



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**HÉLIO FILIPE DA SILVA MARTINS**

***DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DO VENTRÍCULO DIREITO:  
NOVOS AVANÇOS NA GENÉTICA E EXAMES  
COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
DR. RUI ANDRÉ QUADROS BEBIANO DA PROVIDÊNCIA E COSTA**

**MARÇO 2013**

*Aos que gostam de mim e acreditam...*  
*Aos que estiveram e estarão lá sempre...*

## ***Agradecimentos:***

Ao meu orientador, Dr. Rui André Quadros Bebiano da Providência e Costa pela disponibilidade e prontidão e pela capacidade inesgotável de trabalho. Por tornar este processo tão interessante e motivador.

À Olga Morais, por me acompanhar em todo este processo e estar sempre ao meu lado, apoiando e incentivando, vendo sempre o melhor que há em mim. *Kiki*, muito obrigado.

Aos meus pais pelo interesse contínuo, pelo orgulho e exemplo que representam para mim. Pelos valores que me inculcaram e são exemplo. Este trabalho é dedicado a todo o esforço que fazem por mim.

À D. Berta e ao Sr. António pelo acolhimento e apoio.

A todos os que me ajudaram ao longo deste percurso – **Muito Obrigado.**

# 1. Sumário

1. Sumário .....	3
2. Resumo .....	4
3. Abstract .....	5
4. Introdução .....	6
5. Métodos.....	8
6. Resultados .....	8
7. Estudo Genético na C/DAVD .....	9
a. Introdução histórica   Enquadramento.....	9
b. Conhecimento genético associado ao desmossoma cardíaco.....	13
c. Testes genéticos e avaliação clínica .....	17
8. Exames Complementares de Diagnóstico.....	19
a. Eletrocardiograma .....	19
b. Angiografia.....	20
c. Ecocardiografia .....	21
d. Tomografia Computorizada (TC).....	21
e. Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) .....	21
9. Discussão .....	23
10. Conclusão .....	25
11. Referências Bibliográficas .....	26

## 2. Resumo

A cardiomiopatia/displasia arritmogénica do ventrículo direito é uma miocardiopatia hereditária que pode resultar em arritmias, falência e morte súbita cardíaca.

Foram publicadas, no início da nova década, novas recomendações para o diagnóstico desta doença. Porém, dado que estas apresentam ainda algumas limitações e o conhecimento na área tem avançado progressivamente, decidimos avaliar quais os contributos recentes que poderão ajudar o aperfeiçoamento das mesmas.

Foi feita uma pesquisa eletrónica na MEDLINE (via PubMed) usando as palavras-chave: “displasia arritmogénica ventrículo direito” e “arrhythmogenic right ventricular dysplasia” entre Janeiro de 2009 e Maio de 2012 tendo sido obtidas 254 resultados. Após a avaliação dos sumários foram selecionados 27 artigos para a realização da revisão sistemática.

De uma análise dos artigos selecionados depreende-se que os testes genéticos são importantes ferramentas diagnósticas, porém os exames auxiliares de diagnóstico de imagem e a monitorização eletrocardiográfica continuam a desempenhar um papel chave no estudo e abordagem diagnóstica destes doentes.

**Palavras-Chave:** Cardiomiopatia/displasia arritmogénica do ventrículo direito | morte súbita cardíaca | desmossoma | genética | anomalia de Uhl | taquicardia ventricular

### 3. Abstract

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy is a heritable cardiomyopathy that can result in arrhythmia, heart failure and sudden cardiac death.

In the beginning of this decade new recommendations for the diagnosis of this pathology have been published. However, as these recommendations still present some limitations and there is a constantly growing knowledge-base, we decided to evaluate recent contributes that can help in their improvement.

An electronic search was performed in the MEDLINE (via PubMed) using the keywords “displasia arritmogénica ventrículo direito” and “arrhythmogenic right ventricular dysplasia” between January 2009 and May 2012 obtaining 254 result. After evaluating the abstracts we selected 27 articles for this systematic review.

From the analysis of the selected articles we inferred that genetic testing represents is an important diagnostic tool. However, imaging exams and electrocardiographic monitoring still have an important role and are the mainstay in the diagnostic approach and assessment of these patients.

**Keywords:** Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy | sudden cardiac death | desmosome | genetics | Uhl’s anomaly | ventricular tachycardia

## 4. Introdução

A cardiomiopatia/displasia arritmogénica do ventrículo direito (C/DAVD) é uma doença predominantemente determinada geneticamente e hereditária, sendo caracterizada pela substituição de cardiomiócitos por tecido adiposo e fibroso, o que leva a falência ventricular direita, arritmias e morte súbita cardíaca.[1]

Foi descrita inicialmente em 1982 por Marcus *et al.* quando estudaram 24 casos de arritmia ventricular e falência ventricular direita [2]. Nessa altura, era considerada como um erro no desenvolvimento da parede ventricular direita e descrita como “displasia ventricular direita”[3]. A evidência viria a provar que a C/DAVD não é uma anomalia presente à nascença mas uma doença progressiva o que levou a ser definida como “cardiomiopatia ventricular direita” em 1994 [4]. Em 1995 foi categorizada como doença do miocárdio associada a disfunção cardíaca conjuntamente com a miocardiopatia hipertrófica, restritiva e dilatada pela *World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology* [5].

A C/DAVD afeta entre 1/2000 e 1/5000 indivíduos [6], está mais frequentemente presente no sexo masculino (ratio 3♂:1♀) e é uma das principais causas de morte súbita cardíaca em indivíduos com <35 anos, sendo responsável por até 10% das mortes por doença cardíaca não diagnosticada no grupo com idade <65anos[7].

As manifestações mais frequentes são palpitações, taquicardia ventricular não sustentada e síncope mas muitos indivíduos são assintomáticos no início da doença.[8]

O diagnóstico clínico de C/DAVD não pode ser feito usando apenas um único teste. As recomendações internacionais para diagnóstico de C/DAVD, originais de 2004 foram revistas em 2010 aumentando a sua sensibilidade diagnóstica (Tabela 1). A combinação de dois

**Tabela 1: Recomendações internacionais de 2010 para diagnóstico de C/DAVD [9]**

I – Disfunção global ou regional e alterações estruturais*		III – Anomalias de Repolarização		V – Arritmias	
Major	Minor	Major	Minor	Major	Minor
<p><b>Ecografia 2D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acinesia regional do VD, discinesia ou aneurisma</li> <li>mais um dos seguintes (final da diástole)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>VPEEL TSVD <math>\geq 32</math>mm (corrigido para tamanho corporal [VPEEL/SC] <math>\geq 19</math>mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>VPEEC TSVD <math>\geq 36</math>mm (corrigido para tamanho corporal [VPEEC/SC] <math>\geq 21</math>mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>Ou alteração da área fracional <math>\leq 33\%</math></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Ecografia 2D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acinesia regional do VD ou discinesia</li> <li>mais um dos seguintes (final da diástole)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>VPEEL TSVD <math>\geq 29</math> e <math>&lt; 32</math>mm (corrigido para tamanho corporal [VPEEL/SC] <math>\geq 16</math> e <math>&lt; 19</math>mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>VPEEC TSVD <math>\geq 32</math> e <math>&lt; 36</math>mm (corrigido para tamanho corporal [VPEEC/SC] <math>\geq 18</math> e <math>&lt; 21</math>mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>Ou alteração da área fracional <math>&gt; 33\%</math> e <math>\leq 40\%</math></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inversão das ondas T nas derivações precordiais (V1, V2e V3) ou nas derivações seguintes em indivíduos com <math>&gt; 14</math> anos (na ausência de bloqueio completo de ramo direito QRS <math>\geq 120</math> ms)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inversão das ondas T nas derivações V1 e V2 em indivíduos com mais de 14 anos de idade (na ausência de bloqueio completo do ramo direito) ou em V4, V5, ou V6</li> <li>Inversão das ondas T nas derivações V1, V2e V3 e V4 em indivíduos com mais de 14 anos na presença de bloqueio completo de ramo direito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Taquicardia ventricular não-sustentada ou sustentada com morfologia do ramo esquerdo com eixo superior (QRS negativo ou indeterminado nas derivações II, III e aVF e positivo na derivação aVL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Configuração de taquicardia do trato de saída do VD sustentada ou não sustentada, morfologia de bloqueio de ramo esquerdo com eixo inferior (QRS positivo nas derivações II, III e aVF e negativa na derivação aVL) ou de eixo desconhecido</li> <li><math>&gt; 500</math> extrassístoles ventriculares em 24 horas (Holter)</li> </ul>
<b>VI – História familiar</b>					
				Major	Minor
<p><b>RM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acinesia ou discinesia regional do VD ou contração do VD dessincronizada</li> <li>mais um dos seguintes:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Rácio do volume no fim da diástole do VD para a SC <math>\geq 110</math>ml/m<sup>2</sup> (♂) ou <math>\geq 100</math>ml/m<sup>2</sup> (♀)</li> <li>ou fração de ejeção VD <math>\leq 40\%</math></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>RM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acinesia ou discinesia regional VD ou contração VD dessincronizada</li> <li>mais um dos seguintes:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Rácio do volume no fim da diástole do VD para a SC <math>\geq 100</math> e <math>&lt; 110</math> ml/m<sup>2</sup> (♂) ou <math>\geq 90</math> e <math>&lt; 100</math> ml/m<sup>2</sup> (♀)</li> <li>ou fração de ejeção VD <math>&gt; 40\%</math> até <math>45\%</math></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>IV – Anomalias de condução/despolarização</b></p>		Major	Minor
				Major	Minor
<p><b>Angiografia do VD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acinesia regional do VD, discinesia ou aneurisma</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Onda épsilon (sinais de baixa amplitude reproduzíveis entre o final do complexo QRS até ao início da onda T) nas derivações precordiais direitas (V1 até V3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potenciais atrasados na ECGAR em <math>\geq 1</math> de 3 parâmetros na ausência de QRS com duração <math>&gt; 110</math>ms num ECG padrão</li> <li>Duração do QRS filtrado (QRSf) <math>\geq 114</math> ms</li> <li>Duração do QRS terminal <math>&lt; 40\mu V</math> (duração do sinal de baixa amplitude) <math>\geq 38</math> ms</li> <li>Raiz quadrada média da voltagem nos últimos 40 ms <math>\leq 20\mu V</math></li> <li>Duração da ativação terminal do QRS <math>\geq 55</math>ms medidos desde o ponto mais baixo da onda S até ao fim do QRS, incluindo R' em V1, V2 ou V3 na ausência de bloqueio completo do ramo direito.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>C/DAVD confirmada em parentes de primeiro grau que preenchem os <i>Task Force Criteria</i></li> <li>C/DAVD confirmada patologicamente na autópsia ou cirurgia num familiar de primeiro grau</li> <li>Identificação de uma mutação patogénica<sup>¥</sup> categorizada como associada ou provavelmente associada com a C/DAVD em doentes sob investigação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de C/DAVD em parentes de primeiro grau, nos quais não é possível ou não é prático determinar se os membros da família preenchem os critérios de diagnóstico</li> <li>Morte súbita prematura (<math>&lt; 35</math> anos) devido à suspeita da presença de C/DAVD em familiares de primeiro grau</li> <li>C/DAVD confirmada patologicamente ou pelos critérios atuais do <i>Task Force</i> em familiares de segundo grau</li> </ul>
<b>II – Caracterização tecidual da parede</b>					
				Major	Minor
				Major	Minor
<ul style="list-style-type: none"> <li>Miócitos residuais <math>&lt; 60\%</math> pela análise morfométrica (ou <math>&lt; 50\%</math> se estimado), com substituição fibrosa da parede livre do miocárdio em <math>\geq 1</math> amostra, com ou sem substituição adiposa do tecido na biópsia endomiocárdica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Miócitos residuais desde <math>60\%</math> até <math>75\%</math> pela análise morfométrica (ou <math>50\%</math> até <math>65\%</math> se estimada), com substituição fibrosa da parede livre do miocárdio em <math>\geq 1</math> amostra, com ou sem substituição adiposa do tecido na biópsia endomiocárdica.</li> </ul>				

VPEEL: vista paraesternal de eixo longo; TSVD: trato da saída ventricular direita; ISC: superfície corporal; VPEEC, vista paraesternal de eixo curto;

\* Hipocinesia não está incluída neste ou em outras definições de anomalias da parede nestes critérios de diagnóstico propostos

¥ Uma mutação patogénica é uma alteração do DNA associada com C/DAVD que altera ou se espera que vá alterar a proteína codificada, não é observada ou é raramente observada numa população de controlo sem C/DAVD e/ou altera ou prevê-se que altere a estrutura ou função da proteína ou demonstrou uma ligação ao fenótipo da doença

Terminologia Diagnóstica: **Diagnóstico definitivo:** 2 major ou 1 major e 2 critérios minor ou 4 minor de categorias diferentes; **boderline:** 1 major e 1 minor ou 3 critérios minor de categorias diferentes; **possível:** 1 major ou 2 critérios minor de categorias diferentes

critérios *major*, um *major* e dois *minor* ou quatro critérios *minor* continuam a ser necessários para fazer o diagnóstico. [9]

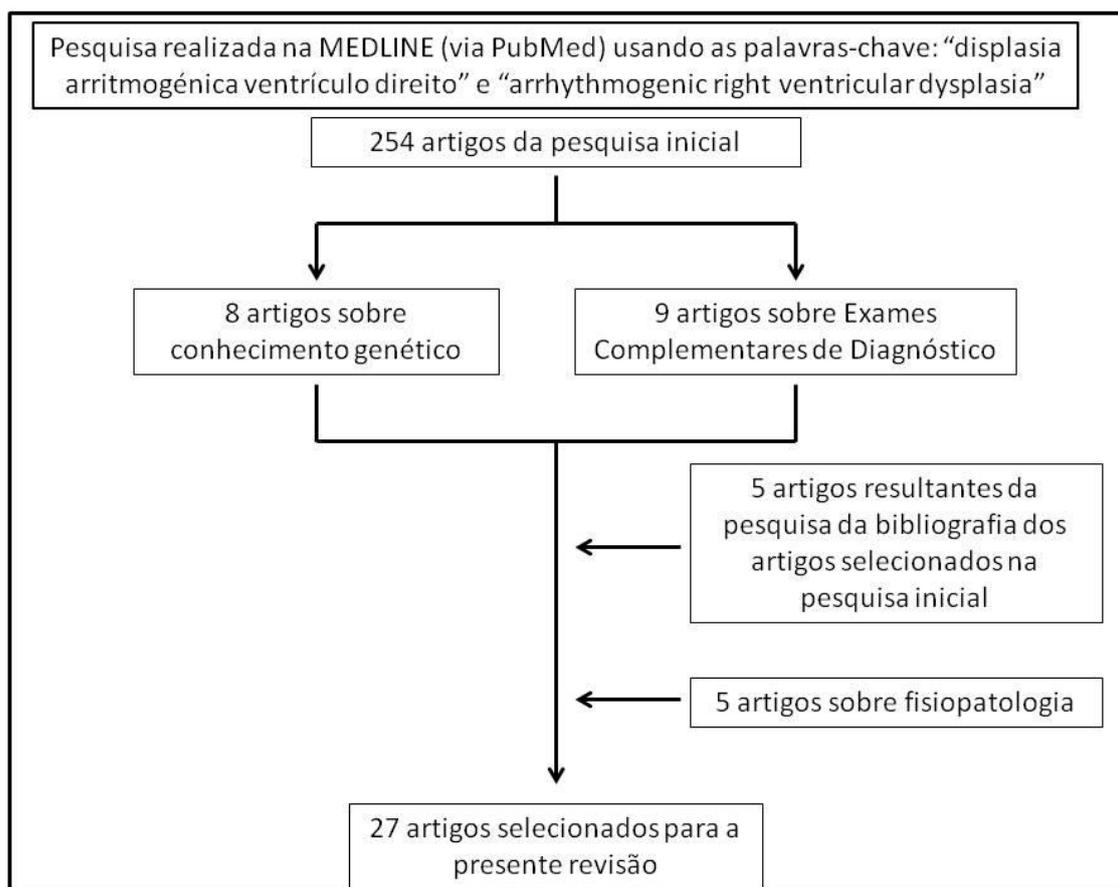
O melhor conhecimento genético da C/DAVD e o aumento na experiência e disponibilidade de exames complementares de diagnóstico levou a um aumento marcado das publicações na área nos últimos anos. Este trabalho pretende fazer uma revisão sistemática do tema, com especial ênfase dos novos avanços no campo da genética e meios complementares de diagnóstico a nível da C/DAVD, que nos permitam distinguir a C/DAVD de outras patologias com atingimento cardíaco e que, por vezes, mimetizam algumas das suas manifestações.

## **5. Métodos**

Foi feita uma pesquisa eletrónica na MEDLINE (via PubMed) usando as palavras-chave: “displasia arritmogénica ventrículo direito” e “arrhythmogenic right ventricular dysplasia” entre Janeiro de 2009 e Maio de 2012. Face à publicação das últimas recomendações em 2010 [8], optámos por incidir principalmente na literatura científica contemporânea e publicada desde então.

## **6. Resultados**

Obtiveram-se 254 artigos desta pesquisa inicial. Após a análise de cada sumário, encontramos 8 artigos relevantes sobre conhecimento genético e 9 sobre exames complementares de diagnóstico. Cinco artigos anteriores a 2009 sobre conhecimento genético foram acrescentados por pesquisa da bibliografia dos artigos selecionados na pesquisa inicial. Para enquadramento da doença foram consultados 5 artigos sobre fisiopatologia encontrados entre a pesquisa inicial. (Figura 1)



**Figura 1.** Processo de seleção de artigo (s)

## 7. Estudo Genético na C/DAVD

### a. Introdução histórica | Enquadramento

O padrão hereditário familiar autossómico dominante da C/DAVD foi identificado, pela primeira vez, em 1988 num estudo de oito famílias italianas.[10] O primeiro locus da C/DAVD foi identificado no 14q23-q24 em 1994 depois da avaliação de uma numerosa família veneziana.[11] Foi algum tempo depois, em 1998, que estudos de indivíduos da ilha Grega de Naxos levaram à identificação do primeiro gene causador de uma síndrome associada a C/DAVD – Síndrome de Naxos. A síndrome de Naxos é caracterizada por queratoderma palmoplantar não-epidermolítica, cabelo lanoso e miocardiopatia atingindo as cavidades direitas. Foi inicialmente ligada ao locus 17q21 por um grupo de

dermatologistas.[12] Em 2000, a primeira mutação génica causadora de C/DAVD foi identificada no gene da placoglobina – *JUP* – (ou “Junction Plakoglobin”, como também é frequentemente designada) numa forma autossómica recessiva completamente penetrante da C/DAVD. A Placoglobina é uma constituinte importante dos desmossomas, o que fez despoletar um aumento da procura de mutações causadoras de C/DAVD a nível dos genes dos desmossomas.

Assim que a busca pelos genes associados a C/DAVD se direccionou para os desmossomas, foram descobertas várias mutações em famílias portadoras de C/DAVD no gene da Placofilina-2 (*PKP2*) que interage diretamente com a *JUP* e o gene da desmoplaquina (DSP).[13] Atualmente, o *PKP2* é considerado o gene mais comumente mutado na C/DAVD com uma prevalência estimada nos doentes com C/DAVD de cerca de 70%. [14] O *PKP2* é quase sempre autossómico dominante, sendo raros os casos de hereditariedade autossómica recessiva. [15]

Mutações recorrentes sugerem a existência de regiões mutagénicas – “Hot Spots” – no gene *PKP2*. A sua existência tem sido apoiada pela presença de um pseudo gene do *PKP2* (*PKP2P1*) que pode induzir a conversão génica.[16]

Atualmente, outros genes do desmossoma foram associados, incluindo o gene da caderina desmossómica – desmogleina-2 (*DSG2*) e desmocolina-2. A frequência de mutações nestes dois genes parece ser menor que no *PKP2*, com uma prevalência de cerca de 10% e 1% respetivamente.[17]

### **Genes Não Associados ao Desmossoma**

A C/DAVD também foi associada a vários genes não associados aos desmossoma. O recetor da Rianodina (*RYR2*) (Tabela 2), classicamente associado a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), foi encontrado em indivíduos com C/DAVD. O *RYR2*

está envolvido na libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático do miocárdio. Quando mutado na C/DAVD o fenótipo é caracterizado por uma doença estrutural do ventrículo direito menos evidente (“concealed form”) mas com referências de substituição fibroadiposa nos exames histopatológicos. Conseqüentemente, mutações no *RYR2* envolvidas na C/DAVD foram classificadas como fenocópias e não como uma verdadeira doença. [18, 19]

Uma forma altamente penetrante da C/DAVD está associada com mutações na proteína transmembranar 43 (*TMEM43*) (Tabela 2). O gene *TMEM43* pode ser parte de uma via adipogénica em que a desregulação pode explicar a progressiva substituição fibroadiposa do miocárdio.[20]

Há uma referência ao Fator de Crescimento Transformante beta Pluripotente (*TGFβ3*) (Tabela 2) estar implicado na C/DAVD. Pensa-se que as mutações resultem numa sobre-expressão do gene *TGFβ3* induzindo a fibrose miocárdica. No entanto, ainda há pouco conhecimento sobre esta relação.[21]

Existem referências recentes que implicam outras mutações causadoras de C/DAVD no gene da desmina (*DES*) e da Titina (*TTN*), usualmente associados a cardiomiopatias dilatadas.[22]

A utilidade dos testes genéticos na avaliação clínica na C/DAVD está longe de ser perfeita, visto que uma mutação causadora de doença será apenas identificada em cerca de 50% dos indivíduos que se enquadrem nos critérios atuais de doença. A descoberta de novos genes tem sido limitada pela reduzida penetrância e a variabilidade da expressão génica associada a C/DAVD. Estudos mostram que, dos que possuem a mutação no desossoma, apenas aproximadamente 30-50% irão cumprir os critérios de diagnóstico.[17]

A hipótese de existirem genes modificadores está a ser proposta tendo em conta a variabilidade entre indivíduos, mesmo dentro da mesma família. Para além disto, muitos

fatores ambientais condicionam a expressão da doença, incluindo a idade, sexo, atividade física vigorosa, fármacos, hormonas, infeção/inflamação e o *stress* psicológico.[23]

Algumas correlações genótipos/fenótipos foram propostas, no entanto ainda é necessário maior evidência que suporte estas hipóteses.

Outro fator de confusão presente nos estudos genéticos e estudos genótipo/fenótipo é o facto de os indivíduos serem frequentemente heterozigóticos num gene ou apresentarem mutações digénicas, em mais de um gene do desmossoma. Aconselhar as famílias com testes negativos é sempre difícil já que existem estudos que mostram que até 11% dos doentes com C/DAVD apresentavam mais de uma mutação génica e variantes comuns das sequências podem funcionar como modificadores da C/DAVD e até 16% dos controlo saudáveis apresentavam estas variantes.[24]

### **C/DAVD e Anomalia de Uhl**

Em 1952 Uhl publicou os achados de uma autópsia de um lactente de 8 meses em que a parede do ventrículo direito era descrita com a espessura de uma folha de papel e quase desprovida de fibras musculares.[25] No mesmo ano foi descrito um caso semelhante num adulto, sugerindo que a doença não era causada por uma deficiência da embriogénese.[26]

Desde que foi descrita a C/DAVD, e se começou a usar esta definição, tornou-se necessário diferenciar estas duas condições e se eram entidades diferentes ou variantes da mesma doença.

Gras *et al* mostraram que a supressão da via de sinalização da Wnt/ $\beta$ -catenina em mutações dos desmossomas cardíacos levava a adipogénese, fibrogénese e apoptose como se verifica na C/DAVD enquanto na anomalia de Uhl, tanto a via apoptótica como a falha na prevenção da apoptose levam à destruição maciça da parede ventricular direita.[27] Mallat *et al* mostraram

que a apoptose pode ser o processo primário a preceder a substituição fibroadiposa na C/DAVD enquanto na anomalia de Uhl apenas o processo de apoptose é descrito.[28]

A diferença na expressão clínica e nos mecanismos patogênicos destas duas condições sugerem que a anomalia de Uhl e a C/DAVD serão entidades separadas. Até o momento nenhum gene “culprit” foi associado com evidência à anomalia de Uhl.

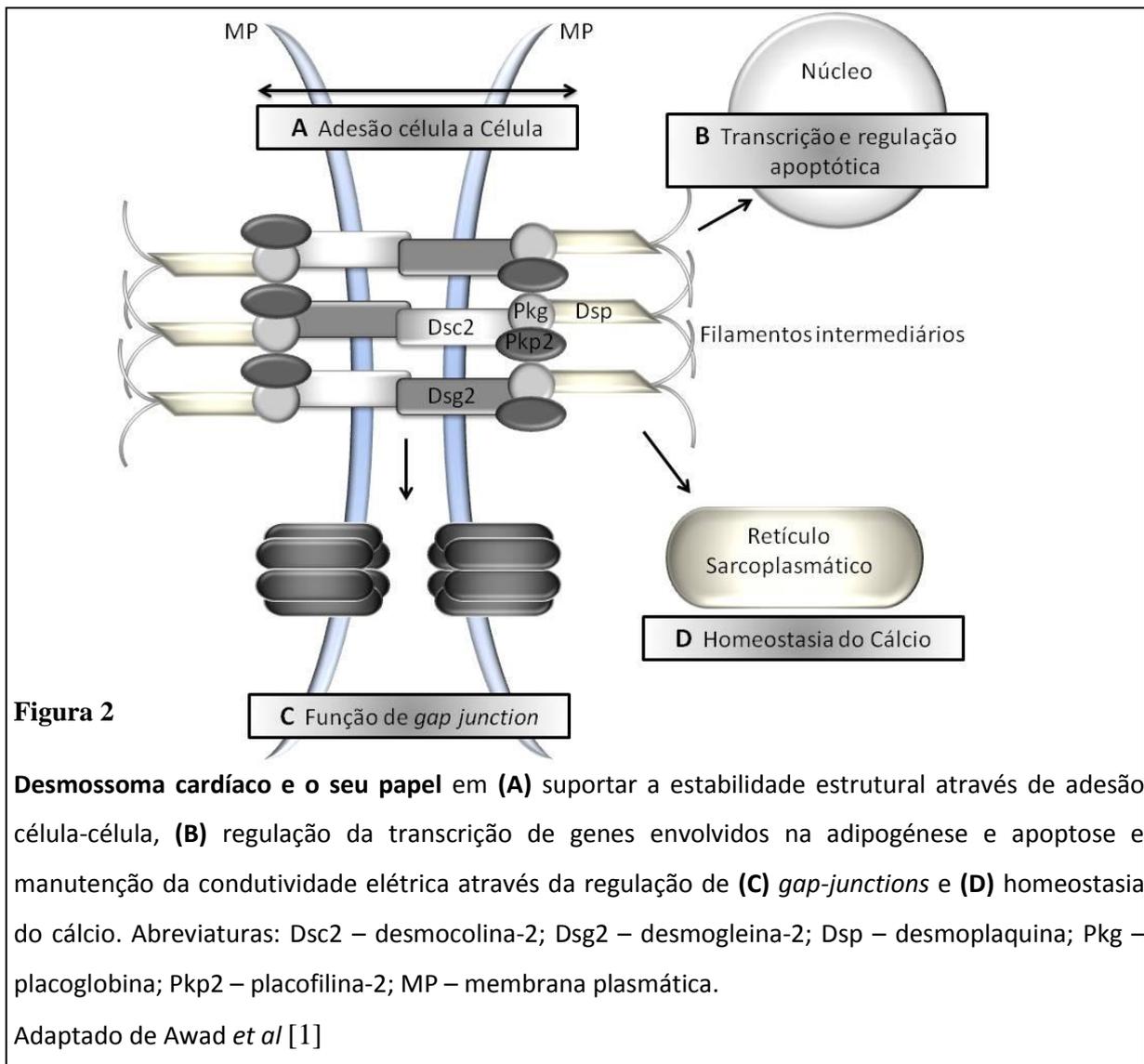
## **b. Conhecimento genético associado ao desmossoma cardíaco**

### **1. PLACOGLOBINA**

A *JUP* também conhecida por  $\gamma$ -catenina é parte da família de proteínas *armadillo* e foi o primeiro componente do desmossoma (Figura 2) a ser associado com C/DAVD.[16] As proteínas *armadillo* partilham um domínio central que é composto por uma série de 45 aminoácidos repetitivos. Uma única proteína exerce várias funções através da interação do seu domínio *armadillo* com diversas proteínas. Estas proteínas combinam o papel estrutural (contato célula-célula e associadas ao citoesqueleto) com funções sinalizadoras.[29]

O estudo na ilha grega de Naxos levou à identificação do primeiro gene associado à C/DAVD. O mapeamento inicial identificou o locus 17q21 (Tabela 2) e a sequência genética desta região revelou uma deleção homozigótica de 2pb (c.2157-2158delGT) no gene junctional da placoglobina – *JUP*– que estava presente em apenas indivíduos afetados.[30]

Doentes homozigóticos para esta mutação têm uma penetrância completa pela adolescência.[31]



Numa investigação animal, a disrupção homozigótica do gene da placoglobina (*JUP*<sup>-/-</sup>) resultou em morte embrionária causada por defeitos cardíacos severos a começar no décimo dia embrionário. Os ratos demonstravam rutura ventricular, contratilidade debilitada e ausência de desmossomas nos discos intercalares do miocárdio.[32]

Ratos com a mutação heterozigótica (*JUP*<sup>+/-</sup>), eram indistinguíveis dos ratos saudáveis à nascença mas mostraram dilatação e disfunção do ventrículo direito pelos seis meses de idade. Este fenótipo era exacerbado pelo exercício, reforçando a ideia que o exercício pode acelerar a progressão da doença.[33]

## 2. DESMOPLAQUINA

A DSP, da família das plaquinas, é expressa em todos os desmossomas (Figura 2). É uma proteína citoplasmática sem domínio transmembranar e tem a função intracelular de ligação entre os desmossomas e os filamentos intermediários.[34]

O mapeamento dos genes dos desmossomas levou à identificação de uma mutação (c.7901delG) no gene da DSP em três famílias equatorianas com síndrome de Carvajal.[35]

**Tabela 2.** Mutações na C/DAVD (adaptado de OMIM™ Online Mendelian inheritance in man)

Tipo C/DAVD	Cromossoma /locus	Código do Gene	Modo de Transmissão
C/DAVD 1	14q23-q24	TGFβ3	Autossômico dominante
C/DAVD 2	1q42-q43	RYR2	Autossômico dominante
C/DAVD 3	14q12-q22		Autossômico dominante
C/DAVD 4	2q32		Autossômico dominante
C/DAVD 5	3p23	TMEM43	Autossômico dominante
C/DAVD 6	10p12-p14		Autossômico dominante
C/DAVD 7	10p22		Autossômico dominante
C/DAVD 8	6p24	Desmoplaquina ( <i>DSP</i> )	Autossômico dominante
C/DAVD 9	12p11	Placofilina-2 ( <i>PKP2</i> )	Autossômico dominante
C/DAVD 10	18q12	Desmogleína-2 ( <i>DSG2</i> )	Autossômico dominante
C/DAVD 11	18q12.1	Desmocolina-2 ( <i>DSC2</i> )	Autossômico dominante
C/DAVD 12	17q21	Placoglobina ( <i>JUP</i> )	Autossômico dominante
Doença de <i>Naxos</i>	17q21	Placoglobina ( <i>JUP</i> )	Autossômico recessivo

Ratos *knockout* (*DSP*<sup>-/-</sup>) morrem precocemente no sexto dia embrionário. Deleções cardíacas específicas do gene *DSP* levam a fenótipos semelhantes à C/DAVD humana. Este estudo mostrou que na forma heterozigótica (*DSP*<sup>+/-</sup>) os ratos eram normais à nascença mas desenvolviam um fenótipo aos seis meses que incluía reposição fibroadiposa do miocárdio dos ventrículos esquerdo e direito, paredes ventriculares finas, fração de ejeção ventricular diminuída, arritmias ventriculares e morte prematura em 20%. [27]

## 3. PLACOFILINA-2

A PKP2 é, também, da família das proteínas *armadillo*, expressa-se a nível cardíaco e interage diretamente com a placoglobina e desmoplaquina.[34]

As mutações no *PKP2* (Tabela 2) em doentes com C/DAVD são comuns, com prevalências entre 11 e 43%. Um estudo Norte-americano mostrou que, em comparação com indivíduos sem a mutação no gene *PKP2*, os que possuíam a mutação desenvolviam sintomas e arritmias numa idade mais precoce, embora não houvesse diferença significativa nas taxas de terapias com choque através do cardioversor-desfibrilhador implantado. [36]

Numa investigação realizada na população holandesa, foram descritas mutações do PKP2 em 70% dos doentes com formas familiares de CVAD. Por outro lado, nos doentes que não possuíam outros familiares atingidos, não foram detetadas mutações a este nível. A única correlação entre o genótipo e o fenótipo que foi descrita foi a mais elevada prevalência de ondas T negativas em V2 e V3 nos portadores da mutação PKP2 [37].

Dalal *et al* descobriram que entre os indivíduos portadores da mutação no gene *PKP2*, 49% cumpriam critérios de diagnóstico das *guidelines* para C/DAVD. Dos que não cumpriam os critérios, 50% cumpriam, pelo menos, um critério para além de história familiar. Este estudo também mostrou que a penetrância do *PKP2* é maior no sexo masculino e aumenta com o avançar da idade, sendo que nos indivíduos do sexo masculino está mais relacionada com anomalias estruturais e/ou de condução.[38]

A presença de mutações relacionadas com o PKP2 entre diferentes famílias, pode dever-se a um pseudogene (PKP2P1) localizado no cromossoma 12p13, que parece induzir a conversão do PKP2. O PKP2P1 contém uma deleção de 4pb (c.145-148CAGA) descrita em vários estudos. [13, 37]

#### 4. DESMOGLEÍNA-2

As desmogleínas são caderinas (moléculas de adesão celular dependentes de cálcio, com importantes funções na formação e manutenção da arquitetura tecidual normal) e em conjunto com as desmocolinas são componentes transmembranares essenciais do desmossoma (Figura 2). Existem quatro proteínas da família da desmogleínas, cada uma com um gene individual no cromossoma 18p. A desmogleínas-2, codificada pelo gene *DSG2*, é altamente expressa no tecido cardíaco. O sequenciamento genético levou ao reconhecimento do *DSG2* como um gene associado à C/DAVD.[39]

A maioria das mutações do *DSG2* identificadas são mutações *missense* extracelulares. A prevalência das mutações do *DSG2* varia entre 7-26%. Esta prevalência pode variar dado que muitos estudos excluem indivíduos com mutações conhecidas nos genes *PKP2* ou *DSP* e outros estudos incluem indivíduos também com miocardiopatia esquerda ou biventricular.[14, 39]

Indivíduos com mutações heterozigóticas do *DSG2* parecem ter C/DAVD isolada sem anomalias na pele ou cabelo. Pelo contrário, a perda total da desmogleínas-2 é letal em estudos com ratinhos. [39]

## 5. DESMOCOLINA-2

A desmocolina-2 é uma caderina transmembranar encontrada no desmossoma e semelhante à desmogleína-2 na função de junção célula-célula. É o componente do desmossoma mais recentemente associado a C/DAVD.[40] Mutações do gene da desmocolina-2 parecem ser pouco frequentes e apenas cinco mutações foram descritas até o momento.[16]

### **c. Testes genéticos e avaliação clínica**

O estudo genético dos genes do desmossoma relacionados com a C/DAVD, atualmente, identifica a mutação responsável em cerca de 50% dos indivíduos com C/DAVD.

O reconhecimento de cada vez mais genes associados a C/DAVD, a melhoria das técnicas para identificar grandes deleções ou rearranjos genéticos e o preço cada vez mais acessível do sequenciamento serão fatores no futuro que permitam um melhor diagnóstico da doença.

Doentes e médicos devem procurar aconselhamento genético por diversas razões. A razão mais comum é a identificação de indivíduos com parentes portadores de C/DAVD diagnosticada que estão em maior risco de morte súbita cardíaca ou de desenvolver a doença. Nestes casos, o portador conhecido da doença deve ser testado primeiro e, se uma mutação for encontrada, familiares em risco devem também fazer o teste genético. O teste genético simplesmente por questões de curiosidade ou para confirmar o diagnóstico não deve ser efetuado visto que os métodos de imagem têm maior utilidade diagnóstica no presente.

Os testes genéticos estão disponíveis em vários laboratórios portugueses mas os médicos e doentes devem ter consciência dos possíveis resultados, incluindo a possibilidade de encontrar uma sequência com significado incerto ou desconhecido em um o mais dos genes conhecidos ligados a C/DAVD. Qualquer resultado destes testes deve ser avaliado por um geneticista experiente, visto que pequenas diferenças nas alterações genéticas podem predizer *outcomes* clínicos completamente dispares.

As mutações no gene *PKP2* não são tipicamente encontradas em indivíduos com manifestações subclínicas de C/DAVD, mas são muito frequentes naqueles que satisfazem os atuais critérios de doença.[36] Por conseguinte, o uso de testes genéticos em indivíduos que não preencham os critérios de doença, resultará num diagnóstico pouco claro.

A penetrância da C/DAVD é baixa e existe uma grande diferença na expressão de doença, por isso, a identificação duma predisposição genética deve ser vista apenas como um fator a contribuir para o diagnóstico e não uma prova em si.[38]

Aconselhar as famílias com testes negativos é sempre difícil já que existem doentes com C/DAVD que apresentam mais de uma mutação génica [24], não sendo o resultado genético negativo uma prova definitiva de ausência de doença.

## **8. Exames Complementares de Diagnóstico**

### **a. Eletrocardiograma**

A maior parte dos doentes com C/DAVD procuram cuidados de saúde por apresentarem uma arritmia ventricular. Num estudo recente com 108 indivíduos com suspeita de C/DAVD, não se encontraram arritmias ventriculares em todos os doentes. Dos 75 indivíduos sujeitos a monitorização (ECG de 12 derivações, Holter das 24h e estudo eletrofisiológico com estimulação programada para indução de arritmias ventriculares) apenas 49% apresentava arritmia ventricular sustentada.[41]

### **C/DAVD vs. TVI-TSVD**

A taquicardia ventricular idiopática do trato de saída do ventrículo direito (TVI-TSVD) é um importante diagnóstico diferencial de C/DAVD.

A presença de inversão da onda t em V1-V3 num ECG com ritmo sinusal pode ajudar no diagnóstico de C/DAVD. Diferenças entre a TVI-TSVD e a C/DAVD foram demonstradas em 2010 [42]. Foram estudadas as características da inversão da onda t em V1-V3 em 79 doentes com C/DAVD e 121 doentes com TVI-TSVD. Durante o ritmo sinusal 37 doentes (47%) com C/DAVD e 5 doentes (4%) com TVI-TSVD apresentaram inversão da onda t obtendo-se sensibilidade de 47% e especificidade de 96% para o diagnóstico de C/DAVD.

Tal achado aumenta a probabilidade de estarmos perante um caso de C/DAVD, evidenciando uma patologia mais difusa afetando múltiplos locais do ventrículo direito. No entanto o valor

preditivo de doença não é certo já que nos estádios iniciais de C/DAVD podem ser encontradas várias formas de taquicardia ventricular. Um estudo com 56 doentes com arritmia ventricular (41 doentes com TVI-TSVD e 15 com C/DAVD) evidenciou a presença de mais de uma forma de taquicardia em 75% dos doentes com C/DAVD e em 0% dos doentes com TVI-TSVD.[43]

A análise da duração do QRS pode ajudar a diferenciar a C/DAVD da TVI-TSVD. Em 2006 um estudo [44] evidenciou que, em média, a duração do QRS era superior em todas as derivações nos doentes com C/DAVD com uma diferença significativa nas derivações I, III, aVL, aVF, V1, V2 e V3 ( $p < 0.05$ ). As derivações I e aVL apresentaram a maior diferença de médias entre C/DAVD e TVI-TSVD. Duração do QRS na derivação I  $\geq 120$ ms teve uma sensibilidade de 100%, especificidade de 46%, valor preditivo positivo (VPP) de 61% e valor preditivo negativo (VPN) de 100% para C/DAVD.

Em 2011 um estudo [45] evidenciou que doentes com C/DAVD tinham significativamente QRS mais longos na derivação I [ $150 \pm 31$  vs.  $123 \pm 34$ ms;  $p=0.006$ ], apresentavam mais frequentemente transição precordial em V6 [3/17 (18%) vs. 0/42 (0%),  $p=0.005$ ] e entalhe em, pelo menos, uma das derivações [11/17 (65%) vs. 9/42 (21%),  $p=0.001$ ]. A característica mais sensível para deteção de C/DAVD foi a duração do QRS na derivação I  $\geq 120$ ms (sensibilidade de 88% e valor preditivo negativo de 91%) e a mais específica foi a transição do QRS em V6 – 100% (VPP = 100% e VPN = 77%).

## **b. Angiografia**

A angiografia é um exame invasivo, não deteta infiltrado adiposo e baseia-se em anomalias na mobilidade das paredes que são, muitas vezes, impercetíveis, a não ser que sejam obtidas múltiplas imagens e também na demonstração da presença de pequenos microaneurismas.[46]

### **c. Ecocardiografia**

Apesar de ser excelente para a visualização do ventrículo esquerdo, é muito limitado na avaliação do ventrículo direito já que grande parte da parede livre do ventrículo direito se projeta atrás do esterno e das costelas e é dificilmente avaliada por ecocardiografia.[46] Talvez as recentes técnicas de análise da deformação (i.e. *strain* e *strain rate*) possam fornecer informação relevante para o diagnóstico.

### **d. Tomografia Computorizada (TC)**

A experiência com TC no diagnóstico de C/DAVD é limitada mas, tem sido usada como alternativa à ressonância magnética cardíaca para detetar anomalias morfológicas e da mobilidade da parede ventricular direita particularmente em doentes com desfibriladores implantáveis.[47]

### **e. Ressonância Magnética Cardíaca (RMC)**

A RMC é, neste momento, a técnica de imagem mais escolhida no diagnóstico de C/DAVD. Esta técnica deteta a infiltração adiposa no ventrículo direito. Porém, este parâmetro apenas é um critério major para C/DAVD quando observado na biópsia cardíaca. A RMC consegue identificar dilatação ventricular e formações aneurismáticas assim como anomalias na motilidade da parede ventricular, incluindo a discinesia do ventrículo direito. É ainda muito importante na avaliação da fibrose miocárdica e presença de cicatrizes. [46]

Num estudo [48] com 15 doentes portadores de C/DAVD a RMC detetou alterações estruturais ou funcionais do ventrículo direito em 14 (92%) dos doentes. Infiltração adiposa do ventrículo direito foi observada em 9 (60%) doentes, sendo a sua localização mais frequente a parede livre (47%) e a parede póstero-inferior (40%) seguidas do trato de saída (7%) e o ápex (7%). A disfunção global do ventrículo direito estava presente em 4 (27%)

doentes e 6 (40%) apresentavam dilatação ventricular direita. Disfunção regional do ventrículo direito foi observada em 11 (73%) dos doentes e foi mais comumente evidenciada na parede póstero-inferior (53%).

## 9. Discussão

Os avanços na genética molecular permitiram-nos conhecer a base molecular de várias miocardiopatias que até hoje eram designadas como idiopáticas.

A associação da C/DAVD, uma miocardiopatia estrutural, ao desmossoma cardíaco, permite uma melhor visão sobre os mecanismos fisiopatológicos de doença, a sua distinção de patologias fenotipicamente semelhantes e eventualmente a planificação de estratégias terapêuticas focalizadas (ex: terapia génica, desenvolvimento de fármacos, etc).

Apesar dos familiares de portadores de C/DAVD serem muitas vezes assintomáticos, testes genéticos podem identificar a mutação e evitar a progressão de doença.

No entanto, a identificação das mutações génicas não é, só por si, diagnóstica de doença, sendo da maior importância uma história clínica e familiar pormenorizada, bem como uma avaliação sistematizada através de um conjunto estandardizado de exames complementares de diagnóstico. A este nível o conhecimento também vai progredindo, pelo que se pode dizer que os atuais critérios diagnósticos [8] não serão certamente os definitivos.

O conhecimento das alterações presentes na C/DAVD e as características que nos permitam diferenciá-la de outras patologias é uma mais-valia no diagnóstico correto e consecutivo tratamento. O processo diagnóstico poderá envolver uma equipa multidisciplinar, envolvendo eletrofisiologistas, cardiologistas dedicados à imagem e eventualmente hemodinamistas ou até cardiologistas dedicados à área da insuficiência cardíaca.

O paradigma “*um gene, uma doença*”, depois de várias famílias portadoras de miocardiopatias serem estudadas geneticamente, deixou de ser sustentável. A mesma mutação pode ser expressa fenotipicamente de modos muito diferentes consoante os fatores ambientais e a presença de genes modificadores.

A análise de uma única mutação em genes candidatos tenderá ser substituída pela interpretação de centenas de variantes de significância desconhecida e genes modificadores usando técnicas avançadas e interação com métodos biofísicos e programas informáticos avançados.

A *American Heart Association* sugeriu a inclusão da genética como parâmetro de classificação das miocardiopatias. [49]

Perante os conhecimentos atuais, colocam-se questões sobre a atual classificação das miocardiopatias [5]. Se reconsiderarmos a classificação das miocardiopatias hereditárias, que atualmente é baseada nas características fenotípicas, uma classificação genômica/pos-genômica poderia ser usada [50], focando-se na mutação génica e a expressão celular da proteína codificada. A C/DAVD seria classificada conjuntamente com a miocardiopatia dilatada e as síndromes cardiocutâneas como uma miocardiopatia do citoesqueleto ou “citoesquelotopatia”. As miocardiopatias hipertróficas e restritivas seriam miocardiopatias sarcoméricas ou “sarcomiopatias” e as síndromes do QT longo e curto, a síndrome de Brugada e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica seriam classificadas como miocardiopatia de canais iónicos ou “canalopatia”. Porém, mesmo esta classificação poderá ter limitações, pois poderia ser difícil a categorização dos casos de C/DAVD e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica que partilham o mesmo gene mutado.

## **10. Conclusão**

A genética tem um papel muito importante na avaliação dos doentes com C/DAVD. O conhecimento nesta área é altamente dinâmico, sendo necessário uma constante atualização da literatura para o melhor encaminhamento dos doentes. Os testes genéticos são importantes ferramentas diagnósticas, porém a sua interpretação apresenta ainda algumas limitações. Os exames auxiliares de diagnóstico de imagem e a monitorização eletrocardiográfica continuam a desempenhar um papel charneira no estudo destes doentes. A proposta de modificação das recomendações International *Task Force* de 2010 aumentou a sensibilidade no diagnóstico de C/DAVD, porém apresentam ainda algumas lacunas. Dado que o conhecimento nesta área continua a progredir, será de esperar que num futuro próximo esteja disponível uma atualização.

## 11. Referências Bibliográficas

1. Basso, C., et al., *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Lancet, 2009. **373**(9671): p. 1289-300.
2. Marcus, F.I., et al., *Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases*. Circulation, 1982. **65**(2): p. 384-98.
3. Frank, R., et al., [*Electrocardiology of 4 cases of right ventricular dysplasia inducing arrhythmia*]. Arch Mal Coeur Vaiss, 1978. **71**(9): p. 963-72.
4. McKenna, W.J., 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): p. 215-8.
5. Richardson, P., et al., *Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 841-2.
6. Corrado, D., C. Basso, and G. Thiene, *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update*. Heart, 2009. **95**(9): p. 766-73.
7. Basso, C., D. Corrado, and G. Thiene, *Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes*. Cardiol Rev, 1999. **7**(3): p. 127-35.
8. Smith, W. and C.C.G.W.G. Members of, *Guidelines for the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Heart Lung Circ, 2011. **20**(12): p. 757-60.

9. Marcus, F.I., et al., *Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria*. Eur Heart J, 2010. **31**(7): p. 806-14.
10. Nava, A., et al., *Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families*. J Am Coll Cardiol, 1988. **12**(5): p. 1222-8.
11. Rampazzo, A., 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): p. 1200-6.
12. Coonar, A.S., et al., *Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21*. Circulation, 1998. **97**(20): p. 2049-58.
13. Gerull, B., et al., *Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Nat Genet, 2004. **36**(11): p. 1162-4.
14. Sen-Chowdhry, S., et al., *Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression*. Circulation, 2007. **115**(13): p. 1710-20.
15. Awad, M.M., et al., *Recessive arrhythmogenic right ventricular dysplasia due to novel cryptic splice mutation in PKP2*. Hum Mutat, 2006. **27**(11): p. 1157.
16. Awad, M.M., H. Calkins, and D.P. Judge, *Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008. **5**(5): p. 258-67.

17. Murray, B., *Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a review of molecular and clinical literature*. J Genet Couns, 2012. **21**(4): p. 494-504.
18. Rampazzo, A., et al., *A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43*. Hum Mol Genet, 1995. **4**(11): p. 2151-4.
19. Tiso, N., et al., *Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2)*. Hum Mol Genet, 2001. **10**(3): p. 189-94.
20. Corrado, D., et al., *Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Heart, 2011. **97**(7): p. 530-9.
21. Beffagna, G., et al., *Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1*. Cardiovasc Res, 2005. **65**(2): p. 366-73.
22. Taylor, M., et al., *Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes*. Circulation, 2011. **124**(8): p. 876-85.
23. Sen-Chowdhry, S., et al., *Mutational heterogeneity, modifier genes, and environmental influences contribute to phenotypic diversity of arrhythmogenic cardiomyopathy*. Circ Cardiovasc Genet, 2010. **3**(4): p. 323-30.
24. Kapplinger, J.D., et al., *Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(23): p. 2317-27.

25. Uhl, H.S., *A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of the myocardium of the right ventricle*. Bull Johns Hopkins Hosp, 1952. **91**(3): p. 197-209.
26. *WEEKLY clinicopathological exercise: cardiac dilatation of right heart, extreme, congenital*. N Engl J Med, 1952. **246**(20): p. 785-90.
27. Garcia-Gras, E., et al., *Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. J Clin Invest, 2006. **116**(7): p. 2012-21.
28. Mallat, Z., et al., *Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia*. N Engl J Med, 1996. **335**(16): p. 1190-6.
29. Hatzfeld, M., *The armadillo family of structural proteins*. Int Rev Cytol, 1999. **186**: p. 179-224.
30. McKoy, G., et al., *Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease)*. Lancet, 2000. **355**(9221): p. 2119-24.
31. Protonotarios, N., et al., *Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(5): p. 1477-84.
32. Bierkamp, C., et al., *Embryonic heart and skin defects in mice lacking plakoglobin*. Dev Biol, 1996. **180**(2): p. 780-5.

33. Kirchhof, P., et al., *Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice*. *Circulation*, 2006. **114**(17): p. 1799-806.
34. Getsios, S., A.C. Huen, and K.J. Green, *Working out the strength and flexibility of desmosomes*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004. **5**(4): p. 271-81.
35. Norgett, E.E., et al., *Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma*. *Hum Mol Genet*, 2000. **9**(18): p. 2761-6.
36. Dalal, D., et al., *Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2*. *Circulation*, 2006. **113**(13): p. 1641-9.
37. van Tintelen, J.P., et al., *Plakophilin-2 mutations are the major determinant of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. *Circulation*, 2006. **113**(13): p. 1650-8.
38. Dalal, D., et al., *Penetrance of mutations in plakophilin-2 among families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(7): p. 1416-24.
39. Awad, M.M., et al., *DSG2 mutations contribute to arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. *Am J Hum Genet*, 2006. **79**(1): p. 136-42.
40. Syrris, P., et al., *Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2*. *Am J Hum Genet*, 2006. **79**(5): p. 978-84.

41. Marcus, F.I., et al., *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: results from the North American Multidisciplinary Study*. Heart Rhythm, 2009. **6**(7): p. 984-92.
42. Morin, D.P., et al., *Usefulness of precordial T-wave inversion to distinguish arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic ventricular tachycardia arising from the right ventricular outflow tract*. Am J Cardiol, 2010. **105**(12): p. 1821-4.
43. Niroomand, F., et al., *Electrophysiological characteristics and outcome in patients with idiopathic right ventricular arrhythmia compared with arrhythmogenic right ventricular dysplasia*. Heart, 2002. **87**(1): p. 41-7.
44. Ainsworth, C.D., et al., *Differentiating arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from right ventricular outflow tract ventricular tachycardia using multilead QRS duration and axis*. Heart Rhythm, 2006. **3**(4): p. 416-23.
45. Hoffmayer, K.S., et al., *Electrocardiographic comparison of ventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and right ventricular outflow tract tachycardia*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(8): p. 831-8.
46. Murphy, D.T., et al., *Cardiac MRI in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(4): p. W299-306.
47. Bomma, C., et al., *Evolving role of multidetector computed tomography in evaluation of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2007. **100**(1): p. 99-105.
48. Santangeli, P., et al., *Noninvasive diagnosis of electroanatomic abnormalities in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2010. **3**(6): p. 632-8.

49. Maron, B.J., 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**(14): p. 1807-16.

50. Thiene, G., D. Corrado, and C. Basso, *Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification?* *Eur Heart J*, 2004. **25**(20): p. 1772-5.

## 1. Sumário

1. Sumário .....	3
2. Resumo .....	4
3. Abstract .....	5
4. Introdução .....	6
5. Métodos.....	8
6. Resultados .....	8
7. Estudo Genético na C/DAVD .....	9
a. Introdução histórica   Enquadramento.....	9
b. Conhecimento genético associado ao desmossoma cardíaco.....	13
c. Testes genéticos e avaliação clínica .....	18
8. Exames Complementares de Diagnóstico.....	19
a. Eletrocardiograma .....	19
b. Angiografia.....	21
c. Ecocardiografia .....	21
d. Tomografia Computorizada (TC).....	21
e. Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) .....	21
9. Discussão .....	23
10. Conclusão .....	25
11. Referências Bibliográficas .....	26

## 2. Resumo

A cardiomiopatia/displasia arritmogénica do ventrículo direito é uma miocardiopatia hereditária que pode resultar em arritmias, fálência e morte súbita cardíaca.

Foram publicadas, no início da nova década, novas recomendações para o diagnóstico desta doença. Porém, dado que estes apresentam ainda algumas limitações e o conhecimento na área tem avançado progressivamente, decidimos avaliar quais os contributos recentes que poderão ajudar o aperfeiçoamento das mesmas.

Foi feita uma pesquisa eletrónica na MEDLINE (via PubMed) usando as palavras-chave: “displasia arritmogénica ventrículo direito” e “arrhythmogenic right ventricular dysplasia” entre Janeiro de 2009 e Maio de 2012 tendo sido obtidas 254 resultados. Após a avaliação dos sumários foram selecionados 27 artigos para a realização da revisão sistemática.

De uma análise dos artigos selecionados depreende-se que os testes genéticos são importantes ferramentas diagnósticas, porém os exames auxiliares de diagnóstico de imagem e a monitorização eletrocardiográfica continuam a desempenhar um papel charneira no estudo e abordagem diagnóstica destes doentes.

**Palavras-Chave:** Cardiomiopatia/displasia arritmogénica do ventrículo direito | morte súbita cardíaca | desmossoma | genética | anomalia de Uhl | taquicardia ventricular

### 3. Abstract

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy is a heritable cardiomyopathy that can result in arrhythmia, heart failure and sudden cardiac death.

In the beginning of this decade new recommendations for the diagnosis of this pathology have been published. However, as these recommendations still present some limitations and there is a constantly growing knowledge-base, we decided to evaluate recent contributes that can help in their improvement.

An electronic search was performed in the MEDLINE (via PubMed) using the keywords “displasia arritmogénica ventrículo direito” and “arrhythmogenic right ventricular dysplasia” between January 2009 and May 2012 obtaining 254 result. After evaluating the abstracts we selected 27 articles for this systematic review.

From the analysis of the selected articles we inferred that genetic testing represents is an important diagnostic tool. However, imaging exams and electrocardiographic monitoring still have an important role and are the mainstay in the diagnostic approach and assessment of these patients.

**Keywords:** Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy | sudden cardiac death | desmosome | genetics | Uhl’s anomaly | ventricular tachycardia

## 4. Introdução

A cardiomiopatia/displasia arritmogénica do ventrículo direito (C/DAVD) é uma doença predominantemente determinada geneticamente e hereditária, sendo caracterizada pela substituição de cardiomiócitos por tecido adiposo e fibroso, o que leva a falência ventricular direita, arritmias e morte súbita cardíaca.[1]

Foi descrita inicialmente em 1982 por Marcus *et al.* quando estudaram 24 casos de arritmia ventricular e falência ventricular direita [2]. Nessa altura, era considerada como um erro no desenvolvimento da parede ventricular direita e descrita como “displasia ventricular direita”[3]. A evidência viria a provar que a C/DAVD não é uma anomalia presente à nascença mas uma doença progressiva o que levou a ser definida como “cardiomiopatia ventricular direita” em 1994 [4]. Em 1995 foi categorizada como doença do miocárdio associada a disfunção cardíaca conjuntamente com a miocardiopatia hipertrófica, restritiva e dilatada pela *World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology* [5].

A C/DAVD afeta entre 1/2000 e 1/5000 indivíduos [6], está mais frequentemente presente no sexo masculino (ratio 3♂:1♀) e é uma das principais causas de morte súbita cardíaca em indivíduos com <35 anos, sendo responsável por até 10% das mortes por doença cardíaca não diagnosticada no grupo com idade <65anos[7].

As manifestações mais frequentes são palpitações, taquicardia ventricular não sustentada e síncope mas muitos indivíduos são assintomáticos no início da doença.[8]

O diagnóstico clínico de C/DAVD não pode ser feito usando apenas um único teste. As recomendações internacionais para diagnóstico de C/DAVD, originais de 2004 foram revistas em 2010 aumentando a sua sensibilidade diagnóstica (Tabela 1). A combinação de dois

**Tabela 1: Recomendações internacionais de 2010 para diagnóstico de C/DAVD [9]**

I – Disfunção global ou regional e alterações estruturais*		III – Anomalias de Repolarização		V – Arritmias	
Major	Minor	Major	Minor	Major	Minor
<p><b>Ecografia 2D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acinesia regional do VD, discinesia ou aneurisma</li> <li>mais um dos seguintes (final da diástole)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>VPEEL TSVD <math>\geq 32</math>mm (corrigido para tamanho corporal [VPEEL/SC] <math>\geq 19</math>mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>VPEEC TSVD <math>\geq 36</math>mm (corrigido para tamanho corporal [VPEEC/SC] <math>\geq 21</math>mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>Ou alteração da área fracional <math>\leq 33\%</math></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Ecografia 2D</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acinesia regional do VD ou discinesia</li> <li>mais um dos seguintes (final da diástole)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>VPEEL TSVD <math>\geq 29</math> e <math>&lt; 32</math>mm (corrigido para tamanho corporal [VPEEL/SC] <math>\geq 16</math> e <math>&lt; 19</math>mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>VPEEC TSVD <math>\geq 32</math> e <math>&lt; 36</math>mm (corrigido para tamanho corporal [VPEEC/SC] <math>\geq 18</math> e <math>&lt; 21</math>mm/m<sup>2</sup>)</li> <li>Ou alteração da área fracional <math>&gt; 33\%</math> e <math>\leq 40\%</math></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inversão das ondas T nas derivações precordiais (V1, V2e V3) ou nas derivações seguintes em indivíduos com <math>&gt; 14</math> anos (na ausência de bloqueio completo de ramo direito QRS <math>\geq 120</math> ms)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inversão das ondas T nas derivações V1 e V2 em indivíduos com mais de 14 anos de idade (na ausência de bloqueio completo do ramo direito) ou em V4, V5, ou V6</li> <li>Inversão das ondas T nas derivações V1, V2e V3 e V4 em indivíduos com mais de 14 anos na presença de bloqueio completo de ramo direito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Taquicardia ventricular não-sustentada ou sustentada com morfologia do ramo esquerdo com eixo superior (QRS negativo ou indeterminado nas derivações II, III e aVF e positivo na derivação aVL) ou de eixo desconhecido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Configuração de taquicardia do trato de saída do VD sustentada ou não sustentada, morfologia de bloqueio de ramo esquerdo com eixo inferior (QRS positivo nas derivações II, III e aVF e negativa na derivação aVL) ou de eixo desconhecido</li> <li><math>&gt; 500</math> extrassístoles ventriculares em 24 horas (Holter)</li> </ul>
<b>II – Caracterização tecidual da parede</b>		<b>IV – Anomalias de condução/despolarização</b>		<b>VI – História familiar</b>	
		Major	Minor	Major	Minor
<p><b>RM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acinesia ou discinesia regional do VD ou contração do VD dessincronizada</li> <li>mais um dos seguintes:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Rácio do volume no fim da diástole do VD para a SC <math>\geq 110</math>ml/m<sup>2</sup> (♂) ou <math>\geq 100</math>ml/m<sup>2</sup> (♀)</li> <li>ou fração de ejeção VD <math>\leq 40\%</math></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>RM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acinesia ou discinesia regional VD ou contração VD dessincronizada</li> <li>mais um dos seguintes:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Rácio do volume no fim da diástole do VD para a SC <math>\geq 100</math> e <math>&lt; 110</math> ml/m<sup>2</sup> (♂) ou <math>\geq 90</math> e <math>&lt; 100</math> ml/m<sup>2</sup> (♀)</li> <li>ou fração de ejeção VD <math>&gt; 40\%</math> até <math>45\%</math></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onda épsilon (sinais de baixa amplitude reproduzíveis entre o final do complexo QRS até ao início da onda T) nas derivações precordiais direitas (V1 até V3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Potenciais atrasados na ECGAR em <math>\geq 1</math> de 3 parâmetros na ausência de QRS com duração <math>&gt; 110</math>ms num ECG padrão</li> <li>Duração do QRS filtrado (QRSf) <math>\geq 114</math> ms</li> <li>Duração do QRS terminal <math>&lt; 40\mu V</math> (duração do sinal de baixa amplitude) <math>\geq 38</math> ms</li> <li>Raiz quadrada média da voltagem nos últimos 40 ms <math>\leq 20\mu V</math></li> <li>Duração da ativação terminal do QRS <math>\geq 55</math>ms medidos desde o ponto mais baixo da onda S até ao fim do QRS, incluindo R' em V1, V2ou V3 na ausência de bloqueio completo do ramo direito.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>C/DAVD confirmada em parentes de primeiro grau que preenchem os <i>Task Force Criteria</i></li> <li>C/DAVD confirmada patologicamente na autópsia ou cirurgia num familiar de primeiro grau</li> <li>Identificação de uma mutação patogénica<sup>x</sup> categorizada como associada ou provavelmente associada com a C/DAVD em doentes sob investigação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de C/DAVD em parentes de primeiro grau, nos quais não é possível ou não é prático determinar se os membros da família preenchem os critérios de diagnóstico</li> <li>Morte súbita prematura (<math>&lt; 35</math> anos) devido à suspeita da presença de C/DAVD em familiares de primeiro grau</li> <li>C/DAVD confirmada patologicamente ou pelos critérios atuais do <i>Task Force</i> em familiares de segundo grau</li> </ul>
<p><b>Angiografia do VD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acinesia regional do VD, discinesia ou aneurisma</li> </ul>					
<p><b>Major</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Miócitos residuais <math>&lt; 60\%</math> pela análise morfológica (ou <math>&lt; 50\%</math> se estimado), com substituição fibrosa da parede livre do miocárdio em <math>\geq 1</math> amostra, com ou sem substituição adiposa do tecido na biópsia endomiocárdica.</li> </ul>	<p><b>Minor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Miócitos residuais desde <math>60\%</math> até <math>75\%</math> pela análise morfológica (ou <math>50\%</math> até <math>65\%</math> se estimada), com substituição fibrosa da parede livre do miocárdio em <math>\geq 1</math> amostra, com ou sem substituição adiposa do tecido na biópsia endomiocárdica.</li> </ul>				

VPEEL: vista paraesternal de eixo longo TSVD: trato da saída ventricular direita ISC: superfície corporal I VPEEC, vista paraesternal de eixo curto;

\* Hipocinesia não está incluída neste ou em outras definições de anomalias da parede nestes critérios de diagnóstico propostos

¥ Uma mutação patogénica é uma alteração do DNA associada com C/DAVD que altera ou se espera que vá alterar a proteína codificada, não é observada ou é raramente observada numa população de controlo sem C/DAVD e/ou altera ou prevê-se que altere a estrutura ou função da proteína ou demonstrou uma ligação ao fenótipo da doença

Terminologia Diagnóstica: **Diagnóstico definitivo:** 2 major ou 1 major e 2 critérios minor ou 4 minor de categorias diferentes; **boderline:** 1 major e 1 minor ou 3 critérios minor de categorias diferentes; **possível:** 1 major ou 2 critérios minor de categorias diferentes

critérios *major*, um *major* e dois *minor* ou quatro critérios *minor* continuam a ser necessários para fazer o diagnóstico. [9]

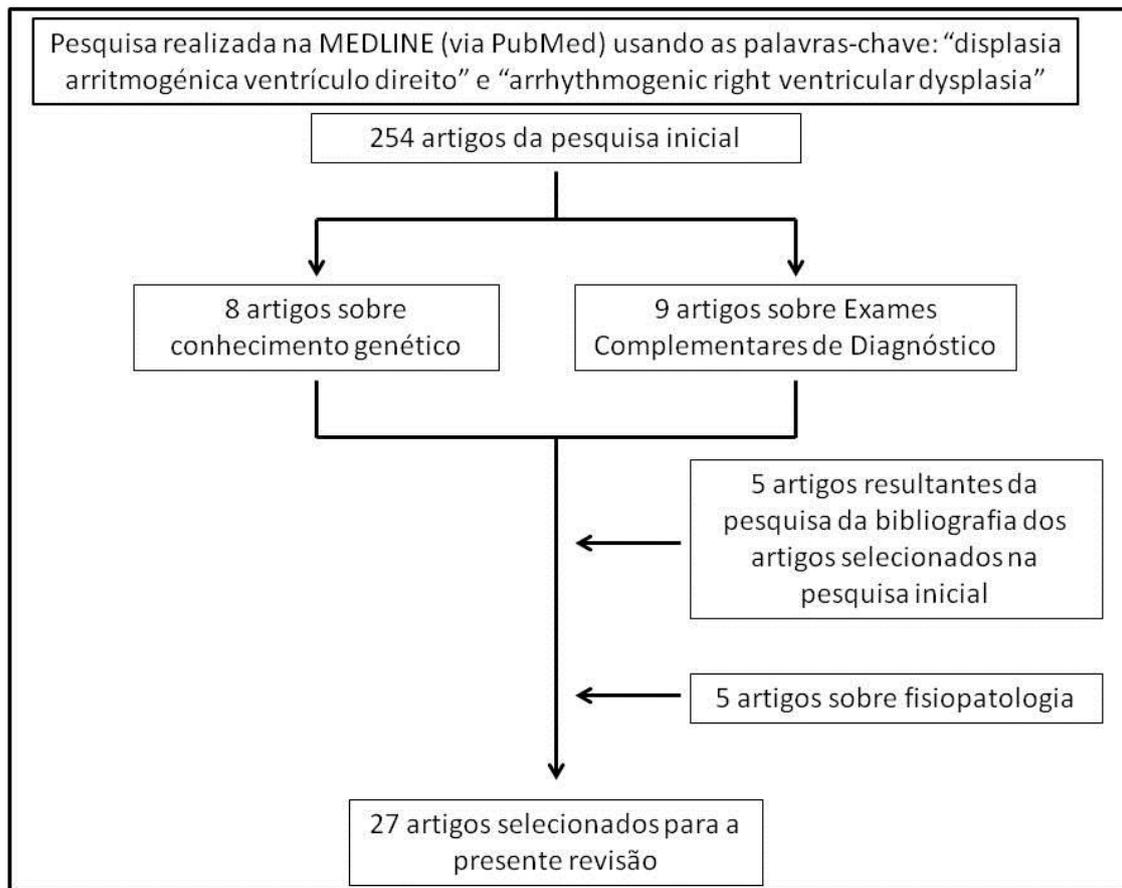
O melhor conhecimento genético da C/DAVD e o aumento na experiência e disponibilidade de exames complementares de diagnóstico levou a um aumento marcado das publicações na área nos últimos anos. Este trabalho pretende fazer uma revisão sistemática do tema, com especial ênfase dos novos avanços no campo da genética e meios complementares de diagnóstico a nível da C/DAVD, que nos permitam distinguir a C/DAVD de outras patologias com atingimento cardíaco e que, por vezes, mimetizam algumas das suas manifestações.

## 5. Métodos

Foi feita uma pesquisa eletrónica na MEDLINE (via PubMed) usando as palavras-chave: “displasia arritmogénica ventrículo direito” e “arrhythmogenic right ventricular dysplasia” entre Janeiro de 2009 e Maio de 2012. Face à publicação das últimas recomendações em 2010 [8], optámos por incidir principalmente na literatura científica contemporânea e publicada desde então.

## 6. Resultados

Obtiveram-se 254 artigos desta pesquisa inicial. Após a análise de cada sumário, encontramos 8 artigos relevantes sobre conhecimento genético e 9 sobre exames complementares de diagnóstico. Cinco artigos anteriores a 2009 sobre conhecimento genético foram acrescentados por pesquisa da bibliografia dos artigos selecionados na pesquisa inicial. Para enquadramento da doença foram consultados 5 artigos sobre fisiopatologia encontrados entre a pesquisa inicial. (Figura 1)



**Figura 1.** Processo de seleção de artigo (s)

## 7. Estudo Genético na C/DAVD

### a. Introdução histórica | Enquadramento

O padrão hereditário familiar autossómico dominante da C/DAVD foi identificado, pela primeira vez, em 1988 num estudo de oito famílias italianas.[10] O primeiro locus da C/DAVD foi identificado no 14q23-q24 em 1994 depois da avaliação de uma numerosa família veneziana.[11] Foi algum tempo depois, em 1998, que estudos de indivíduos da ilha Grega de Naxos levaram à identificação do primeiro gene causador de uma síndrome associada a C/DAVD – Síndrome de Naxos. A síndrome de Naxos é caracterizada por queratoderma palmoplantar não-epidermolítica, cabelo lanoso e miocardiopatia atingindo as cavidades direitas. Foi inicialmente ligada ao locus 17q21 por um grupo de

dermatologistas.[12] Em 2000, a primeira mutação génica causadora de C/DAVD foi identificada no gene da placoglobina – *JUP* – (ou “Junction Plakoglobin”, como também é frequentemente designada) numa forma autossómica recessiva completamente penetrante da C/DAVD. A Placoglobina é uma constituinte importante dos desmossomas, o que fez despoletar um aumento da procura de mutações causadoras de C/DAVD a nível dos genes dos desmossomas.

Assim que a busca pelos genes associados a C/DAVD se direccionou para os desmossomas, foram descobertas várias mutações em famílias portadoras de C/DAVD no gene da Placofilina-2 (*PKP2*) que interage diretamente com a *JUP* e o gene da desmoplaquina (*DSP*).[13] Atualmente, o *PKP2* é considerado o gene mais comumente mutado na C/DAVD com uma prevalência estimada nos doentes com C/DAVD de cerca de 70%. [14] O *PKP2* é quase sempre autossómico dominante, sendo raros os casos de hereditariedade autossómica recessiva. [15]

Mutações recorrentes sugerem a existência de regiões mutagénicas – “Hot Spots” – no gene *PKP2*. A sua existência tem sido apoiada pela presença de um pseudo gene do *PKP2* (*PKP2P1*) que pode induzir a conversão génica.[16]

Atualmente, outros genes do desmossoma foram associados, incluindo o gene da caderina desmossómica – desmogleína-2 (*DSG2*) e desmocolina-2. A frequência de mutações nestes dois genes parece ser menor que no *PKP2*, com uma prevalência de cerca de 10% e 1% respetivamente.[17]

### **Genes Não Associados ao Desmossoma**

A C/DAVD também foi associada a vários genes não associados aos desmossoma. O recetor da Rianodina (*RYR2*) (Tabela 2), classicamente associado a taquicardia ventricular

polimórfica catecolaminérgica (TVPC), foi encontrado em indivíduos com C/DAVD. O *RYR2* está envolvido na libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático do miocárdio. Quando mutado na C/DAVD o fenótipo é caracterizado por uma doença estrutural do ventrículo direito menos evidente (“concealed form”) mas com referências de substituição fibroadiposa nos exames histopatológicos. Consequentemente, mutações no *RYR2* envolvidas na C/DAVD foram classificadas como fenocópias e não como uma verdadeira doença. [18, 19]

Uma forma altamente penetrante da C/DAVD está associada com mutações na proteína transmembranar 43 (*TMEM43*) (Tabela 2). O gene *TMEM43* pode ser parte de uma via adipogénica em que a desregulação pode explicar a progressiva substituição fibroadiposa do miocárdio.[20]

Há uma referência ao Fator de Crescimento Transformante beta Pluripotente (*TGFβ3*) (Tabela 2) estar implicado na C/DAVD. Pensa-se que as mutações resultem numa sobre-expressão do gene *TGFβ3* induzindo a fibrose miocárdica. No entanto, ainda há pouco conhecimento sobre esta relação.[21]

Existem referências recentes que implicam outras mutações causadoras de C/DAVD no gene da desmina (*DES*) e da Titina (*TTN*), usualmente associados a cardiomiopatias dilatadas.[22]

A utilidade dos testes genéticos na avaliação clínica na C/DAVD está longe de ser perfeita, visto que uma mutação causadora de doença será apenas identificada em cerca de 50% dos indivíduos que se enquadrem nos critérios atuais de doença. A descoberta de novos genes tem sido limitada pela reduzida penetrância e a variabilidade da expressão génica associada a C/DAVD. Estudos mostram que, dos que possuem a mutação no desossoma, apenas aproximadamente 30-50% irão cumprir os critérios de diagnóstico.[17]

A hipótese de existirem genes modificadores está a ser proposta tendo em conta a variabilidade entre indivíduos, mesmo dentro da mesma família. Para além disto, muitos fatores ambientais condicionam a expressão da doença, incluindo a idade, sexo, atividade física vigorosa, fármacos, hormonas, infeção/inflamação e o *stress* psicológico.[23]

Algumas correlações genótipos/fenótipos foram propostas, no entanto ainda é necessário maior evidência que suporte estas hipóteses.

Outro fator de confusão presente nos estudos genéticos e estudos genótipo/fenótipo é o facto de os indivíduos serem frequentemente heterozigóticos num gene ou apresentarem mutações digénicas, em mais de um gene do desmossoma. Aconselhar as famílias com testes negativos é sempre difícil já que existem estudos que mostram que até 11% dos doentes com C/DAVD apresentavam mais de uma mutação génica e variantes comuns das sequências podem funcionar como modificadores da C/DAVD e até 16% dos controlo saudáveis apresentavam estas variantes.[24]

### **C/DAVD e Anomalia de Uhl**

Em 1952 Uhl publicou os achados de uma autópsia de um lactente de 8 meses em que a parede do ventrículo direito era descrita com a espessura de uma folha de papel e quase desprovida de fibras musculares.[25] No mesmo ano foi descrito um caso semelhante num adulto, sugerindo que a doença não era causada por uma deficiência da embriogénese.[26]

Desde que foi descrita a C/DAVD, e se começou a usar esta definição, tornou-se necessário diferenciar estas duas condições e se eram entidades diferentes ou variantes da mesma doença.

Gras *et al* mostraram que a supressão da via de sinalização da Wnt/ $\beta$ -catenina em mutações dos desmossomas cardíacos levava a adipogénese, fibrogénese e apoptose como se verifica na

C/DAVD enquanto na anomalia de Uhl, tanto a via apoptótica como a falha na prevenção da apoptose levam à destruição maciça da parede ventricular direita.[27] Mallat *et al* mostraram que a apoptose pode ser o processo primário a preceder a substituição fibroadiposa na C/DAVD enquanto na anomalia de Uhl apenas o processo de apoptose é descrito.[28]

A diferença na expressão clínica e nos mecanismos patogénicos destas duas condições sugerem que a anomalia de Uhl e a C/DAVD serão entidades separadas. Até o momento nenhum gene “culprit” foi associado com evidência à anomalia de Uhl.

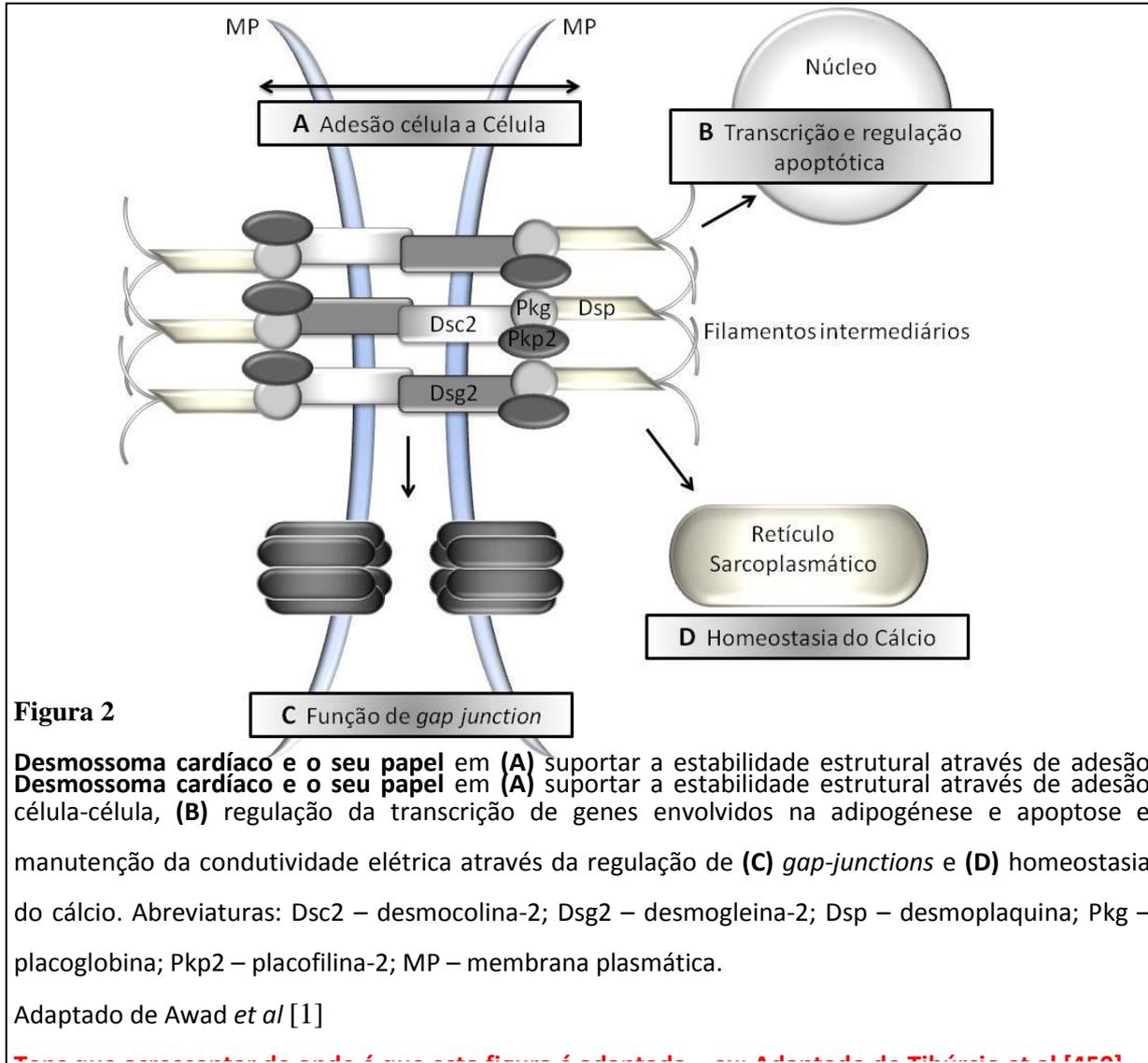
## **b. Conhecimento genético associado ao desmossoma cardíaco**

### 1. PLACOGLOBINA

A *JUP* também conhecida por  $\gamma$ -catenina é parte da família de proteínas *armadillo* e foi o primeiro componente do desmossoma (Figura 2) a ser associado com C/DAVD.[16] As proteínas *armadillo* partilham um domínio central que é composto por uma série de 45 aminoácidos repetitivos. Uma única proteína exerce várias funções através da interação do seu domínio *armadillo* com diversas proteínas. Estas proteínas combinam o papel estrutural (contato célula-célula e associadas ao citoesqueleto) com funções sinalizadoras.[29]

O estudo na ilha grega de Naxos levou à identificação do primeiro gene associado à C/DAVD. O mapeamento inicial identificou o locus 17q21 (Tabela 2) e a sequência genética desta região revelou uma deleção homozigótica de 2pb (c.2157-2158delGT) no gene juncional da placoglobina – *JUP*– que estava presente em apenas indivíduos afetados.[30]

Doentes homozigóticos para esta mutação têm uma penetrância completa pela adolescência.[31]



Numa investigação animal, a disrupção homozigótica do gene da placoglobina (*JUP*<sup>-/-</sup>) resultou em morte embrionária causada por defeitos cardíacos severos a começar no décimo dia embrionário. Os ratos demonstravam rutura ventricular, contratilidade debilitada e ausência de desmossomas nos discos intercalares do miocárdio.[32]

Ratos com a mutação heterozigótica (*JUP*<sup>+/-</sup>), eram indistinguíveis dos ratos saudáveis à nascença mas mostraram dilatação e disfunção do ventrículo direito pelos seis meses de idade. Este fenótipo era exacerbado pelo exercício, reforçando a ideia que o exercício pode acelerar a progressão da doença.[33]

## 2. DESMOPLAQUINA

A DSP, da família das plaquinas, é expressa em todos os desmossomas (Figura 2). É uma proteína citoplasmática sem domínio transmembranar e tem a função intracelular de ligação entre os desmossomas e os filamentos intermediários.[34]

O mapeamento dos genes dos desmossomas levou à identificação de uma mutação (c.7901delG) no gene da DSP em três famílias equatorianas com síndrome de Carvajal.[35]

**Tabela 2.** Mutações na C/DAVD (adaptado de OMIM™ Online Mendelian inheritance in man)

Tipo C/DAVD	Cromossoma /locus	Código do Gene	Modo de Transmissão
C/DAVD 1	14q23-q24	TGFβ3	Autossómico dominante
C/DAVD 2	1q42-q43	RYR2	Autossómico dominante
C/DAVD 3	14q12-q22		Autossómico dominante
C/DAVD 4	2q32		Autossómico dominante
C/DAVD 5	3p23	TMEM43	Autossómico dominante
C/DAVD 6	10p12-p14		Autossómico dominante
C/DAVD 7	10p22		Autossómico dominante
C/DAVD 8	6p24	Desmoplaquina ( <i>DSP</i> )	Autossómico dominante
C/DAVD 9	12p11	Placofilina-2 ( <i>PKP2</i> )	Autossómico dominante
C/DAVD 10	18q12	Desmogleína-2 ( <i>DSG2</i> )	Autossómico dominante
C/DAVD 11	18q12.1	Desmocolina-2 ( <i>DSC2</i> )	Autossómico dominante
C/DAVD 12	17q21	Placoglobina ( <i>JUP</i> )	Autossómico dominante
Doença de <i>Naxos</i>	17q21	Placoglobina ( <i>JUP</i> )	Autossómico recessivo

Ratos *knockout* (*DSP*<sup>-/-</sup>) morrem precocemente no sexto dia embrionário. Deleções cardíacas específicas do gene *DSP* levam a fenótipos semelhantes à C/DAVD humana. Este estudo mostrou que na forma heterozigótica (*DSP*<sup>+/-</sup>) os ratos eram normais à nascença mas desenvolviam um fenótipo aos seis meses que incluía reposição fibroadiposa do miocárdio dos ventrículos esquerdo e direito, paredes ventriculares finas, fração de ejeção ventricular diminuída, arritmias ventriculares e morte prematura em 20%. [27]

### 3. PLACOFILINA-2

A PKP2 é, também, da família das proteínas *armadillo*, expressa-se a nível cardíaco e interage diretamente com a placoglobina e desmoplaquina.[34]

As mutações no *PKP2* (Tabela 2) em doentes com C/DAVD são comuns, com prevalências entre 11 e 43%. Um estudo Norte-americano mostrou que, em comparação com indivíduos sem a mutação no gene *PKP2*, os que possuíam a mutação desenvolviam sintomas e arritmias numa idade mais precoce, embora não houvesse diferença significativa nas taxas de terapias com choque através do cardioversor-desfibrilhador implantado. [36]

Numa investigação realizada na população holandesa, foram descritas mutações do PKP2 em 70% dos doentes com formas familiares de CVAD. Por outro lado, nos doentes que não possuíam outros familiares atingidos, não foram detetadas mutações a este nível. A única correlação entre o genótipo e o fenótipo que foi descrita foi a mais elevada prevalência de ondas T negativas em V2 e V3 nos portadores da mutação PKP2 [37].

Dalal *et al* descobriram que entre os indivíduos portadores da mutação no gene *PKP2*, 49% cumpriam critérios de diagnóstico das *guidelines* para C/DAVD. Dos que não cumpriam os critérios, 50% cumpriam, pelo menos, um critério para além de história familiar. Este estudo também mostrou que a penetrância do *PKP2* é maior no sexo masculino e aumenta com o avançar da idade, sendo que nos indivíduos do sexo masculino está mais relacionada com anomalias estruturais e/ou de condução.[38]

A presença de mutações relacionadas com o PKP2 entre diferentes famílias, pode dever-se a um pseudogene (PKP2P1) localizado no cromossoma 12p13, que parece induzir a conversão do PKP2. O PKP2P1 contém uma deleção de 4pb (c.145-148CAGA) descrita em vários estudos. [13, 37]

#### 4. DESMOGLEÍNA-2

As desmogleínas são caderinas (moléculas de adesão celular dependentes de cálcio, com importantes funções na formação e manutenção da arquitetura tecidual normal) e em conjunto com as desmocolinas são componentes transmembranares essenciais do desmossoma (Figura 2). Existem quatro proteínas da família da desmogleínas, cada uma com um gene individual no cromossoma 18p. A desmogleínas-2, codificada pelo gene *DSG2*, é altamente expressa no tecido cardíaco. O sequenciamento genético levou ao reconhecimento do *DSG2* como um gene associado à C/DAVD.[39]

A maioria das mutações do *DSG2* identificadas são mutações *missense* extracelulares. A prevalência das mutações do *DSG2* varia entre 7-26%. Esta prevalência pode variar dado que muitos estudos excluem indivíduos com mutações conhecidas nos genes *PKP2* ou *DSP* e outros estudos incluem indivíduos também com miocardiopatia esquerda ou biventricular.[14, 39]

Indivíduos com mutações heterozigóticas do *DSG2* parecem ter C/DAVD isolada sem anomalias na pele ou cabelo. Pelo contrário, a perda total da desmogleínas-2 é letal em estudos com ratinhos. [39]

#### 5. DESMOCOLINA-2

A desmocolina-2 é uma caderina transmembranar encontrada no desmossoma e semelhante à desmogleína-2 na função de junção célula-célula. É o componente do desmossoma mais recentemente associado a C/DAVD.[40] Mutações do gene da desmocolina-2 parecem ser pouco frequentes e apenas cinco mutações foram descritas até o momento.[16]

### c. Testes genéticos e avaliação clínica

O estudo genético dos genes do desmossoma relacionados com a C/DAVD, atualmente, identifica a mutação responsável em cerca de 50% dos indivíduos com C/DAVD.

O reconhecimento de cada vez mais genes associados a C/DAVD, a melhoria das técnicas para identificar grandes deleções ou rearranjos genéticos e o preço cada vez mais acessível do sequenciamento serão fatores no futuro que permitam um melhor diagnóstico da doença.

Doentes e médicos devem procurar aconselhamento genético por diversas razões. A razão mais comum é a identificação de indivíduos com parentes portadores de C/DAVD diagnosticada que estão em maior risco de morte súbita cardíaca ou de desenvolver a doença. Nestes casos, o portador conhecido da doença deve ser testado primeiro e, se uma mutação for encontrada, familiares em risco devem também fazer o teste genético. O teste genético simplesmente por questões de curiosidade ou para confirmar o diagnóstico não deve ser efetuado visto que os métodos de imagem têm maior utilidade diagnóstica no presente.

Os testes genéticos estão disponíveis em vários laboratórios portugueses mas os médicos e doentes devem ter consciência dos possíveis resultados, incluindo a possibilidade de encontrar uma sequência com significado incerto ou desconhecido em um o mais dos genes conhecidos ligados a C/DAVD. Qualquer resultado destes testes deve ser avaliado por um geneticista experiente, visto que pequenas diferenças nas alterações genéticas podem prever *outcomes* clínicos completamente dispares.

As mutações no gene *PKP2* não são tipicamente encontradas em indivíduos com manifestações subclínicas de C/DAVD, mas são muito frequentes naqueles que satisfazem os atuais critérios de doença.[36] Por conseguinte, o uso de testes genéticos em indivíduos que não preenchem os critérios de doença, resultará num diagnóstico pouco claro.

A penetrância da C/DAVD é baixa e existe uma grande diferença na expressão de doença, por isso, a identificação duma predisposição genética deve ser vista apenas como um fator a contribuir para o diagnóstico e não uma prova em si.[38]

Aconselhar as famílias com testes negativos é sempre difícil já que existem doentes com C/DAVD que apresentam mais de uma mutação génica [24], não sendo o resultado genético negativo uma prova definitiva de ausência de doença.

## 8. Exames Complementares de Diagnóstico

### a. Eletrocardiograma

A maior parte dos doentes com C/DAVD procuram cuidados de saúde por apresentarem uma arritmia ventricular. Num estudo recente com 108 indivíduos com suspeita de C/DAVD, não se encontraram arritmias ventriculares em todos os doentes. Dos 75 indivíduos sujeitos a monitorização (ECG de 12 derivações, Holter das 24h e estudo eletrofisiológico com estimulação programada para indução de arritmias ventriculares) apenas 49% apresentava arritmia ventricular sustentada.[41]

### C/DAVD vs. TVI-TSVD

A taquicardia ventricular idiopática do trato de saída do ventrículo direito (TVI-TSVD) é um importante diagnóstico diferencial de C/DAVD.

A presença de inversão da onda t em V1-V3 num ECG com ritmo sinusal pode ajudar no diagnóstico de C/DAVD. Diferenças entre a TVI-TSVD e a C/DAVD foram demonstradas em 2010 [42]. Foram estudadas as características da inversão da onda t em V1-V3 em 79 doentes com C/DAVD e 121 doentes com TVI-TSVD. Durante o ritmo sinusal 37 doentes

(47%) com C/DAVD e 5 doentes (4%) com TVI-TSVD apresentaram inversão da onda t obtendo-se sensibilidade de 47% e especificidade de 96% para o diagnóstico de C/DAVD.

Tal achado aumenta a probabilidade de estarmos perante um caso se C/DAVD, evidenciando uma patologia mais difusa afetando múltiplos locais do ventrículo direito. No entanto o valor preditivo de doença não é certo já que nos estádios iniciais de C/DAVD podem ser encontradas várias formas de taquicardia ventricular. Um estudo com 56 doentes com arritmia ventricular (41 doentes com TVI-TSVD e 15 com C/DAVD) evidenciou a presença de mais de uma forma de taquicardia em 75% dos doentes com C/DAVD e em 0% dos doentes com TVI-TSVD.[43]

A análise da duração do QRS pode ajudar a diferenciar a C/DAVD da TVI-TSVD. Em 2006 um estudo [44] evidenciou que, em média, a duração do QRS era superior em todas as derivações nos doentes com C/DAVD com uma diferença significativa nas derivações I, III, aVL, aVF, V1, V2 e V3 ( $p < 0.05$ ). As derivações I e aVL apresentaram a maior diferença de médias entre C/DAVD e TVI-TSVD. Duração do QRS na derivação I  $\geq 120$ ms teve uma sensibilidade de 100%, especificidade de 46%, valor preditivo positivo (VPP) de 61% e valor preditivo negativo (VPN) de 100% para C/DAVD.

Em 2011 um estudo [45] evidenciou que doentes com C/DAVD tinham significativamente QRS mais longos na derivação I [ $150 \pm 31$  vs.  $123 \pm 34$ ms;  $p=0.006$ ], apresentavam mais frequentemente transição precordial em V6 [ $3/17$  (18%) vs.  $0/42$  (0%),  $p=0.005$ ] e entalhe em, pelo menos, uma das derivações [ $11/17$  (65%) vs.  $9/42$  (21%),  $p=0.001$ ]. A característica mais sensível para deteção de C/DAVD foi a duração do QRS na derivação I  $\geq 120$ ms (sensibilidade de 88% e valor preditivo negativo de 91%) e a mais específica foi a transição do QRS em V6 – 100% (VPP = 100% e VPN = 77%).

### **b. Angiografia**

A angiografia é um exame invasivo, não deteta infiltrado adiposo e baseia-se em anomalias na mobilidade das paredes que são, muitas vezes, impercetíveis, a não ser que sejam obtidas múltiplas imagens e também na demonstração da presença de pequenos microaneurismas.[46]

### **c. Ecocardiografia**

Apesar de ser excelente para a visualização do ventrículo esquerdo, é muito limitado na avaliação do ventrículo direito já que grande parte da parede livre do ventrículo direito se projetar atrás do esterno e das costelas e é dificilmente avaliada por ecocardiografia.[46] Talvez as recentes técnicas de análise da deformação (i.e. *strain* e *strain rate*) possam fornecer informação relevante para o diagnóstico.

### **d. Tomografia Computorizada (TC)**

A experiência com TC no diagnóstico de C/DAVD é limitada mas, tem sido usada como alternativa à ressonância magnética cardíaca para detetar anomalias morfológicas e da mobilidade da parede ventricular direita particularmente em doentes com desfibriladores implantáveis.[47]

### **e. Ressonância Magnética Cardíaca (RMC)**

A RMC é, neste momento, a técnica de imagem mais escolhida no diagnóstico de C/DAVD. Esta técnica deteta a infiltração adiposo no ventrículo direito. Porém, este parâmetro apenas é um critério major para C/DAVD quando observado na biópsia cardíaca. A RMC consegue identificar dilatação ventricular e formações aneurismáticas assim como anomalias na motilidade da parede ventricular, incluindo a discinesia do ventrículo direito. É ainda muito importante na avaliação da fibrose miocárdica e presença de cicatrizes. [46]

Num estudo [48] com 15 doentes portadores de C/DAVD a RMC detetou alterações estruturais ou funcionais do ventrículo direito em 14 (92%) dos doentes. Infiltração adiposa do ventrículo direito foi observada em 9 (60%) doentes, sendo a sua localização mais frequente a parede livre (47%) e a parede pósterio-inferior (40%) seguidas do trato de saída (7%) e o ápex (7%). A disfunção global do ventrículo direito estava presente em 4 (27%) doentes e 6 (40%) apresentavam dilatação ventricular direita. Disfunção regional do ventrículo direito foi observada em 11 (73%) dos doentes e foi mais comumente evidenciada na parede pósterio-inferior (53%).

## 9. Discussão

Os avanços na genética molecular permitiram-nos conhecer a base molecular de várias miocardiopatias que até hoje eram designadas como idiopáticas.

A associação da C/DAVD, uma miocardiopatia estrutural, ao desmossoma cardíaco, permite uma melhor visão sobre os mecanismos fisiopatológicos de doença, a sua distinção de patologias fenotipicamente semelhantes e eventualmente a planificação de estratégias terapêuticas focalizadas (ex: terapia génica, desenvolvimento de fármacos, etc).

Apesar dos familiares de portadores de C/DAVD serem muitas vezes assintomáticos, testes genéticos podem identificar a mutação e evitar a progressão de doença.

No entanto, a identificação das mutações génicas não é, só por si, diagnóstica de doença, sendo da maior importância uma história clínica e familiar pormenorizada, bem como uma avaliação sistematizada através de um conjunto estandardizado de exames complementares de diagnóstico. A este nível o conhecimento também vai progredindo, pelo que se pode dizer que os atuais critérios diagnósticos [8] não serão certamente os definitivos.

O conhecimento das alterações presentes na C/DAVD e as características que nos permitam diferenciá-la de outras patologias é uma mais-valia no diagnóstico correto e consecutivo tratamento. O processo diagnóstico poderá envolver uma equipa multidisciplinar, envolvendo eletrofisiologistas, cardiologistas dedicados à imagem e eventualmente hemodinamistas ou até cardiologistas dedicados à área da insuficiência cardíaca.

O paradigma “*um gene, uma doença*”, depois de várias famílias portadoras de miocardiopatias serem estudadas geneticamente, deixou de ser sustentável. A mesma mutação pode ser expressa fenotipicamente de modos muito diferentes consoante os fatores ambientais e a presença de genes modificadores.

A análise de uma única mutação em genes candidatos tenderá ser substituída pela interpretação de centenas de variantes de significância desconhecida e genes modificadores usando técnicas avançadas e interação com métodos biofísicos e programas informáticos avançados.

A *American Heart Association* sugeriu a inclusão da genética como parâmetro de classificação das miocardiopatias. [49]

Perante os conhecimentos atuais, colocam-se questões sobre a atual classificação das miocardiopatias [5]. Se reconsiderarmos a classificação das miocardiopatias hereditárias, que atualmente é baseada nas características fenotípicas, uma classificação genómica/pos-genómica poderia ser usada [50], focando-se na mutação génica e a expressão celular da proteína codificada. A C/DAVD seria classificada conjuntamente com a miocardiopatia dilatada e as síndromes cardiocutâneas como uma miocardiopatia do citoesqueleto ou “citoesquelotopatia”. As miocardiopatias hipertróficas e restritivas seriam miocardiopatias sarcoméricas ou “sarcomiopatias” e as síndromes do QT longo e curto, a síndrome de Brugada e a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica seriam classificadas como miocardiopatia de canais iónicos ou “canalopatia”. Porém, mesmo esta classificação poderá ter limitações, pois poderia ser difícil a categorização dos casos de C/DAVD e taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica que partilham o mesmo gene mutado.

## 10. Conclusão

A genética tem um papel muito importante na avaliação dos doentes com C/DAVD. O conhecimento nesta área é altamente dinâmico, sendo necessário uma constante atualização da literatura para o melhor encaminhamento dos doentes. Os testes genéticos são importantes ferramentas diagnósticas, porém a sua interpretação apresenta ainda algumas limitações. Os exames auxiliares de diagnóstico de imagem e a monitorização eletrocardiográfica continuam a desempenhar um papel charneira no estudo destes doentes. A proposta de modificação das recomendações International *Task Force* de 2010 aumentou a sensibilidade no diagnóstico de C/DAVD, porém apresentam ainda algumas lacunas. Dado que o conhecimento nesta área continua a progredir, será de esperar que num futuro próximo esteja disponível uma atualização.

## 11. Referências Bibliográficas

1. Basso, C., et al., *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Lancet, 2009. **373**(9671): p. 1289-300.
2. Marcus, F.I., et al., *Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases*. Circulation, 1982. **65**(2): p. 384-98.
3. Frank, R., et al., [*Electrocardiology of 4 cases of right ventricular dysplasia inducing arrhythmia*]. Arch Mal Coeur Vaiss, 1978. **71**(9): p. 963-72.
4. McKenna, W.J., 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): p. 215-8.
5. Richardson, P., et al., *Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 841-2.
6. Corrado, D., C. Basso, and G. Thiene, *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update*. Heart, 2009. **95**(9): p. 766-73.
7. Basso, C., D. Corrado, and G. Thiene, *Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes*. Cardiol Rev, 1999. **7**(3): p. 127-35.
8. Smith, W. and C.C.G.W.G. Members of, *Guidelines for the diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Heart Lung Circ, 2011. **20**(12): p. 757-60.

9. Marcus, F.I., et al., *Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria*. Eur Heart J, 2010. **31**(7): p. 806-14.
10. Nava, A., et al., *Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families*. J Am Coll Cardiol, 1988. **12**(5): p. 1222-8.
11. Rampazzo, A., 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): p. 1200-6.
12. Coonar, A.S., et al., *Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21*. Circulation, 1998. **97**(20): p. 2049-58.
13. Gerull, B., et al., *Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. Nat Genet, 2004. **36**(11): p. 1162-4.
14. Sen-Chowdhry, S., et al., *Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression*. Circulation, 2007. **115**(13): p. 1710-20.
15. Awad, M.M., et al., *Recessive arrhythmogenic right ventricular dysplasia due to novel cryptic splice mutation in PKP2*. Hum Mutat, 2006. **27**(11): p. 1157.
16. Awad, M.M., H. Calkins, and D.P. Judge, *Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008. **5**(5): p. 258-67.

17. Murray, B., *Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a review of molecular and clinical literature*. J Genet Couns, 2012. **21**(4): p. 494-504.
18. Rampazzo, A., et al., *A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43*. Hum Mol Genet, 1995. **4**(11): p. 2151-4.
19. Tiso, N., et al., *Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2)*. Hum Mol Genet, 2001. **10**(3): p. 189-94.
20. Corrado, D., et al., *Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. Heart, 2011. **97**(7): p. 530-9.
21. Beffagna, G., et al., *Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1*. Cardiovasc Res, 2005. **65**(2): p. 366-73.
22. Taylor, M., et al., *Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes*. Circulation, 2011. **124**(8): p. 876-85.
23. Sen-Chowdhry, S., et al., *Mutational heterogeneity, modifier genes, and environmental influences contribute to phenotypic diversity of arrhythmogenic cardiomyopathy*. Circ Cardiovasc Genet, 2010. **3**(4): p. 323-30.
24. Kapplinger, J.D., et al., *Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(23): p. 2317-27.

25. Uhl, H.S., *A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of the myocardium of the right ventricle*. Bull Johns Hopkins Hosp, 1952. **91**(3): p. 197-209.
26. *WEEKLY clinicopathological exercise: cardiac dilatation of right heart, extreme, congenital*. N Engl J Med, 1952. **246**(20): p. 785-90.
27. Garcia-Gras, E., et al., *Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. J Clin Invest, 2006. **116**(7): p. 2012-21.
28. Mallat, Z., et al., *Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia*. N Engl J Med, 1996. **335**(16): p. 1190-6.
29. Hatzfeld, M., *The armadillo family of structural proteins*. Int Rev Cytol, 1999. **186**: p. 179-224.
30. McKoy, G., et al., *Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease)*. Lancet, 2000. **355**(9221): p. 2119-24.
31. Protonotarios, N., et al., *Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(5): p. 1477-84.
32. Bierkamp, C., et al., *Embryonic heart and skin defects in mice lacking plakoglobin*. Dev Biol, 1996. **180**(2): p. 780-5.

33. Kirchhof, P., et al., *Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice*. *Circulation*, 2006. **114**(17): p. 1799-806.
34. Getsios, S., A.C. Huen, and K.J. Green, *Working out the strength and flexibility of desmosomes*. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004. **5**(4): p. 271-81.
35. Norgett, E.E., et al., *Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma*. *Hum Mol Genet*, 2000. **9**(18): p. 2761-6.
36. Dalal, D., et al., *Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2*. *Circulation*, 2006. **113**(13): p. 1641-9.
37. van Tintelen, J.P., et al., *Plakophilin-2 mutations are the major determinant of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. *Circulation*, 2006. **113**(13): p. 1650-8.
38. Dalal, D., et al., *Penetrance of mutations in plakophilin-2 among families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **48**(7): p. 1416-24.
39. Awad, M.M., et al., *DSG2 mutations contribute to arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. *Am J Hum Genet*, 2006. **79**(1): p. 136-42.
40. Syrris, P., et al., *Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2*. *Am J Hum Genet*, 2006. **79**(5): p. 978-84.

41. Marcus, F.I., et al., *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: results from the North American Multidisciplinary Study*. Heart Rhythm, 2009. **6**(7): p. 984-92.
42. Morin, D.P., et al., *Usefulness of precordial T-wave inversion to distinguish arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from idiopathic ventricular tachycardia arising from the right ventricular outflow tract*. Am J Cardiol, 2010. **105**(12): p. 1821-4.
43. Niroomand, F., et al., *Electrophysiological characteristics and outcome in patients with idiopathic right ventricular arrhythmia compared with arrhythmogenic right ventricular dysplasia*. Heart, 2002. **87**(1): p. 41-7.
44. Ainsworth, C.D., et al., *Differentiating arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy from right ventricular outflow tract ventricular tachycardia using multilead QRS duration and axis*. Heart Rhythm, 2006. **3**(4): p. 416-23.
45. Hoffmayer, K.S., et al., *Electrocardiographic comparison of ventricular arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and right ventricular outflow tract tachycardia*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(8): p. 831-8.
46. Murphy, D.T., et al., *Cardiac MRI in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. AJR Am J Roentgenol, 2010. **194**(4): p. W299-306.
47. Bomma, C., et al., *Evolving role of multidetector computed tomography in evaluation of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy*. Am J Cardiol, 2007. **100**(1): p. 99-105.

48. Santangeli, P., et al., *Noninvasive diagnosis of electroanatomic abnormalities in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010. **3**(6): p. 632-8.
49. Maron, B.J., 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**(14): p. 1807-16.
50. Thiene, G., D. Corrado, and C. Basso, *Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification?* *Eur Heart J*, 2004. **25**(20): p. 1772-5.