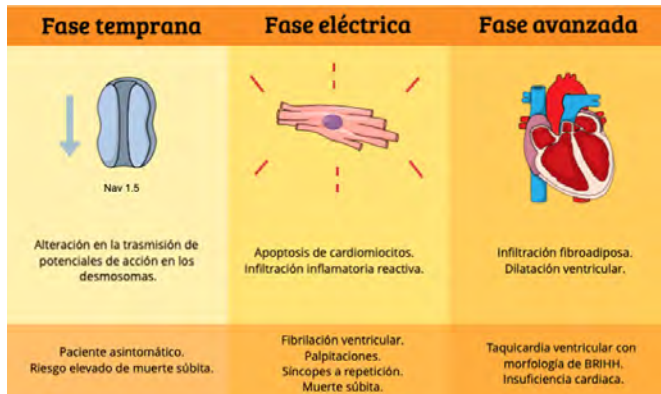


Figura 5: Fases clínicas de la CAVD

Fuente: Elaboración propia a partir de Basso C, Corrado D, Bauce B, et al.

palpitaciones, síncope o muerte súbita; (3) una fase avanzada, en la cual se desarrolla insuficiencia cardíaca derecha, izquierda o biventricular (8).

Se hipotetiza que en la fase temprana las arritmias ocurren debido a la alteración de los desmosomas. En la fase eléctrica la arritmia más común es la fibrilación ventricular, que ocurre en un contexto anatomopatológico de apoptosis de cardiomiocitos e inflamación reactiva. En la fase avanzada la arritmia más común es la taquicardia ventricular, que tiene como sustrato las cicatrices de infiltración fibroadiposa (9).

A diferencia de otras cardiomiopatías y canulopatías genéticas en las cuales los síncope tienen un origen vasovagal, la mayoría de los síncope que ocurren en la CAVD se deben a las arritmias ventriculares (9). Los trastornos de ritmo pueden ser precipitados por infecciones virales y trastornos hidroelectrolíticos (8), y el ejercicio físico acelera la progresión de la CAVD debido a un aumento del estrés mecánico (3).

En el EKG se pueden encontrar alteraciones de la despolarización, de la repolarización y del ritmo (3). Uno de los cambios más tempranos en la despolarización, se manifiesta como una prolongación

del QRS en las derivadas precordiales derechas (V1-V3) con un patrón característico de prolongación de la onda S terminal, lo cual traduce un retraso en la activación del ventrículo derecho (10). También se puede presentar un bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH), lo cual se ha relacionado con peor pronóstico (11).

También se puede observar la aparición de ondas epsilon, las cuales son una o varias ondas de pequeño voltaje que se inscriben al final del QRS o al inicio del segmento ST, que representan potenciales tardíos debido a una activación tardía del VD. Estas ondas ocurren debido a que en el VD quedan islas de miocitos residuales rodeados de tejido fibroadiposo, tal y como se observa en la figura 3, lo cual causa un retraso en su activación (12). La onda epsilon es muy específica de la CAVD, sin embargo también puede estar presente en la sarcoidosis (13).

En la CAVD, a diferencia de otros tipos de dilatación del VD, hay una desviación del eje cardiaco hacia la izquierda (13). Esto se debe a que la dilatación ocurre a expensas de un tejido que no conduce, por lo que predomina el vector de despolarización del ventrículo izquierdo.

Con respecto a las alteraciones de la repolarización, la inversión de la onda T en las derivadas precordiales derechas es una de las anormalidades más comunes. La inversión de la onda T más allá de V3 se presenta en estados más avanzados de la enfermedad o si hay afección del ventrículo izquierdo (13).

El trastorno de ritmo característico de la CAVD es la taquicardia ventricular monomorfa con morfología de bloqueo de rama izquierda del Haz de His, debido a que el sitio más común de origen de la taquicardia es el tracto de salida del ventrículo derecho (10). También se pueden presentar otros trastornos del ritmo como contracciones ventriculares prematuras o ritmo idioventricular acelerado (14).

La biopsia endomiocárdica (BEM) transvenosa puede ayudar al diagnóstico y permite excluir otras patologías como la miocarditis, cardiomiopatía dilatada (CMD) o sarcoidosis. La principal característica histopatológica de la CAVD consiste en pérdida de cardiomiocitos y reemplazo por tejido fibroso y adiposo (15). Sin embargo, la infiltración fibrosa también ocurre en otras patologías como en la CMD o la miocarditis. Angelini et al. realizaron un

examen histológico morfométrico de 30 corazones con CAVD y 30 corazones con CMD, en el cual se documentó infiltración fibrosa en ambos grupos sin diferencia significativa, pero en el grupo de CAVD se observó menor porcentaje de cardiomiocitos residuales y mayor porcentaje de infiltración adiposa en comparación con la CMD (16). En otro estudio morfométrico de BEM de pacientes con diagnóstico clínico de CAVD o de miocarditis, tampoco se encontró una diferencia significativa en el porcentaje de infiltración fibrosa, pero sí en el porcentaje de atrofia miocárdica (17).

La infiltración adiposa por sí sola tampoco es un hallazgo específico de la CAVD. En personas con obesidad o ancianos puede documentarse infiltración de tejido adiposo en el miocardio, lo cual es una variante morfológica denominada *adipositas cordis* que no se considera patológica (18, 19). Aún más, dentro de los pacientes con CAVD hay una gran variabilidad del porcentaje de infiltración adiposa que varía entre 8 – 45% si la muestra se toma de la pared libre del VD, o puede no observarse del todo si se toma de la pared septal del VD (17). Debido a la baja especificidad de la infiltración fibrosa, y a la baja sensibilidad y alta variabilidad de la infiltración adiposa, recientemente se ha hecho énfasis en que el diagnóstico histopatológico de CAVD debe dar importancia a la cantidad porcentual de la infiltración fibroadiposa más que a la sola presencia de esta (19), y se ha sugerido que el porcentaje de atrofia miocárdica debe considerarse como el parámetro morfométrico más importante para el diagnóstico (20). Para esto, se creó un criterio diagnóstico histológico, el cual debe cumplir que en la muestra haya un porcentaje residual de tejido miocárdico de menos del 60%, con infiltración fibrosa, con o sin infiltración adiposa (8, 20).

Además de la atrofia miocárdica e infiltración fibroadiposa, se pueden observar cambios degenerativos de los cardiomiocitos tales como cardiomiocitos hipertróficos, con núcleos dismétricos y dismórficos, con un halo perinuclear y vacuolización citoplasmática. También se puede documentar un infiltrado inflamatorio y datos de miocarditis, pero estos hallazgos son poco comunes en la BEM debido a que se presentan en la región subepicárdica y ocurren en momentos específicos de la evolución natural relacionados a los periodos “calientes” de la fase eléctrica (20). Estudios preliminares indican que los cambios

iniciales en las proteínas de los discos intercalados se pueden detectar por medio de inmunohistoquímica, lo cual sugiere un papel a futuro de la BEM para el diagnóstico temprano de la CAVD (15).

A pesar de la gran utilidad diagnóstica de la BEM, esta presenta varios problemas con respecto al sitio de toma de la muestra. En general, el sitio más común de toma de la BEM transvenosa es la pared septal del VD, debido a que es una pared más gruesa y con menor riesgo teórico de perforación que la pared libre (17) (ver figura 2). Sin embargo, para el diagnóstico de CAVD, la BEM septal tiene muy baja sensibilidad, ya que los cambios histopatológicos en el septo son infrecuentes y se ubican principalmente en la pared libre del VD. En un estudio de Basso et al., se tomaron BEM de distintas regiones en 20 corazones con CAVD, de las cuales ninguna de las muestras tomadas del septo fueron diagnósticas (20). No obstante, aunque las muestras se tomen de la pared libre, existe una gran variabilidad en la sensibilidad y especificidad en los parámetros morfométricos según la región de donde se tomó la muestra, debido a que la CAVD se distribuye en parches a lo largo del VD (20). Para sobreponerse a estos inconvenientes, se ideó un protocolo de toma de BEM cuando se sospecha CAVD, el cual establece que se deben tomar muestras de la pared libre del VD en la región inferior, antero-apical y del tracto de salida del VD, los cuales son los sitios en los que más comúnmente se presentan los cambios histopatológicos (21, 22). Más recientemente se ha propuesto que la BEM se tome de las regiones en las cuales los estudios de imagen realizados previamente muestren defectos en la contractilidad, ya que existe una correlación positiva entre estas regiones y la atrofia miocárdica (23).

Aunque la pared libre del VD es más delgada que la pared septal, varios autores han demostrado que es seguro realizar la BEM en esta región. En un estudio de Paul et al. en el cual se tomaron 161 BEM de la pared libre del VD y 271 de la pared septal del VD, no se encontró diferencia significativa en las complicaciones mayores relacionadas con el procedimiento, definidas como muerte, taquiarritmia ventricular sostenida, bloqueo atrioventricular completo o tamponamiento cardiaco.

En el grupo de pacientes en los cuales la BEM se tomó de la pared libre, solo en 1 paciente (0,6%) ocurrió perforación miocárdica con tamponamiento

Tabla 1: Criterios diagnósticos mayores y menores de la CAVD

Criterios mayores	Criterios menores
Disfunción miocárdica global o regional, y alteraciones estructurales.	
<p>Ecocardiograma Aquinesia, disquinesia, o aneurisma regional del VD, y una de los siguientes parámetros medidos durante el final de la diástole:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TSVD PL \geq 32 mm • TSVD PC \geq 36 mm • Cambio fraccional de área \leq 33% 	<p>Ecocardiograma Aquinesia, disquinesia, o aneurisma regional del VD, y una de los siguientes parámetros medidos durante el final de la diástole:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TSVD PL: 29 a 32 mm • TSVD PC: 32 a 36 mm • Cambio fraccional de área: 33 a 40%
<p>Resonancia magnética Aquinesia, disquinesia, o contracción disincrónica del VD, y una de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relación VDVD/ASC \geq 110 mL/m² (hombres) o \geq 100 mL/m² (mujeres) • Fracción eyección del VD \leq 40% 	<p>Resonancia magnética Aquinesia, disquinesia, o contracción disincrónica del VD, y una de los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relación VDVD/ASC: 100 - 110 mL/m² (hombres) o 90 - 100 mL/m² (mujeres) • Fracción eyección del VD: 40 – 45%
Características del tejido de la pared libre del VD	
Miocitos residuales < 60% por análisis morfométrico (0 < 50% estimado), con reemplazo de tejido fibroso en , con o sin reemplazo de tejido graso, en \geq 1 muestra de biopsia endomiocárdica.	Miocitos residuales entre 60 - 75% por análisis morfométrico (o 50-65% estimado), con reemplazo de tejido fibroso en , con o sin reemplazo de tejido graso, en \geq 1 muestra de biopsia endomiocárdica.
Anormalidades en la repolarización	
Ondas T invertidas en derivadas precordiales derechas (V1, V2, V3) o más allá, en individuos > 14 años, en la ausencia de BRDHH completo.	<ul style="list-style-type: none"> • Ondas T invertidas en las derivadas V1 y V2 en individuos > 14 años, en ausencia de BRDHH completo. • Ondas T invertidas en las derivadas V1 – V4 en individuos > 14 años, en presencia de BRDHH completo
Anormalidades en la despolarización y conducción	
Ondas epsilon en las derivadas precordiales derechas (V1 – V3)	<ul style="list-style-type: none"> • Potenciales tardíos en un EKG de señal promediada, en la ausencia de QRS de duración \geq 110 ms, más uno de los siguientes parámetros: <ul style="list-style-type: none"> • QRS filtrado \geq 114 ms • Duración de los 40 uV terminales del QRS \geq 38 ms • Raíz cuadrada del voltaje de los 40 ms terminales del QRS \leq 20 uV • Duración de activación terminal \geq 55 ms
Arritmias	
TV no sostenida o sostenida, con morfología de BRIHH y eje superior	<ul style="list-style-type: none"> • TV no sostenida o sostenida, con morfología de BRIHH y eje interior, o con configuración de TSVD • > 500 CVP en 24 h (medido por Holter)
Historia familiar	
<ul style="list-style-type: none"> • Familiar de primer grado con CAVD que cumple los criterios diagnósticos • Familiar de primer grado con CAVD confirmado solo por biopsia 	<ul style="list-style-type: none"> • Familiar de primer grado con clínica de CAVD en quien no se han determinado los criterios diagnósticos • Familiar de primer grado con muerte súbita antes de los 35 años y sospecha de CAVD • Familiar de segundo grado con CAVD que cumple los criterios diagnósticos, o confirmado solo por biopsia
Análisis genético	
Identificación de una mutación patogénica de CAVD	

cardíaco (24). Por lo tanto, a pesar del riesgo teórico de perforación de la pared libre del VD, si la BEM se lleva a cabo con una técnica adecuada y por un médico experimentado, esta no supone un riesgo mayor que si se toma del septo, con la ventaja que aumenta la probabilidad diagnóstica (20).

No existe un único estudio que tenga suficiente sensibilidad y especificidad para confirmar el diagnóstico de CAVD, y la mejor estrategia consiste en combinar información de distintos estudios, por lo que en el 2010 se publicaron una serie de criterios diagnósticos (15). Estos se basan en la presencia de alteraciones cardíacas estructurales las cuales se pueden estudiar por medio de ecocardiograma o resonancia magnética, las características histológicas del miocardio y la presencia de alteraciones características en el EKG (Tabla 1). El diagnóstico definitivo se realiza con 2 criterios mayores, 1 mayor y 2 menores, o 4 menores. Se puede realizar un diagnóstico posible con 1 criterio mayor, o 2 menores (8).

De los criterios diagnósticos, el paciente de nuestro caso clínico cumple con 4 criterios mayores: criterio ecocardiográfico, histopatológico, anomalías en la repolarización y en la despolarización. Por lo tanto, es posible realizar un diagnóstico definitivo de CAVD.

Conclusiones

La CAVD se ha pasado a comprender como una cardiomiopatía adquirida causada inicialmente por alteraciones en el acople mecánico y eléctrico del miocardio, lo cual posteriormente condiciona a pérdida de cardiomiocitos y reemplazo por tejido fibroadiposo. Se debe sospechar en pacientes entre 20 – 40 años que se presentan con historia de síncope, taquicardia ventricular con morfología de BRIHH o muerte súbita, en el contexto de anomalías morfológicas y/o funcionales del ventrículo derecho. En el análisis histopatológico se debe hacer especial énfasis en los parámetros morfométricos de atrofia miocárdica e infiltración de tejido fibroso, más que en la sola presencia de infiltración fibroadiposa. Es importante confirmar o descartar el diagnóstico de CAVD, ya que este

conlleva implicaciones genéticas para los familiares e implicaciones pronósticas para el paciente debido al aumento en el riesgo de muerte súbita.

Referencias

1. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Editorial Elsevier. Novena edición, 2015.
2. Marcus F, Fontaine G, Guiraudon G, *et al.* Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation.* 1982; 65: 384-398.
3. Corrado D, Link M, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine.* 2017; 376(1): 61-72.
4. Ackerman M, Priori S, Willems S, *et al.* HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Europace.* 2011; 13: 1077-1109.
5. Kim C, Wong J, Wen J. Studying arrhythmogenic right ventricular dysplasia with patient-specific iPSCs. *Nature.* 2013; 494: 105-110.
6. Rizzo S, Lodder E, Verkerk A, *et al.* Intercalated disc abnormalities, reduced Na current density, and conduction slowing in desmoglein-2 mutant mice prior to cardiomyopathic changes. *Cardiovasc Res.* 2012; 95: 409-418
7. Bauce B, Frigo G, Marcus F, *et al.* Comparison of clinical features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in men versus women. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 1252-1257.
8. Haugaa K, Haland T, Leren I, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis. *Europace.* 2016; 18(7): 965-972.
9. Basso C, Corrado D, Bauce B, *et al.* Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5: 1233-1246.

10. Steriotis A, Bauce B, Daliento L, *et al.* Electrocardiographic pattern in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2009; 103: 1302-1308.
11. Peters S, Trummel M, Koehler B. Special features of right bundle branch block in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Int J Cardiol.* 2012; 157: 102-103.
12. Petrov DB. An epsilon wave on electrocardiogram. *BMJ.* 2018; 361:1-2.
13. Zhang L, Liu L, Kowey P, *et al.* The Electrocardiographic Manifestations of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *Current Cardiology Reviews.* 2014; 10: 237-245.
14. Pérez AR, Schapachnik E, Dubner S, Ferreira C. Ritmo idioventricular acelerado. Cronología de su historia. *Revista argentina de cardiología.* 2010; 78: 65-68.
15. Basso C, Corrado D, Marcus F, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet.* 2009; 373(11): 1289-1300.
16. Angelini A, Basso C, Nava A, Thiene G. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1996; 132: 203-206.
17. Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, Frustaci A. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *JACC.* 2004; 43(12): 2305-2313.
18. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? *Cardiovascular Pathology.* 2005; 14: 37-41.
19. Marcus F, Basso C, Gear K, Sorrell V. Pitfalls in the Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Am J Cardiol.* 2010; 105(7): 1036-1039.
20. Basso C, Ronco F, Marcus F, *et al.* Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *European Heart Journal.* 2008; 29: 2760-2771.
21. Marcus F, Towbin JA, Zareba W, Moss A, Calkins H, Brown M, Gear K. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a multidisciplinary study: design and protocol. *Circulation.* 2003; 107: 2975-2978
22. Salem H, Mesrati M, Hadhri R, *et al.* Dysplasie arythmogène du ventricule droit et mort subite: étude autopsique et histologique. *Annales de cardiologie et d'angéiologie.* 2015; 64(4) : 249-254.
23. Elliott P, Anastasakis A, Asimaki A, *et al.* Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *European Journal of Heart Failure.* 2019; 2019: 1-10.
24. Paul M, Stypmann J, Gerss J, *et al.* Safety of endomyocardial biopsy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular interventions.* 2011; 4(10): 1142-1148.