

Miocardiopatia Arritmogênica de Ventrículo Esquerdo – Estado da Arte: Do Genótipo ao Fenótipo

Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy – State of Art: From Genotype to Phenotype

Ana Flavia Malheiros Torbey,^{1,2,3} Erivelton Alessandro do Nascimento,^{1,4,5} Nágela Simão Vinhosa Nunes,^{1,2} Adriana Bastos Carvalho,^{3,6,7} Daniel Gama das Neves,² Raquel Germer Toja Couto,¹ Sandra Vitória Thuler Pimentel,¹ Eduarda Corrêa Maia,¹ Evandro Tinoco Mesquita^{1,4}

Universidade Federal Fluminense Hospital Universitário Antônio Pedro,¹ Niterói, RJ – Brasil

Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares UFF,² Niterói, RJ – Brasil

Rede Nacional de Genômica Cardiovascular (RENOMICA),³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Complexo Hospitalar de Niterói,⁴ Niterói, RJ – Brasil

Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro,⁵ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho,⁶ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia,⁷ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

A miocardiopatia arritmogênica com acometimento exclusivo ou predominante do ventrículo esquerdo (MCAVE), vem sendo descrita recentemente. Apresenta uma base genética heterogênea com diferentes fenótipos clínicos que variam desde a presença de arritmias ventriculares e morte súbita (MS), quadro clínico sugestivo de miocardite aguda com dor no peito e elevação da troponina, sintomas de insuficiência cardíaca, a pacientes assintomáticos. É necessário elevado nível de suspeição para o diagnóstico correto e instituição de uma abordagem terapêutica baseada no genótipo, prevenindo a sua complicação mais temida, a MS. Esta revisão tem por objetivo descrever a MCAVE como uma cardiopatia genética, com acometimento inicial e/ou predominante do ventrículo esquerdo e sua expressão fenotípica variada, oferecendo base para o raciocínio clínico e “red-flags” para o diagnóstico, assim como para estratificação do risco de MS.

Introdução

A miocardiopatia arritmogênica (MCA) caracteriza-se pela substituição progressiva do miocárdio por tecido fibrolipídico e presença de arritmias ventriculares, o que confere risco para de morte súbita (MS). A MCA pode evoluir para insuficiência cardíaca (IC) ou ter apresentação clínica semelhante a um quadro de miocardite.¹⁻³ Embora a etiologia da MCA seja variantes genéticas patogênicas, formas possivelmente ligadas a doenças autoimunes têm sido relatadas.^{1,4} Em descrição feita por Marcus et al. em 1982,⁵ a MCA era uma doença que acometia apenas o ventrículo direito (VD), sendo, por isso, denominada inicialmente

displasia arritmogênica do VD, pois acreditava-se que a alteração histopatológica ocorria por modificações na embriogênese do coração direito.¹

A partir do estabelecimento da etiologia genética e da relação genótipo/fenótipo, o termo displasia foi substituído pelo termo MCA do VD (MCAVD) e classificada no grupo das miocardiopatias genéticas em 2006 pela *American Heart Association*, e como miocardiopatia familiar/genética na classificação da *European Society of Cardiology* em 2008.^{6,7}

Segundo a *Heart Rhythm Society (HRS)*,⁸ além dos fenótipos específicos de etiologia genética, doenças sistêmicas infiltrativas, inflamatórias e infecciosas como a sarcoidose, amiloidose, miocardite e doença de Chagas estão incluídas no espectro amplo das MCA, já que todas elas compartilham a evolução clínica com fibrilação atrial, distúrbios da condução e arritmias ventriculares. Entretanto, o substrato fisiopatológico é distinto, e assim, atualmente, prefere-se incluir no grupo das MCA os fenótipos decorrentes de alterações genéticas específicas, as quais cursam com lipossustituição do miocárdio, que levam a arritmias ventriculares e risco de MS.^{1,9-11}

Hoje são descritos três fenótipos principais: a MCAVD, sendo a apresentação original onde há apenas o acometimento do VD, sem comprometimento do ventrículo esquerdo (VE); o fenótipo onde há envolvimento de ambos os ventrículos (MCA biventricular); e a variante fenotípica denominada miocardiopatia arritmogênica do ventrículo esquerdo (MCAVE), caracterizada por envolvimento predominante do VE com pouco ou nenhum envolvimento do VD.^{1,10,11}

Esta nova classificação deve-se a achados histopatológicos de diferentes estudos de necrópsia, correlação genótipo-fenótipo e de imagem cardiovascular, através dos quais se pôde caracterizar em detalhes o miocárdio e o interstício celular.^{1,12,13} A MCA pode se sobrepor com outros fenótipos, mais comumente com a miocardiopatia dilatada (MCD), onde além das arritmias ventriculares há presença de dilatação e disfunção ventricular.^{3,8,9,12,14} Estima-se que a prevalência de MCA possa variar de 1:1000 a 1:5000 pessoas, sendo uma das principais causas de MS entre jovens e atletas.^{13,15,16}

Durante mais de três décadas, a MCAVD tem sido a forma mais amplamente descrita e discutida pelos cardiologistas que atuam na área de arritmologia e medicina do esporte. Porém,

Palavras-chave

Displasia Arritmogênica Ventricular Direita; Morte Súbita; Arritmias Cardíacas; Genótipo

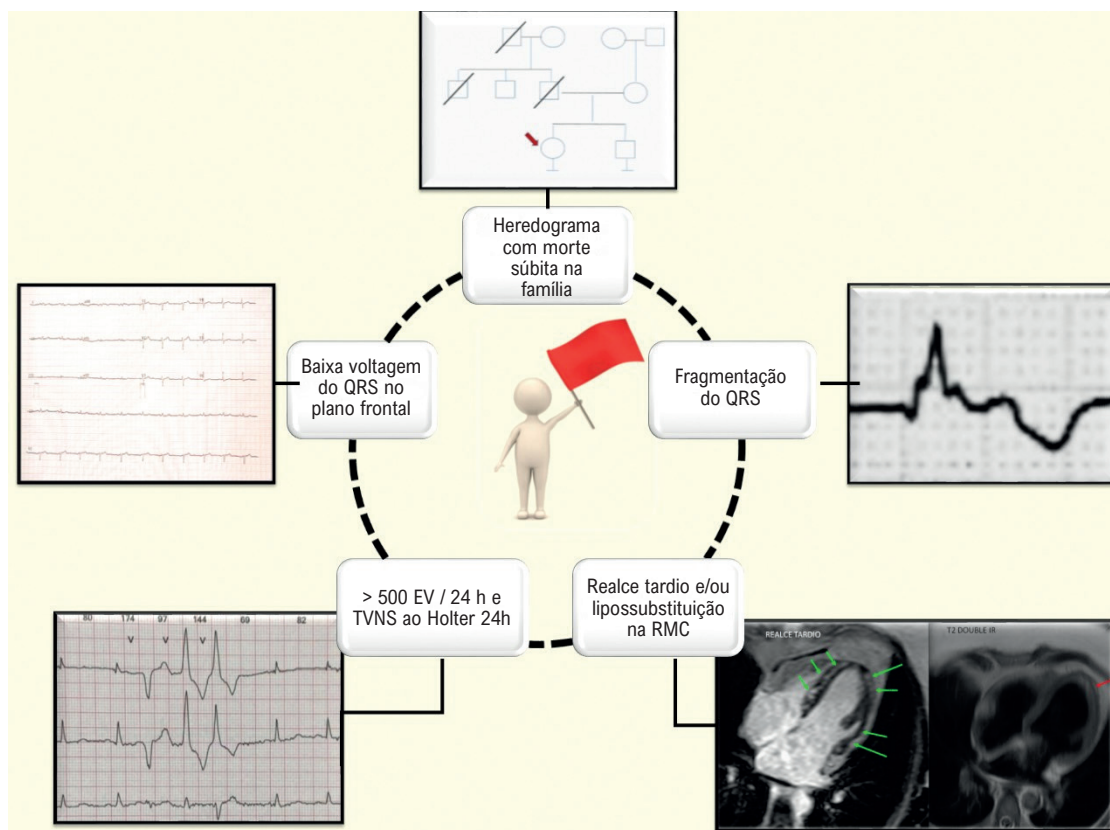
Correspondência: Ana Flavia Malheiros Torbey •
Universidade Federal Fluminense Hospital Universitário Antônio Pedro –
Departamento Materno Infantil – Rua Marques do Paraná, 303.
CEP 24033-900, Faculdade de Medicina, Centro, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: anafaviamalheiros@gmail.com
Artigo recebido em 23/04/2023, revisado em 08/05/2023,
aceito 08/05/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230035>

Figura Central: Miocardiopatia Arritmogênica de Ventriculo Esquerdo – Estado da Arte: Do Genótipo ao Fenótipo



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



ABC Heart Fail Cardiomyop. 2023; 3(1):e20230035

"Red flags" para miocardiopatia arritmogênica do ventrículo esquerdo: história familiar positiva, alterações eletrocardiográficas e presença de fibrose na ressonância magnética cardíaca. EV: extrassístole ventricular, TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; RMC: ressonância magnética cardíaca.

recentemente, a apresentação fenotípica caracterizada por envolvimento predominante e precoce do VE, com ou sem anormalidades menores do VD, denominada MCAVE, tem recebido atenção.^{3,9,12,14,15} A partir da melhor caracterização da MCAVE, os cardiologistas clínicos e especialistas em IC passaram a reconhecer essa "nova" entidade e, sua prevalência e relevância clínica, vem sendo redefinida.

Esta revisão tem por objetivo descrever a MCAVE, como sendo uma cardiopatia genética, com acometimento inicial e/ou predominante do VE e sua expressão fenotípica, oferecendo base para o raciocínio clínico e "red-flags" para o diagnóstico, assim como para estratificação do risco de MS. Além disso, abordaremos as perspectivas atuais de tratamento e prevenção de morte arritmica, no intuito de chamarmos atenção para a possibilidade da presença de uma doença oculta, hereditária, rara e com fenótipo que se confunde com o de outras doenças, sendo, por isso, subdiagnosticada e com potencial não desprezível de MS.

Bases genéticas da MCA

A etiologia genética da MCA é heterogênea e geralmente caracteriza-se por herança autossômica dominante

associada a genes que codificam proteínas relacionadas ao desmossomo, os mais comuns são: PKP2, DSP, DSG2, DSC2 e JUP. Entretanto, a penetrância é incompleta e a expressividade variável, o que pode dificultar o diagnóstico.¹⁶⁻¹⁸ O acometimento de outros genes não relacionados aos desmossomos também podem ocorrer.^{1,13}

Os desmossomos são estruturas que promovem a adesão intercelular por pontes entre os filamentos do citoesqueleto e membrana citoplasmática das células adjacentes, e participam de vias de sinalização, diferenciação e morfogênese tecidual. Os desmossomos, juntamente com as junções aderentes, as junções comunicantes e os canais iônicos formam a "Área Composita", que é responsável pela conexão eletromecânica intercelular. A perda de função dessa estrutura leva à ruptura do sincício elétrico cardíaco, gerando falha de transmissão do impulso elétrico, com subsequente arritmogênese. Ademais, há morte celular com a formação de fibrose. A compreensão dessas alterações moleculares tem levado a avanços no entendimento da fisiopatologia e das manifestações clínicas da MCA, bem como do prognóstico dos pacientes.^{13,16-18}

As primeiras evidências genéticas da MCA foram observadas com as doenças de Naxos e síndrome de Carvajal, ambas

com padrão autossômico recessivo, apresentação precoce na infância e adolescência, e alterações cutâneas que se caracterizam por queratose palmo-plantar e cabelo lanoso. A doença de Naxos ocorre em indivíduos com a variante patogênica *frameshift* homozigótica (c.2040_2041delGT) em JUP, codificando a placoglobina (OMIM: 601214). A síndrome de Carvajal (OMIM: 605676) acomete principalmente o VE, por vezes levando também a um fenótipo de MCD com disfunção do VE e necessidade de transplante cardíaco; essa apresentação deve-se a mutações no gene DSP. Essas descrições têm direcionado o raciocínio clínico para o reconhecimento de um espectro mais amplo da doença cardíaca arritmogênica, que inclui outras formas de apresentação além do comprometimento único do VD.^{1,15,17,18}

Os estudos de correlação genótipo-fenótipo têm demonstrado que alguns genes se correlacionam mais com o fenótipo MCAVE, principalmente DSP e FLNC, seguidos pelos PLN, DES e LMNA.^{1,3,9,19} A Figura 1 mostra os principais genes relacionados à MCA e seus principais fenótipos.

A filamina C, codificada pelo gene FLNC, é um importante componente estrutural que se liga aos bastões de actina no disco Z sarcomérico do músculo cardíaco e esquelético. Foi originalmente relacionada à miopatia miofibrilar, entretanto, a apresentação clínica de miocardiopatia isolada vem sendo relatada e associada a fenótipo de MCD e MCAVE, com risco elevado de arritmias ventriculares e MS. Pacientes que possuem variantes patogênicas no FLNC geralmente apresentam, na ressonância magnética cardíaca (RMC) com gadolínio, realce tardio extenso do VE com acometimento subepicárdico em anel, além de anormalidades típicas no eletrocardiograma (ECG) como alterações da onda T e baixa voltagem do QRS. Vale ressaltar que variantes truncadas no FLNC foram raramente relatadas em pacientes afetados pela forma “clássica” de MCA. Além disso, o fenótipo da MCA mais comum foi a MCAVE, em que os pacientes foram caracterizados por um início tardio da doença (após 40 anos), com extensa fibrose miocárdica na RMC ou em autópsias.^{3,9,10,13,19}

Outros fenótipos relacionados ao FLNC são a miocardiopatia restritiva e a miocardiopatia hipertrófica, sempre associados a elevado grau de arritmias ventriculares e risco de MS. O termo filaminopatias vem sendo utilizado para caracterizar este grupo de miocardiopatias, onde há elevado risco de arritmias e MS.²⁰⁻²²

Variantes patogênicas no gene DSP associam-se a um fenótipo clínico semelhante ao de miocardite, com dor precordial, elevação de troponina na ausência de doença coronariana. Esses episódios são denominados de “hot phase” (fase quente) e o paciente evolui, ao longo do tempo, com disfunção sistólica do VE e fibrose miocárdica. Esta correlação genótipo-fenótipo entre variantes patogênicas no gene da DSP e MCAVE vem sendo denominada de “DSP-miocardiopatia”.^{2,3,9,13,23,24}

A desmina, codificada pelo gene DES, desempenha funções estruturais e de sinalização importantes nos miócitos, crítico para a organização do citoesqueleto e manutenção da estrutura dos cardiomiócitos. Assim como com o FLNC, o DES originalmente também foi descrito como estando relacionado a uma miopatia. A sobreposição de fenótipos também é comum; em meta-análise de 159 pacientes com 40 diferentes mutações no DES, até 50% dos portadores tinham

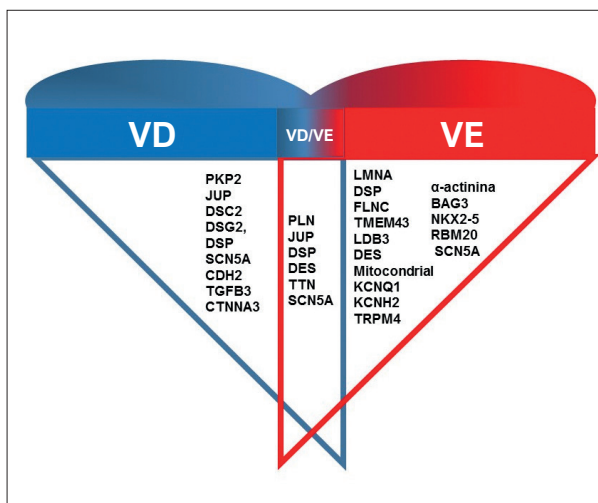


Figura 1 – Principais genes relacionados à miocardiopatia arritmogênica de acordo com o fenótipo. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

miocardiopatia, com fenótipos em ordem decrescente de: MCD (17%), miocardiopatia restritiva (12%), miocardiopatia hipertrófica (6 %) e raramente MCA (1%).²⁵ Os possíveis fenótipos cardíacos das mutações do gene DES incluem MCA biventricular com características de MCAVD associadas ou não a achados exclusivos de MCAVE, alta incidência de arritmia ventricular e MS, ECG com QRS de baixa voltagem e alterações da repolarização ventricular inferolateral.³

A evolução para IC, com disfunção do VE está mais relacionada a genes como LMNA, BAG3, TMEM43 e PLN.¹² O LMNA codifica a lamina A/C, um filamento intermediário nucleoesquelético com funções celulares complexas, incluindo a manutenção da integridade estrutural nuclear, regulação da expressão gênica, mecanossensibilidade e transdução mecânica pelas proteínas associadas à lamina. Variantes patogênicas no LMNA estão associadas a um amplo espectro de doenças, incluindo distrofias musculares (por exemplo, Emery-Dreifuss), Síndrome de Hutchinson-Gilford (Progeria) e manifestações cardíacas. Em relação às manifestações cardíacas, as variantes genéticas no LMNA foram relatadas inicialmente em pacientes com MCD frequentemente associada a distúrbios de condução e alto grau de instabilidade arritmica, que não se correlaciona com a função sistólica do VE.³

O PLN codifica o fosfolambano, proteína que inibe a ATPase de cálcio do retículo sarcoplasmático. As variantes neste gene levam a alterações do fluxo de cálcio, com predisposição a arritmias e disfunção ventricular esquerda.¹²

A determinação da etiologia genética, portanto, auxilia na correlação genótipo-fenótipo, identificando indivíduos que possuem maior predisposição para eventos cardiovasculares adversos, com evolução para disfunção ventricular e risco de MS. O genótipo encontrado contribui para o diagnóstico definitivo da MCAVE, além de estratificação de risco, impactando em decisões como o uso do cardioversor desfibrilador implantável (CDI).^{8,12}

Raciocínio clínico-diagnóstico

Os pacientes com MCA podem apresentar quatro fenótipos clínicos distintos: (1) fase inicial assintomática, mas com risco de MS; (2) sintomas causados por arritmias ventriculares; (3) dor torácica, simulando quadro de miocardite; (4) evolução para IC devido remodelamento miocárdio.²⁶ Existem alguns *red-flags* para a suspeita clínica da MCAVE (figura central).

Durante a avaliação clínica, além da investigação de sintomas cardiovasculares é fundamental a realização de história familiar detalhada, em busca não apenas de arritmias e MS, mas também de doenças neuromusculares e em outros órgãos. Deve ser realizada em ao menos três gerações, no formato de heredograma.^{1,8,10} Famílias com história de miocardite recorrente devem ter o diagnóstico de MCA considerado.²⁷

Apresentação subclínica

O paciente pode ser encaminhado por apresentar história familiar positiva ou por suspeita de sequela de miocardite devido presença de fibrose na ressonância. Apesar da ausência de sintomas clínicos importantes, é possível observar alterações eletrocardiográficas sugestivas de MCA no ECG e Holter de 24 horas. As principais manifestações eletrocardiográficas são alterações de repolarização, bloqueios atrioventriculares, extrassístoles ventriculares e em alguns casos, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS). Cerca de 13% dos pacientes estão assintomáticos ao diagnóstico.²⁸

Apresentação com arritmias

Nesta apresentação clássica e mais conhecida da MCA, há sintomas como palpitação, síncope ou MS abortada decorrentes das arritmias ventriculares ou bloqueios atrioventriculares. A apresentação clínica mais comum e precoce no curso da doença é arritmia.^{8,16} Em uma coorte de 53 pacientes com MCA observou-se que a palpitação (73,6%) foi a queixa mais comum e a síncope ocorreu em 22,6% como sintoma inicial. A história familiar de MS está presente em cerca de 9,4% dos paciente.²⁸ Geralmente, os sintomas apresentados na MCAVE não são diferentes dos observados na MCAVD e ambos os ventrículos podem ser afetados nas formas iniciais, com maior acometimento no lado que se inicia a doença.²⁸

Apresentação myocarditis-like (“hot phase”)

Recentemente, tem se observado que pacientes com MCAVE podem apresentar dor torácica, elevação de troponina e alterações eletrocardiográficas agudas com anatomia coronariana normal.^{2,3,27} Esta tem sido descrita e valorizada como uma apresentação da MCAVE sendo denominada de “hot-phase” (fase quente). Esses episódios podem ser, em alguns casos, a apresentação clínica inicial da doença na população pediátrica, representando períodos de agudização e diagnóstico diferencial da miocardite aguda.^{2,3,9,27,29} Na coorte de He et al.,²⁸ aproximadamente 10% apresentaram dor precordial como sintoma inicial da MCA.²⁸

Desde as primeiras descrições da doença, infiltrados inflamatórios têm sido reportados nas biópsias miocárdicas e autópsias de portadores de MCA.^{2,3,27} Em um estudo com uma série de pacientes com MCAVE, a tomografia por emissão

de pósitrons (PET-CT) com 18F-fluorodeoxiglicose foi capaz de demonstrar a presença de inflamação miocárdica.³⁰

Em uma revisão sistemática³ para avaliação de achados clínicos de pacientes com MCA que se apresentam com fenômeno do tipo “hot-phase”, encontrou-se uma idade média de apresentação de 24 ± 14 anos (idade mínima de 2 e máxima de 71 anos), 86% dos pacientes apresentavam realce tardio (RT) epicárdico no VE e no momento da agudização 49% eram diagnosticados com MCA, 19% com MCD e 26% com miocardite aguda. Quanto ao estudo genético, 69% tinham variantes patogênicas no DSP, 9% no PKP2 e 6% no DSG2. Nesta revisão, o fenômeno “hot-phase” era provavelmente induzido por exercício em 50% dos casos e a população pediátrica era grande parte da população geral, o que torna mandatória investigação cuidadosa de pacientes jovens que internam com quadros clínicos semelhantes ao de miocardite aguda, estendendo a familiares em busca de casos de miocardite, IC ou MS. Acredita-se que a inflamação vigente na ausência de genoma viral, nesta fase da doença, que já foi documentada no coração em biópsias e autópsias de portadores da MCA, seja, na verdade, consequente à lise celular como evento primário, decorrente da não integridade do desmossomo celular, o que levaria à amplificação da morte celular.^{3,24} A caracterização tecidual, a história familiar e o teste genético representam ferramentas diagnósticas fundamentais para o diagnóstico diferencial.

Apresentação com IC

É considerada o estágio final da MCA. Ocorre quando há remodelamento cardíaco com alterações estruturais, dilatação e disfunção de VE e VD.^{22,26} A dispneia de esforço pode ser o sintoma inicial em até 39% dos casos.²⁸ Em estudo realizado por Bariani et al., a dilatação do VE esteve presente em até 61% dos casos, enquanto os sinais e sintomas de IC ocorreram em apenas 6%.⁹ A Fração de Ejeção (FE) reduzida, com valores inferiores a 45% a 50%, pode contribuir para indicação de CDI dependendo da variante genética envolvida.⁸

Variantes patogênicas nos genes PLN, FLNC e RBM20 também pontuam para indicação de CDI profilático na presença de disfunção ventricular com FE do VE < 50%, e pelo menos um dos fatores de risco: presença de síncope inexplicada ou RT na RMC ou Taquicardia Ventricular Sustentada (TVS) induzida por estudo eletrofisiológico. Variantes do gene LMNA foram relatadas inicialmente em pacientes com MCD frequentemente associada a distúrbios de condução e alto grau de instabilidade arritmica, que não se correlaciona com a função sistólica do VE. Essa evidência levou à indicação de implante de CDI em pacientes portadores de variante patogênica LMNA, que apresentassem valor de FE do VE abaixo de 45%, na presença de fatores de risco.^{2,8}

Diagnóstico

Devido à ausência de achados e sintomas altamente específicos e sensíveis da CMA, um número expressivo de critérios diagnósticos tem sido proposto desde 1994, com atualização em 2010,¹⁵ até os mais recentes critérios internacionais publicados em 2020, também conhecidos como critérios de Pádua.^{1,10,12} Esses procuram abranger todos os fenótipos possíveis da CMA, já que a doença pode não acometer exclusivamente o VD.

A principal inovação desses novos critérios diagnósticos foi a utilização de achados de caracterização tissular por meio da detecção da substituição do miocárdio por tecido fibrogorduroso, que pode estar presente em ambos os ventrículos, pela utilização da técnica de RT e sequência “dark blood” sem supressão de gordura pela RMC. Anteriormente era necessária a realização da biópsia endomiocárdica para a demonstração da alteração tecidual.^{1,10,12} A caracterização tissular avaliada pela RMC mostra alta concordância com a identificação de fibrose pela biópsia miocárdica e agrega valor à identificação dos vários fenótipos em virtude da distribuição do RT apenas no VD ou no VE, ou em ambos.^{1,10}

Os critérios internacionais de 2020 são subdivididos em seis categorias, que podem constituir critérios maiores ou critérios menores (Tabela 1). Os critérios maiores são aqueles considerados necessários para a confirmação do diagnóstico, enquanto os critérios menores são os que contribuem para o diagnóstico da MCAVE.^{1,10,12}

Os pilares diagnósticos da MCAVE são: presença de anormalidades eletrocardiográficas e de arritmias ventriculares com origem no VE; presença de RT (com ou sem edema) miocárdico na RMC e presença de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em genes relacionados a MCA. É importante destacar que a presença desses fatores, isoladamente, não é suficiente para se definir o diagnóstico das MCAVEs. Para a confirmação do diagnóstico, deve haver a presença de critério maior estrutural (categoria II), associado a teste genético positivo (Figura 2), já que outras doenças que acometem de maneira semelhante o VE (como miocardite, MCD e sarcoidose) podem expressar fenótipos semelhantes.^{10,12}

Anormalidades eletrocardiográficas

As principais anormalidades no ECG de 12 derivações englobam a presença de extrassístoles ventriculares com morfologia de bloqueio de ramo direito (BRD), que sugere a origem no VE, baixa voltagem do QRS na derivações periféricas e ondas T invertidas ou achatadas na parede inferior ou inferolateral, embora o ECG possa ser inteiramente normal.^{1,10,12} Em atletas com arritmias ventriculares, a presença de baixa voltagem (< 0,5 mV de pico a pico) no ECG, por ser extremamente rara, normalmente reflete presença de cardiopatia, possivelmente uma MCA, devido à redução da massa miocárdica ventricular por substituição fibrogordurosa ou de fibrose não isquêmica, o que torna mandatório prosseguir com a investigação.^{1,10,31} No Holter de 24h, há frequente documentação de episódios de TVNS, alta incidência de extrassístoles ventriculares (> 500 nas 24 h, na atualização do critério diagnóstico) com morfologia de BRD ou multifocais.^{1,10,12}

Anormalidades morfofuncional e tecidual

O uso de diferentes técnicas de imagem contribuem para o diagnóstico e caracterização do fenótipo de MCA.^{8,12,32}

O ecocardiograma (ECO): é o exame inicial na determinação do fenótipo morfofuncional. Pode demonstrar disfunção com ou sem dilatação do VE ou apresentar-se normal, sem disfunção ou alterações segmentares.^{8,12,13,32}

O uso da técnica *strain* global e longitudinal contribui para a detecção precoce de disfunção miocárdica.^{12,32} As alterações encontradas no ECO são inespecíficas, por isso consideradas como critério menor.^{1,12}

A ressonância magnética cardíaca (RMC): RMC é fundamental para a confirmação da doença em todos os pacientes com acometimento do VE na MCA.³² O acometimento fibrogorduroso do VE pode ser regional ou difuso e pode ser visualizado na RMC pela presença de RT (de padrão típico estriado) e gordura, que se inicia no epicárdio, com localização mais frequente na parede inferolateral basal do VE (85,9%), seguido pela parede anterolateral basal (83%), inferosseptal média (50,1%), inferolateral média (50,1%) e anterolateral média (50,1%),²⁸ na ausência de alteração contrátil, sobretudo em estágios menos avançados da doença. O septo também é frequentemente envolvido na MCAVE, acometendo 50% dos pacientes, enquanto é incomum na doença que acomete preferencialmente o VD. A área de RT na RMC sobrepõe-se às áreas que contêm gordura, sendo que a quantidade de RT é sempre maior que a de gordura nos ventrículos esquerdo e direito. A presença de RT difuso está associada a desfechos adversos com maior risco de arritmia e MS.^{28,32} É importante ressaltar que ausência de gordura não exclui a MCA, já que muitos pacientes podem apresentar apenas a fibrose na RMC.

A não inclusão de sequências para detecção de lipossustituição (“dark blood” sem supressão de gordura) nos protocolos-padrão de RMC torna o RT um achado não específico, que pode estar presente em outras fenocópias, como: miocardite, MCD e sarcoidose. É importante ressaltar que a simples presença de achados característicos da MCA tanto do VD, quanto do VE ou biventricular, não sela o diagnóstico, o qual permanece sendo multiparamétrico.^{3,24} O uso das sequências T2 *dark blood* com supressão de gordura, tripla inversão recuperação (*triple IR*), e mapa T2 é útil para a detecção do edema miocárdico na apresentação hot phase.³²

A PET-CT com glicose marcada vem sendo incorporada na investigação diagnóstica da MCAVE. Essa técnica permite detectar inflamação em pacientes com apresentação do tipo miocardite (*myocarditis-like*), relacionada a genótipos específicos (DSP). Ainda, contribui para estratificar risco de arritmias e bloqueio atrioventricular quando a captação ocorre na região anterosseptal, local que leva à suspeita de sarcoidose cardíaca como diagnóstico diferencial. Além disso, o uso do PET-CT pode guiar uma biópsia endomiocárdica nos pacientes com suspeita de miocardite ou sarcoidose.^{29,32}

Investigação genética

A identificação do genótipo é mandatória para MCAVE, principalmente quando houver ausência de sinais clínicos ou radiológicos de acometimento do VD. A presença de variantes patogênicas e provavelmente patogênicas constitui um pré-requisito para o diagnóstico da MCAVE, já que muitas outras doenças, já mencionadas anteriormente, podem apresentar fenótipos semelhantes.^{1,8,10}

Tabela 1 – Critérios Internacionais para o Diagnóstico de Miocardiopatia Arritmogênica 2020 (Critérios de Pádua)

Categoria	Critério diagnóstico MCAVD	Critério diagnóstico MCAVE
I. Anormalidades morfofuncionais e disfunção global ou regional	<i>Maior</i> (Pelo ECO TT 2D, RMC ou angiografia) - Acinesia, discinesia ou abaulamento regional do VD + um dos fatores abaixo: - Dilatação global do VD (de acordo com idades, sexo e ASC) - Disfunção global do VD <i>Menor</i> (Pelo ECO TT 2D, RMC ou angiografia) - Hipocinesia, discinesia ou aneurisma da parede livre do VD	<i>Menor</i> - Disfunção sistólica do VE global [redução da FEVE no ECO TT (<55%) ou na RMC (< 58% para atletas e < 57% para não atletas) ou do SGL ao ECO TT, com ou sem dilatação do VE. - Hipocinesia ou acinesia regional do VE (da parede livre, septo ou ambos)
II. Caracterização tissular	<i>Maior</i> (Pela RMC) - RT transmural (padrão estriado) em ≥ 1 segmento do Bull's Eye nas vias de entrada, saída ou ápex do VD <i>(Pela BEM)</i> - Substituição fibrosa do miocárdio em ≥ 1 amostra com ou sem tecido adiposo	<i>Maior</i> RT VE (padrão estriado) em ≥ 1 segmentos do Bull's Eye na parede livre do VE (subepicárdico e mesocárdico), septo ou ambas (exceto os septais na junção com VD)
III. Anormalidades eletrocardiográficas repolarização	<i>Maior</i> - Ondas T invertidas em precordiais direitas (V1-V3) ou além de V3, em pacientes com desenvolvimento puberal completo na ausência de BRD completo <i>Menor</i> - Ondas T invertidas em V1 e V2 em indivíduos com desenvolvimento puberal completo na ausência de BRD - Ondas T invertidas de V1-V4 em pacientes com desenvolvimento puberal completo na presença de BRD	<i>Menor</i> Ondas T invertidas nas derivações precordiais esquerdas (V4 - V6), na ausência de BRE
IV. Anormalidades eletrocardiográficas na despolarização	<i>Menor</i> - Ondas Epsilon (sinais de baixa amplitude no final do QRS até o início da onda T) em derivações precordiais direitas (V1-V3) - Duração da ativação terminal do QRS ≥ 55 ms, medida do nadir da onda S até o final do QRS, incluindo R' em V1, V2 ou V3, na ausência de BRD completo	<i>Menor</i> Baixa voltagem do QRS (<0,5mV) nas derivações periféricas (na ausência de obesidade, enfisema ou derrame pericárdico)
V. Arritmias ventriculares	<i>Maior</i> - Ectopias ventriculares frequentes (>500 nas 24 h), TVNS ou TVS com morfologia de BRE com eixo intermediário ou superior <i>Menor</i> - Ectopias ventriculares frequentes (>500 nas 24 h), TVNS com morfologia de BRE com eixo inferior ("padrão de via de saída do VD")	<i>Menor</i> Ectopias ventriculares frequentes (>500 nas 24 h), TVNS com morfologia de BRD (exceto padrão fascicular)
VI. História familiar/genética	<i>Maior</i> - MCA confirmada em parentes de 1º grau que preenchem os critérios diagnósticos - MCA confirmada por autópsia ou cirurgia em parentes de 1º grau - Identificação de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica para MCA em paciente sob investigação <i>Menor</i> - História de MCA em parente de 1º grau, nos quais os critérios diagnósticos não puderam ser confirmados - Morte súbita prematura (<35 anos) por suspeita de MCA em parentes de 1º grau - MCA confirmada por patologia ou critérios diagnósticos em parentes de 2º grau	<i>Maior</i> - MCA confirmada em parente de 1º grau que preenchem os critérios diagnósticos - MCA confirmada por autópsia ou cirurgia em parentes de 1º grau - Identificação de uma variante patogênica ou provavelmente patogênica para MCA em paciente sob investigação <i>Menor</i> - História de MCA em parente de 1º grau, nos quais os critérios diagnósticos não puderam ser confirmados - Morte súbita prematura (<35 anos) por suspeita de MCA em parentes de 1º grau - MCA confirmada por patologia ou critérios diagnósticos em parentes de 2º grau

ECO TT: ecocardiograma transtorácico; RMC: ressonância magnética do coração; VD: ventrículo direito; ASC: área da superfície corporal; BEM: biopsia endomiocárdica; RT: realce tardio; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; TVS: taquicardia ventricular sustentada; MCA: cardiomiopatia arritmogênica; FEVE: fração de ejeção do VE; SGL: strain global longitudinal; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; BRD: bloqueio de ramo direito; MCAVE: miocardiopatia arritmogênica de ventrículo esquerdo. MCAVD: miocardiopatia arritmogênica de ventrículo direito.. Adaptado de Corrado et al.¹⁰

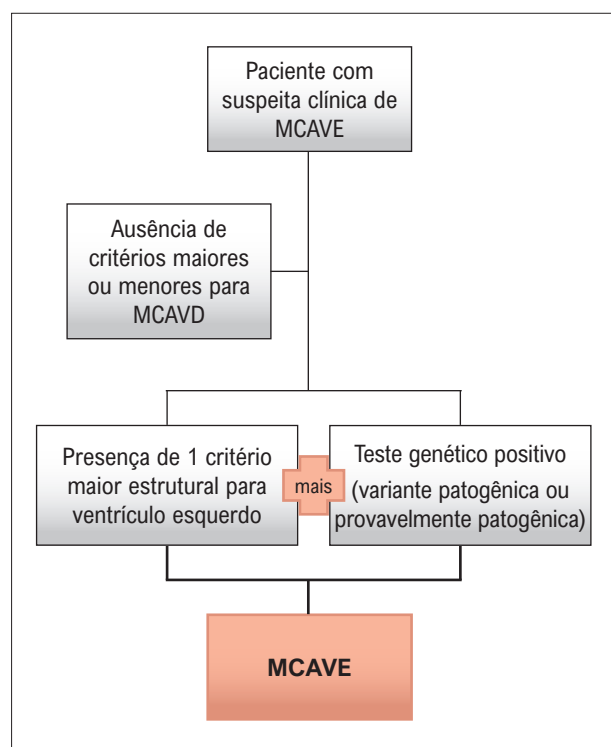


Figura 2 – Fluxograma para a confirmação diagnóstica da miocardiopatia arritmogênica de ventrículo esquerdo. MCAVE: miocardiopatia arritmogênica de ventrículo esquerdo. MCAVD: miocardiopatia arritmogênica de ventrículo direito. Adaptado de Corrado et al.¹

A identificação de uma variante patogênica pode contribuir para a estratificação do risco de morte arritmica, já que a relação genótipo-fenótipo é capaz de prever a evolução clínica e o prognóstico, além de definir condutas individualizadas como o implante de CDI.^{1,8,10,12}

Ao ser indicada a realização do exame genético, é necessário que seja explicado ao paciente, por meio de aconselhamento, quais os possíveis resultados e suas implicações para os parentes de primeiro grau, pois a investigação em cascata da família deverá ser realizada. O teste genético permite a vigilância clínica dos familiares positivos, detecção precoce do fenótipo e prevenção da MS.^{10,33-36}

Diagnóstico diferencial

Doenças inflamatórias como a miocardite e sarcoidose constituem fenocópias da MCAVE, o que pode levar a diagnóstico errôneo.^{10,12,32} Outro diagnóstico diferencial da MCA é a MCD. A semelhança entre as duas miocardiopatias abrange aspectos etiológicos, clínicos e de imagem. Variantes desmossômicas também foram documentadas em pacientes com MCD, podendo a doença se expressar desde formas leves com fibrose em áreas limitadas até fenótipos com dilatação e comprometimento grave da função ventricular. No entanto, a “miocardiopatia hipocinética não dilatada”, caracterizada por extensa cicatriz do VE, e pouco comprometimento da função sistólica, é o típico fenótipo da MCAVE enquanto na MCD costuma haver grande dilatação e disfunção ventricular com

pouca fibrose. Na MCD, a gravidade da disfunção do VE não se correlaciona com o grau de fibrose, a qual, quando presente (menos de 50% dos casos), há acometimento mesocárdico septal, enquanto na MCAVE a fibrose é predominante subepicárdica e nas porções inferolaterais do VE. Portanto, um sinal de alerta importante é a correlação entre fibrose na RMC e grau de disfunção, o que na MCA é mandatória a presença de extensa fibrose do VE para que haja disfunção ventricular.¹² Por outro lado, um terço das MCD apresentam-se com fenótipo arritmogênico e com alto risco de MS em analogia à MCAVE. Em razão da sobreposição dos fenótipos, o teste genético é frequentemente necessário para o diagnóstico diferencial preciso entre essas duas entidades.¹³

A sarcoidose é uma doença que pode afetar o coração e que cursa com arritmias potencialmente fatais em consequência da presença de granulomas infiltrativos e fibrose. A parede livre do VD é afetada em 40% dos casos, enquanto no VE, o septo e a parede livre são os locais mais acometidos, por isso costuma ser um diagnóstico diferencial da MCAVE e da forma biventricular. Entretanto, alguns detalhes podem ajudar a diferenciar as duas afecções. A sarcoidose cardíaca é usualmente observada no contexto de uma desordem multiorgânica que envolve os pulmões, pele e olhos, já que a forma cardíaca isolada é rara. Na RMC, os granulomas miocárdicos podem ser evidenciados nas imagens pós-contraste como RT intramural irregular, localizado principalmente na parede lateral basal, não relacionado à distribuição coronariana e costuma regredir com a terapia imunossupressora. Um sinal intenso nos pontos de inserção do VD que se estende para o septo e o VD (“sinal do gancho”) também está associado a uma alta probabilidade de sarcoidose. Além disso, achados extracardíacos podem ser documentados, e a combinação com a PET-CT pode, finalmente, evidenciar a captação de fluorodesoxiglicose, o que é indicativo de lesões inflamatórias ativas.¹²

As miocardiopatias associadas a distúrbios neuromusculares (ou seja, distrofinopatias de Duchenne e Becker) podem ser indistinguíveis da MCAVE, especialmente quando o distúrbio cardíaco ocorre isoladamente. Como se observa na MCAVE, a cicatriz miocárdica evidenciada pela RMC localiza-se tipicamente na parede lateral com distribuição subepicárdica e atua como substrato para taquiarritmias ventriculares, que acarretam risco de MS. Há também uma sobreposição no background genético, uma vez que as mutações dos genes LMNA e FLNC podem ocorrer não apenas na MCAVE, mas também nas distrofias musculares, sendo a “cardiomiopatia hipocinética não dilatada” a aparência fenotípica típica da doença determinada por essas mutações.¹³

Raciocínio clínico-terapêutico

A experiência do nosso grupo de miocardiopatias genéticas com a MCAVE fundamenta-se na tomada de decisão em time multidisciplinar (HEART-Team) com profissionais que têm familiaridade com essa condição, envolvendo geneticistas clínicos, imaginologistas cardiovasculares, eletrofisiologistas e cardiologistas clínicos. A tomada de decisão central envolve o emprego do CDI, a interrupção da prática de exercícios de alto rendimento e o aconselhamento genético.

Em muitos pacientes portadores de mutações genéticas específicas, pelo alto risco de MS por arritmia, mesmo na ausência de disfunção ventricular importante, se faz necessário o implante do CDI. O impacto do betabloqueador e de outros medicamentos antiarrítmicos é limitado na supressão de sintomas e a ablação das arritmias por radiofrequência, frequentemente por via epicárdica, tem sido empregada com sucesso.

A MS cardíaca representa o desfecho mais temido, contudo há poucos dados na literatura da contribuição da MS cardíaca nestas variantes de MCA, provavelmente pela dificuldade de diagnóstico post mortem, levando ao subdiagnóstico da associação de morte MS e MCAVE.⁸ Miles et al. demonstraram recentemente, o envolvimento do VE (87%) na grande maioria dos casos de MS, através de estudo histopatológico de portadores de MCA.³⁷

O crescente conhecimento sobre o desfecho arritmico, perfil genético, e as intervenções terapêuticas mudaram a história natural da cardiomiopatia arritmogênica nas últimas décadas.⁸ O tratamento da MCAVE engloba a terapêutica padrão para IC nos pacientes que evoluem com disfunção miocárdica, o reconhecimento dos pacientes sob risco de MS, suas perspectivas de prevenção primária e secundária e a abordagem das arritmias que possam surgir no curso da doença.

Os fatores preditores de arritmias sustentadas na MCA foram inicialmente obtidos a partir de análises retrospectivas.³⁸ O risco de desenvolvimento de arritmia cardíaca potencialmente fatal está relacionado principalmente aos seguintes fatores: ocorrência de arritmia ventricular sustentada prévia, extensão da alteração estrutural miocárdica, grau de instabilidade elétrica, incluindo densidade de extrassístoles ventriculares ou TVNS, síncope cardíaca, idade, e perfil genético relacionado.³⁸

O implante do cardioversor desfibrilador

A decisão de implante do CDI deve ser tomada em conjunto entre o cardiologista e paciente, levando-se em consideração os riscos e benefícios, e expectativa de vida ao diagnóstico.

Algumas variantes genéticas, como LMNA, PLN, RBM20 e FLNC carregam alto risco de manifestação de arritmia ventricular e MS, os quais, por vezes, independem da FE do VE.³⁶ Desta forma, a estratificação de risco para MS nesta população é importante, e alguns marcadores de risco devem ser considerados³⁶ (Figura 3).

Recentemente, uma calculadora de risco foi desenvolvida (<https://lmna-risk-vta.fr/>) para prever o risco de MS em pacientes portadores de laminopatias. Em pacientes com um risco estimado de cinco anos $\geq 10\%$ e um fenótipo cardíaco manifesto (TVNS, FEVE < 50% ou atraso na condução atrioventricular), o implante de CDI deve ser considerado. Em portadores de variantes patogênicas LMNA com um fenótipo MCD, o exercício de alta intensidade foi associado a um alto risco de MS e piora da função ventricular, sendo, portanto, não recomendado.³⁹

Pacientes portadores de MCA que apresentem MS abortada por fibrilação ventricular (FV), taquicardia ventricular sem pulso ou TVS têm indicação de implante de CDI como forma de prevenção secundária de MS.⁸ Mais de 97% dos eventos arrítmicos ventriculares na MCA são devidos à TVS monomórfica, e apresentam alta taxa de reversão com terapia anti-taquicardia (em torno de 92% dos eventos), independente da duração do ciclo da taquicardia.³⁹ Desta forma, os principais consensos sobre prevenção de MS nessa população já trazem condutas individualizadas, de acordo com perfil genético identificado.⁸ As figuras 4 e 5 mostram os fluxogramas de recomendações para implante de CDI.

Em consenso recente, houve recomendação da avaliação de fatores de risco para arritmias ventriculares nos pacientes portadores de MCA.⁸ Esses fatores são úteis na determinação da indicação de implante de CDI principalmente nos pacientes que não apresentam FEVE reduzida. (Figura 3). A classe de recomendação é de II b para implante de CDI nos pacientes com a presença de três critérios maiores, dois critérios maiores e dois critérios menores ou um maior e quatro menores.

Estratificação dos critérios de risco para arritmias ventriculares nos pacientes portadores de cardiomiopatia arritmogênica		Principais marcadores de risco para morte súbita na miocardiopatia arritmogênica do ventrículo esquerdo				
MAIORES TVNS TV induzida ao EEF FEVE<50%	MENORES Sexo masculino >1000 EV/24 horas Disfunção de VD ≥ 2 variações desmossomais	Parada cardíaca ou taquicardia ventricular não tolerada hemodinamicamente	Síncope cardiogênica	Genótipo (LMNA, PLN, RBM20 e FLNC)	Extensão da área de fibrose	Instabilidade elétrica ventricular: TV / TVNS / EV>1000 nas 24 horas

Figura 3 – Estratificação dos critérios de risco para arritmias ventriculares e principais fatores de risco para morte súbita na miocardiopatia arritmogênica do ventrículo esquerdo. VD: ventrículo direito; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; EEF: estudo eletrofisiológico; TV: taquicardia ventricular; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; EV: extrassístoles ventriculares.

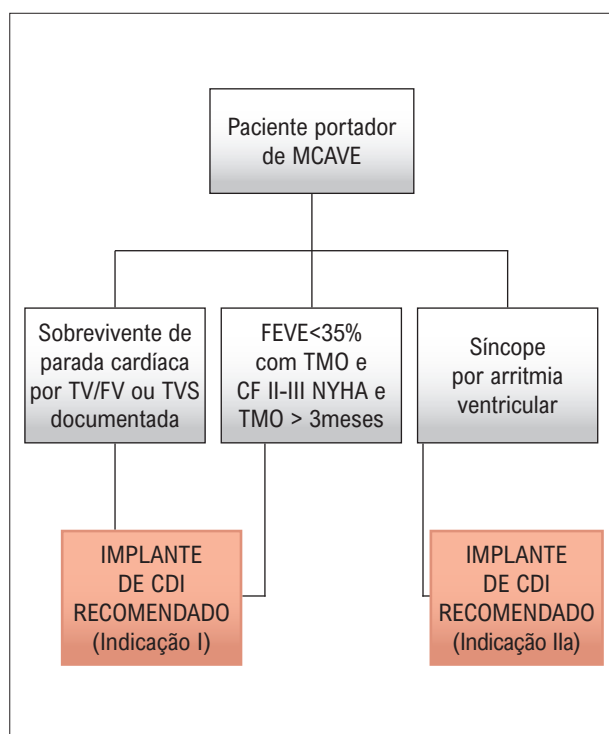


Figura 4 – Fluxograma com recomendações para implante de cardioversor desfibrilador. TV: taquicardia ventricular; FV: fibrilação ventricular; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TMO: terapia médica otimizada; CDI: cardioversor desfibrilador implantável; MCAVE: miocardiopatia arritmogênica de ventrículo esquerdo. Adaptado de Towbin et al.⁸

Ablação

Nas últimas décadas, grandes progressos ocorreram nas técnicas de ablação por radiofrequência, incluindo o mapeamento eletroanatômico. Registros recentes evidenciam boas taxas de sobrevida livre de taquicardia ventricular após procedimento de ablação nos pacientes que apresentam arritmia ventricular bem tolerada e sem alto risco para morte súbita.^{40,41} A avaliação dessa forma de tratamento no acometimento do VE é escassa, com dados na literatura evidenciando o acometimento simultâneo dos dois ventrículos (Figura 6).^{41,42}

A abordagem epicárdica em pacientes com acometimento de VD já foi demonstrada por vários autores, e pode ser utilizada na maioria dos casos, com exceção nos casos mais avançados, em que a extensão do acometimento pode fazer com que o istmo crítico esteja na porção endocárdica.^{43,44}

É possível que o substrato arritmogênico dos pacientes portadores de TVS monomórfica bem tolerada seja distinto daquele existente nas arritmias ventriculares malignas. Nesse sentido, a MCAVE possui vários fenótipos de desfecho, influenciados diretamente pelo genótipo.

Estudos abordando desfechos arritmicos pontuais como ciclo da taquicardia, taquicardias ventriculares monomórficas bem toleradas podem trazer informações importantes sobre estes fenótipos. Desta forma, os pacientes que se beneficiariam de um procedimento de ablação seriam selecionados.

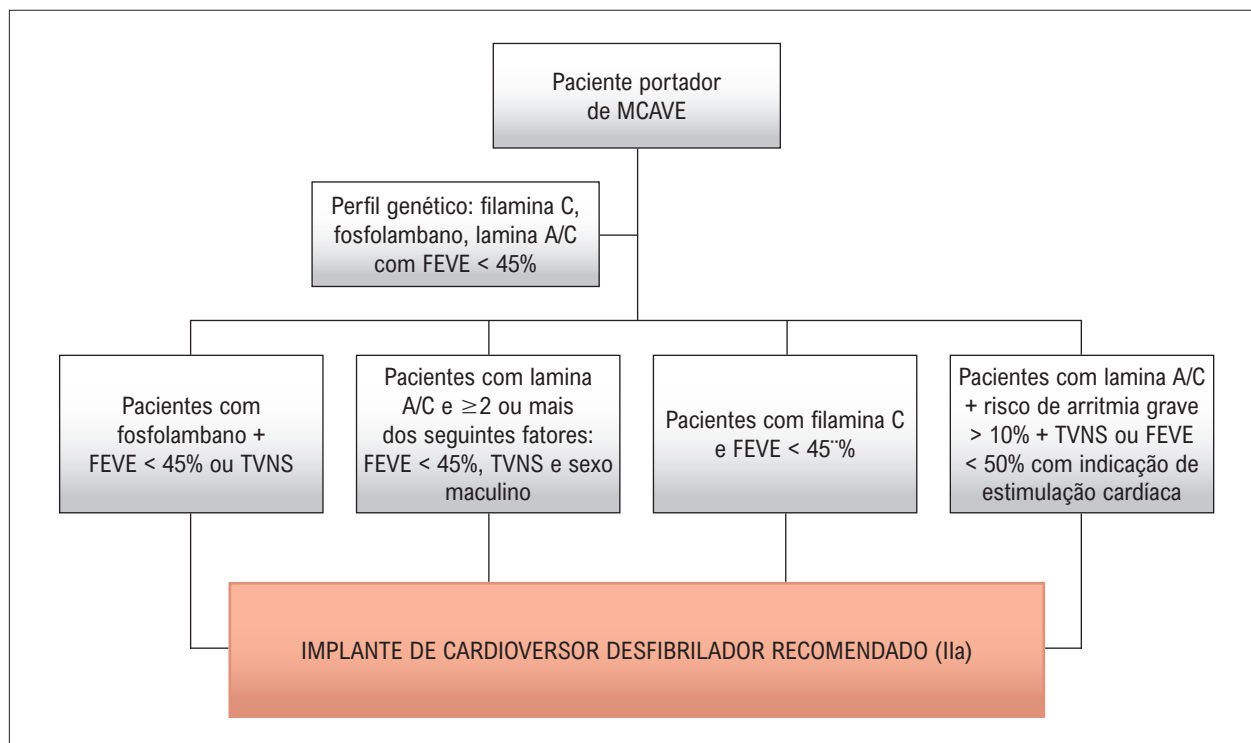


Figura 5 – Fluxograma demonstrando indicação de implante de cardioversor desfibrilador implantável de acordo com perfil genético; MCAVE: miocardiopatia arritmogênica de ventrículo esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; adaptado de Towbin et al.⁸

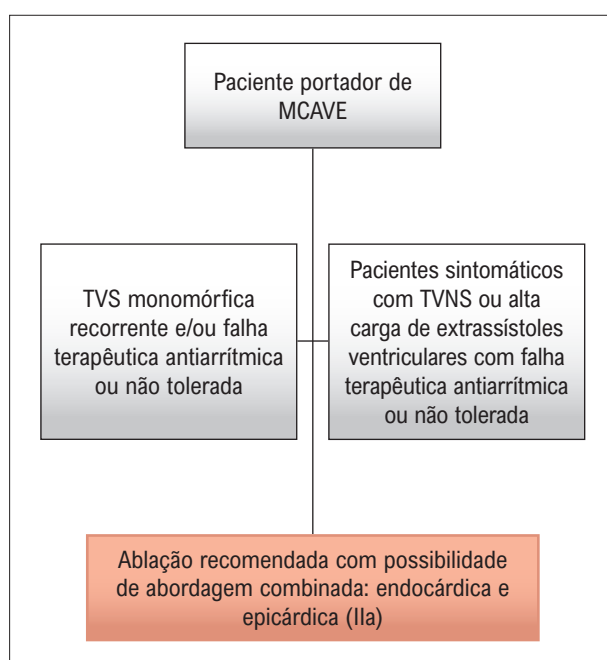


Figura 6 – Fluxograma de recomendação para ablação. MCAVE: miocardiopatia arritmogênica de ventrículo esquerdo; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada. Adaptado de Towbin et al.⁸

Tratamento antiarrítmico

A instituição de tratamento antiarrítmico na MCAVE visa reduzir a incidência de arritmias adrenérgicas, relacionadas ao exercício, bem como reduzir terapias nos pacientes já portadores de CDI com alta carga arritmica.

Os betabloqueadores não se mostraram efetivos no cenário de displasia arritmogênica do VD em coorte prévia. Sua maior indicação é para pacientes com arritmias supraventriculares, que não fazem uso de CDI ou àqueles com choques inapropriados pelo dispositivo.

Amiodarona e sotalol podem ser utilizados para pacientes portadores de CDI com terapias apropriadas (para taquicardia ventricular ou FV) e com arritmias ventriculares sintomáticas.

Exercício físico e cardiomiopatia arritmogênica

Dados sobre exercício físico na MCAVE são escassos. Estudos prévios demonstraram que exercícios de alta intensidade ou competitivos aumentam a chance de desenvolvimento de disfunção de VD e VE, e de arritmias ventriculares, bem como de pior sobrevida por arritmias ventriculares sustentadas.⁴⁵⁻⁴⁸

A atividade física tem quatro grandes dimensões: modo ou tipo de atividade, frequência, duração e intensidade. A atividade pode ser considerada recreativa ou competitiva e assim deve ser categorizada, bem como os exercícios de resistência como aqueles com moderada a alta demanda.⁴⁹ Também deve ser categorizada de acordo com o equivalente metabólico (MET); neste contexto, uma publicação prévia⁵⁰ estabeleceu associação entre o MET e uma variedade de atividades físicas e, assim, deve-se avaliar a intensidade do exercício para recomendação (<https://sites.google.com/site/compendiumofphysicalactivities/>).⁵⁰

Exercícios de alta intensidade (>10 METs) devem ser desencorajados, com > 10 METs, como futebol, canoagem e ciclismo competitivos. Por outro lado, atividades de baixa intensidade (< 5 METs) como caminhadas, a prática de golfe e yoga podem ser realizadas de forma regular.

A variante R14delPLN é responsável por arritmias durante o exercício físico, de forma desproporcional, devendo ser considerada na orientação genótipo específica.⁵¹

Em contraste com os dados ainda limitados para recomendações de exercícios a pacientes com teste genético positivo para MCA e fenótipo negativo, vários estudos mostram consistentemente que o exercício de alta intensidade está associado a maior risco de arritmias ventriculares independente do genótipo.^{46,48,52,53}

Considerações finais

O acometimento exclusivo do VE na MCA vem sendo observado, e seu diagnóstico foi recentemente estabelecido, pelos Critérios Internacionais de 2020. Sua etiologia genética é heterogênea e seu genótipo deve ser determinado, tanto para a confirmação diagnóstica quanto para a determinação do prognóstico e do tratamento.

Além disso, é necessária elevada suspeita clínica diante dos diferentes fenótipos, principalmente para o reconhecimento dos casos assintomáticos e aqueles com apresentação semelhante à miocardite. Para tanto, devem-se utilizar os *red flags*, como história familiar sugestiva, alterações eletrocardiográficas típicas e presença de fibrose evidenciada pela técnica do RT na RMC.

O reconhecimento e diagnóstico correto da MCAVE proporcionam a individualização de condutas baseadas numa relação genótipo-fenótipo, prevenindo desfechos desfavoráveis e MS, sua complicação mais temida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Redação do manuscrito: Torbey AFM, Nascimento EA, Carvalho AB, Mesquita ET; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Torbey AFM, Nascimento EA, Carvalho AB, Neves DG, Couto RGT, Pimentel SVT, Maia EC, Mesquita ET.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Ana Flávia Malheiros Torbey pelo Programa de Pós Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

- Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, Bauce B, Bariani R, Boffagna G, et al. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(18):e021987. doi: 10.1161/JAHA.121.021987.
- Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, Celeghin R, Marinas MB, Giorgi B, et al. 'Hot phase' Clinical Presentation in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Europace.* 2021;23(6):907-17. doi: 10.1093/eurpace/euab343.
- Bariani R, Rigato I, Cipriani A, Marinas MB, Celeghin R, Basso C, et al. Myocarditis-Like Episodes in Patients with Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Systematic Review on the So-Called Hot-Phase of the Disease. *Biomolecules.* 2022;12(9):1324. doi: 10.3390/biom12091324.
- Caforio ALP, Re F, Avella A, Marcolongo R, Baratta P, Seguso M, et al. Evidence from Family Studies for Autoimmunity in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Associations of Circulating Anti-Heart and Anti-Intercalated Disk Autoantibodies with Disease Severity and Family History. *Circulation.* 2020;141(15):1238-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043931.
- Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right Ventricular Dysplasia: A Report of 24 Adult Cases. *Circulation.* 1982;65(2):384-98. doi: 10.1161/01.cir.65.2.384.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the Cardiomyopathies: A Position Statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, et al. 2019 HRS Expert Consensus Statement on Evaluation, Risk Stratification, and Management of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019;16(11):e301-e372. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.007.
- Bariani R, Rigato I, Cason M, Marinas MB, Celeghin R, Pilichou K, et al. Genetic Background and Clinical Features in Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(15):4313. doi: 10.3390/jcm11154313.
- Corrado D, Marra MP, Zorzi A, Boffagna G, Cipriani A, Lazzari M, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: The Padua Criteria. *Int J Cardiol.* 2020;319:106-114. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005.
- Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Evaluation of the Current Diagnostic Criteria and Differential Diagnosis. *Eur Heart J.* 2020;41(14):1414-29. doi: 10.1093/eurheartj/ehz669.
- Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy. *Heart.* 2022;108(9):733-43. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316944.
- Mattesi G, Cipriani A, Bauce B, Rigato I, Zorzi A, Corrado D. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: Genotype-Phenotype Correlations and New Diagnostic Criteria. *J Clin Med.* 2021;10(10):2212. doi: 10.3390/jcm10102212.
- Coats CJ, Quarta G, Flett AS, Pantazis AA, McKenna WJ, Moon JC. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation.* 2009;120(25):2613-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874628.
- Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2017;121(7):784-802. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309345.
- Lipshultz SE, Law YM, Asante-Korang A, Austin ED, Dipchand AI, Everitt MD, et al. Cardiomyopathy in Children: Classification and Diagnosis: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140(1):e9-e68. doi: 10.1161/CIR.0000000000000682.
- Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy: An Under-Recognized Clinical Entity. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(25):2175-87. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.019.
- Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. When Rare Illuminates Common: How Cardiocutaneous Syndromes Transformed our Perspective on Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Cell Commun Adhes.* 2014;21(1):3-11. doi: 10.3109/15419061.2013.876415.
- Augusto JB, Eiros R, Nakou E, Moura-Ferreira S, Treibel TA, Captur G, et al. Dilated Cardiomyopathy and Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: A Comprehensive Genotype-Imaging Phenotype Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(3):326-36. doi: 10.1093/ehjci/jez188.
- Eden M, Frey N. Cardiac Filaminopathies: Illuminating the Divergent Role of Filamin C Mutations in Human Cardiomyopathy. *J Clin Med.* 2021;10(4):577. doi: 10.3390/jcm10040577.
- Brun F, Gigli M, Graw SL, Judge DP, Merlo M, Murray B, et al. FLNC truncations Cause Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Med Genet.* 2020;57(4):254-7. doi: 10.1136/jmedgenet-2019-106394.
- Wadmore K, Azad AJ, Gehmlich K. The Role of Z-disc Proteins in Myopathy and Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3058. doi: 10.3390/ijms22063058.
- Bariani R, Cason M, Rigato I, Cipriani A, Celeghin R, De Gaspari M, et al. Clinical Profile and Long-Term Follow-Up of a Cohort of Patients with Desmoplakin Cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2022;19(8):1315-24. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.04.015.
- Cipriani A, Marra MP, Bariani R, Mattesi G, Vio R, Bettella N, et al. Differential Diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Phenocopies Versus Disease Variants. *Minerva Med.* 2021;112(2):269-80. doi: 10.23736/S0026-4806.20.06782-8.
- Brodehl A, Gaertner-Rommel A, Milting H. Molecular Insights Into Cardiomyopathies Associated with Desmin (DES) Mutations. *Biophys Rev.* 2018;10(4):983-1006. doi: 10.1007/s12551-018-0429-0.
- Kohela A, van Rooij E. Fibro-Fatty Remodelling in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol.* 2022;117(1):22. doi: 10.1007/s00395-022-00929-4.
- Piriou N, Marteau L, Kyndt F, Serfaty JM, Toquet C, Le Gloan L, et al. Familial Screening in Case of Acute Myocarditis Reveals Inherited Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathies. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1520-33. doi: 10.1002/ehf2.12686.
- He J, Xu J, Li G, Zhou D, Li S, Zhuang B, et al. Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy: A Clinical and CMR Study. *Sci Rep.* 2020;10(1):533. doi: 10.1038/s41598-019-57203-2.
- Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, Pavlou M, García-García A, Cipriani A, et al. Importance of Genotype for Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the 2019 ARVC Risk Calculator. *Eur Heart J.* 2022;43(32):3053-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehac235.
- Tessier R, Marteau L, Vivien M, Guyomarch B, Thollet A, Fellah I, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Detection of Myocardial Inflammation in Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2022;15(7):e014065. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.122.014065.
- Zorzi A, Bettella N, Tatangelo M, Del Monte A, Vessella T, Poscolieri B, et al. Prevalence and Clinical Significance of Isolated Low QRS Voltages in Young Athletes. *Europace.* 2022;24(9):1484-95. doi: 10.1093/eurpace/euab330.

32. Monda E, Rubino M, Palmiero G, Verrillo F, Lioncino M, Diana G, et al. Multimodality Imaging in Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2023;12(4):1568. doi: 10.3390/jcm12041568.
33. Rapezzi C, Arbustini E, Ciforlo AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. Diagnostic Work-Up in Cardiomyopathies: Bridging the Gap between Clinical Phenotypes and final Diagnosis. A Position Statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1448-58. doi: 10.1093/eurheartj/ehs397.
34. Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, Judge DP, Kantor PF, McBride KL, et al. Genetic Evaluation of Cardiomyopathy-A Heart Failure Society of America Practice Guideline. *J Card Fail*. 2018;24(5):281-302. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.03.004.
35. Landstrom AP, Kim JJ, Gelb BD, Helm BM, Kannankeril PJ, Semsarian C, et al. Genetic Testing for Heritable Cardiovascular Diseases in Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(5):e000086. doi: 10.1161/HCG.0000000000000086.
36. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.
37. Miles C, Finocchiaro G, Papadakis M, Gray B, Westaby J, Ensam B, et al. Sudden Death and Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;139(15):1786-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037230.
38. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017 Nov 21;136(21):2068-2082.
39. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, et al. Ventricular Arrhythmias in the North American Multidisciplinary Study of ARVC: Predictors, Characteristics, and Treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(2):119-25. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.035.
40. Laredo M, Silva LO, Extramiana F, Lellouche N, Varlet É, Amet D, et al. Catheter Ablation of Electrical Storm in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2020;17(1):41-48. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.06.022.
41. Gandjbakhch E, Laredo M, Berrueto A, Gourraud JB, Sellal JM, Martins R, et al. Outcomes after Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia without Implantable Cardioverter-Defibrillator in Selected Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Europace*. 2021;23(9):1428-36. doi: 10.1093/europace/euab172.
42. Santangeli P, Zado ES, Supple GE, Haqqani HM, Garcia FC, Tschabrunn CM, et al. Long-Term Outcome with Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1413-21. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003562.
43. Berrueto A, Acosta J, Fernández-Armenta J, Pedrote A, Barrera A, Arana-Rueda E, et al. Safety, Long-Term Outcomes and Predictors of Recurrence after First-Line Combined Endoepicardial Ventricular Tachycardia Substrate Ablation in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Impact of Arrhythmic Substrate Distribution Pattern. A Prospective Multicentre Study. *Europace*. 2017;19(4):607-16. doi: 10.1093/europace/euw212.
44. Philips B, Riele AS, Sawant A, Karedy V, James CA, Murray B, et al. Outcomes and Ventricular Tachycardia Recurrence Characteristics after Epicardial Ablation of Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12(4):716-25. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.12.018.
45. Riele AS, James CA, Sawant AC, Bhonsale A, Groeneweg JA, Mast TP, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy in the Pediatric Population: Clinical Characterization and Comparison with Adult-Onset Disease. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(6):551-60. doi: 10.1016/j.jacep.2015.08.004.
46. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise Increases Age-Related Penetrance and Arrhythmic Risk in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy-Associated Desmosomal Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1290-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.033.
47. Sawant AC, Riele AS, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Tandri H, et al. Safety of American Heart Association-Recommended Minimum Exercise for Desmosomal Mutation Carriers. *Heart Rhythm*. 2016;13(1):199-207. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.08.035.
48. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith HJ, et al. Vigorous Physical Activity Impairs Myocardial Function in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and in Mutation Positive Family Members. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(12):1337-44. doi: 10.1002/ejhf.181.
49. Strath SJ, Kaminsky LA, Ainsworth BE, Ekelund U, Freedson PS, Gary RA, et al. Guide to the Assessment of Physical Activity: Clinical and Research Applications: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(20):2259-79. doi: 10.1161/01.cir.0000435708.67487.da.
50. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: A Second Update of Codes and MET Values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1575-81. doi: 10.1249/MSS.0b013e31821ece12.
51. van Rijsingen IA, van der Zwaag PA, Groeneweg JA, Nannenberg EA, Jongbloed JD, Zwiderman AH, et al. Outcome in Phospholamban R14del Carriers: Results of a Large Multicentre Cohort Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(4):455-65. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000374.
52. Sawant AC, Bhonsale A, Riele AS, Tichnell C, Murray B, Russell SD, et al. Exercise Has a Disproportionate Role in the Pathogenesis of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy in Patients without Desmosomal Mutations. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001471. doi: 10.1161/JAHA.114.001471.
53. Ruwald AC, Marcus F, Estes NA 3rd, Link M, McNitt S, Polonsky B, et al. Association of Competitive and Recreational Sport Participation with Cardiac Events in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Results from the North American Multidisciplinary Study of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1735-43. doi: 10.1093/eurheartj/ehv110.

