



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Maria Teresa Almeida e Sousa Martins da Rocha
Displasia arritmogénica do ventrículo direito

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Maria Teresa Almeida e Sousa Martins da Rocha
Displasia arritmogénica do ventrículo direito

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cardiologia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Professor Doutor Manuel Joaquim Vaz Lopes da Silva**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Portuguesa de Cardiologia**

março, 2012

FMUP

Eu, **Maria Teresa Almeida e Sousa Martins da Rocha**, abaixo assinado, nº mecanográfico **060801085**, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2012

Assinatura: *Maria Teresa Rocha*

Nome: Maria Teresa Almeida e Sousa Martins da Rocha

Endereço eletrónico: med06085@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 913876102

Número do Bilhete de Identidade: 13366209

Título da ~~Dissertação~~/Monografia (cortar o que não interessa):

Displasia arritmogénica do ventrículo direito

Orientador: Professor Dr. Manuel Joaquim Lopes Vaz da Silva

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projeto: Cardiologia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação~~/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2012

Assinatura: *Maria Teresa Rocha*

Título: Displasia arritmogénica do ventrículo direito

Title: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia

Autora: Maria Teresa Almeida e Sousa Martins da Rocha

Contato eletrónico: med06085@med.up.pt

Telemóvel: 913876102

Aluna da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Morada institucional: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Resumo: 248 palavras

Abstract: 221 palavras

Texto: 11.486 palavras

Índice

Resumo.....	6
Palavras-chave.....	6
Abstract.....	7
Keywords.....	7
Lista de abreviaturas.....	8
Introdução.....	9
Material e métodos.....	10
Diagnóstico.....	11
Patologia.....	12
Aneurismas.....	13
Atrofia miocárdica, apoptose e necrose.....	13
Inflamação.....	14
Infiltração/substituição fibro-adiposa.....	16
Envolvimento do ventrículo esquerdo.....	18
Classificação.....	20
História natural.....	20
Etiologia.....	22
Genética.....	25
Constituição dos discos intercalares.....	26
Sinalização pela β -catenina e γ -catenina.....	28
Genes que codificam proteínas dos desmossomas.....	28
Placoglobina.....	29
Desmoplaquina.....	31
Placofilina.....	33
Desmogleína e desmocolina.....	35

Genes que codificam proteínas extra-desmossomas.....	37
Patogénese.....	40
Modelo desmossómico.....	40
Modelo desmossómico e alterações da sinalização intracelular.....	42
Genética e aplicação clínica.....	44
Conclusão.....	48
Agradecimentos.....	49
Bibliografia.....	50
Figuras.....	57
Tabelas.....	62
Anexos.....	67

Resumo

A cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito (CAVD) é uma doença primária do músculo cardíaco com uma prevalência estimada de 1 em cada 5.000 indivíduos, representando uma causa importante de morte súbita em atletas e jovens com idade inferior a 35 anos. A patologia da doença é classicamente caracterizada por uma distrofia geneticamente determinada do ventrículo direito, com achados macroscópicos, como aneurismas, e histológicos, como a substituição do miocárdio por tecido fibro-adiposo, necrose, apoptose e inflamação. O conceito patológico foi alargado após o reconhecimento recente dos subtipos biventricular e dominante ventricular esquerdo. A clínica da doença apresenta um espectro alargado, podendo incluir, numa fase precoce (“concealed”), taquiarritmias ventriculares fatais sem alterações histológicas associadas. Está descrita uma ocorrência familiar da doença em 30 a 50% dos casos, com uma transmissão autossómica dominante, penetrância incompleta e expressão variável, o que torna o seu diagnóstico desafiante. Os genes codificadores de diferentes componentes dos desmossomas foram associados à doença, sendo que estes são responsáveis pela integridade mecânica dos tecidos cardíaco e epitelial e estão envolvidos em vias de sinalização intracelular. Os avanços do conhecimento genético estão associados a novas perspetivas na patogénese, diagnóstico e rastreio familiar genético da doença. No entanto, são necessários novos estudos prospetivos para compreensão mais aprofundada dos mecanismos moleculares e interação genético-ambiental, determinantes da heterogeneidade fenotípica que caracteriza a doença e torna o seu diagnóstico e estratificação de risco tão complexos. Este artigo consiste numa revisão da CAVD, focando-se na patologia, diferentes perspetivas etiopatogénicas, genética e sua aplicação clínica.

Palavras-chave: cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito; patologia; genética; fenótipo; desmossoma; sinalização intracelular; patogénese; rastreio; diagnóstico.

Abstract

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a heart muscle disease with an estimated prevalence of 1 in 5.000 and is a leading cause of sudden cardiac death in athletes and people aged less than 35 years. Pathology is classically characterized by a genetically determined dystrophy of the right ventricle with macroscopic findings such as aneurysms and histological fibrofatty replacement, necrosis, apoptosis and inflammation. Recently recognized biventricular and left-dominant subtypes enabled a broader concept of the disease. The clinical picture has a wide spectrum and may include an early “concealed phase” with fatal ventricular tachyarrhythmia associated with a minimal histological substrate. Familiar occurrence with autosomal dominant pattern of inheritance, reduced penetrance and variable expression has been proven in 30% to 50% of the cases which poses a challenging diagnosis of the disease. The causative genes of the disease encode different components of the desmosome which are responsible for the mechanical strength of cardiac and epithelial tissues and are involved in signaling pathways. Genetic advances of the disease brought new perspectives for disease pathogenesis, diagnosis and familiar screening. However, larger prospective studies are needed for a deeper understanding of pathogenic molecular mechanisms and genotype-environment interactions which determine phenotypic diversity and difficult disease’s diagnosis and risk stratification. This article reviews ARVC mainly in its pathological aspects, different etiopathogenesis perspectives, genetics and its clinical applicability.

Keywords: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; pathology; genetics; phenotype; desmosome; signaling pathway; pathogenesis; screening; diagnosis.

Lista de abreviaturas

Designação	Português	Inglês
Bloqueio de ramo direito	BRD	RBB
Bloqueio de ramo esquerdo	BRE	LBB
Cardiodesfibrilhador implantado	CDI	ICD
Cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito	CAVD	ARVC
Cínase da síntase do glicogénio	GSK	GSK
Desmina	DES	DES
Desmocolina	DSC	DSC
Desmogleína	DSG	DSG
Desmoplaquina	DSP	DSP
Displasia arritmogénica do ventrículo direito	DAVD	ARVD
Eletrocardiograma	ECG	ECG
Fibrose miocárdica idiopática	FMI	IMF
Insuficiência cardíaca congestiva	ICC	CHF
Insuficiência cardíaca direita	ICD	RHF
Placofilina	PKP	PKP
Placoglobina	JUP	JUP
Proteína transmembranar 43	TMEM43	TMEM43
Proteína tumoral p63	p63	p63
Proteína 7 morfogénica do osso	BMP7	BMP7
Ressonância magnética nuclear	RMN	MRI
Taquicardia ventricular do trato de saída do ventrículo direito	TV-TSVD	RVOT-VT
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	TVPC	CPVT
Titina	TTN	TTN
Transforming growth factor beta-3	TGF β	TGF β
Ventrículo direito	VD	RV
Ventrículo esquerdo	VE	LV

Introdução

A Organização Mundial de Saúde definiu em 1996 a displasia/cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito (D/CAVD) como uma doença primária do músculo cardíaco caracterizada por alterações estruturais e funcionais do ventrículo direito devido à atrofia localizada ou difusa do miocárdio, resultante da sua substituição por tecido fibroso e adiposo. As alterações estruturais descritas, podem ser devidas à apoptose dos cardiomiócitos, inflamação miocárdica, atrofia miocárdica determinada geneticamente e possivelmente ao envolvimento de um vírus¹.

A CAVD é predominantemente uma doença autossómica dominante cujas alterações estruturais afetam sobretudo a parede livre do VD, a região subvalvular tricúspide, o apex e o trato de saída do VD, atingindo também o ventrículo esquerdo (VE). Tem sido descrita uma variante rara, de transmissão autossómica recessiva (doença de Naxos), cujos doentes têm um envolvimento típico do miocárdio, queratose palmar e cabelo lanuginoso² (figura 1).

Devido à dificuldade de estabelecer o diagnóstico definitivo e porque muitos doentes podem estar assintomáticos até à sua primeira manifestação, que pode ser morte súbita, as verdadeiras incidência e prevalência, permanecem desconhecidas³. No entanto, estima-se que afete aproximadamente 1 em cada 5.000 indivíduos⁴.

A síncope e a morte súbita devido a arritmias ventriculares, frequentemente desencadeadas pela atividade física intensa, são as manifestações mais típicas da doença. A CAVD é uma causa importante de morte súbita em jovens e atletas, havendo estudos que estimam que a doença é causa de morte súbita em 20% dos indivíduos com idade inferior a 35 anos⁵⁻⁷.

Em 30-50% dos casos descritos, foi possível demonstrar associação familiar, podendo os restantes casos atribuir-se ao aparecimento esporádico e a uma doença familiar com penetrância incompleta e expressão fenotípica variável^{3,8}.

A CAVD está associada a vários genes que codificam proteínas dos discos intercalares ou que lhes estão acopladas. A maioria das mutações estão identificadas em cinco genes que codificam proteínas dos desmossomas: plakofilina-2 (*PKP2*), desmoplaquina (*DSP*), plakoglobina (*JUP*), desmogleína-2 (*DSG 2*) e desmocolina-2 (*DSC 2*). Outros seis genes que codificam proteínas não associadas aos desmossomas têm sido apontados como tendo mutações causadoras de CAVD: transforming growth factor beta-3 (*TGFB3*), recetor da rianodina (*RYR2*), proteína transmembranar 43 (*TMEM43*), proteína tumoral p63 (*TP63*), desmina (*DES*), titina (*TTN*)⁹.

Esta cardiomiopatia foi primeiramente descrita em 1736 por Giovanni Maria Lancisi, que descreveu a doença em 4 gerações familiares³. No entanto, as primeiras séries clínico-patológicas foram referenciadas em 1982 por Fontaine *et al*¹⁰. Desde então, registaram-se grandes progressos na compreensão da sua etiopatogénese, das alterações anatomo-patológicas associadas e da sua apresentação clínica.

O objetivo principal deste trabalho é o de proceder a uma revisão bibliográfica, com destaque particular para a descrição dos diferentes genótipos e relação com os diversos fenótipos, nomeadamente, as alterações patológicas e sua patogénese na CAVD. Serão abordados sequencialmente os critérios de diagnóstico, a classificação, a história natural e o prognóstico, sucintamente e, de forma mais extensa, os achados patológicos, a etiopatogénese e as mutações genéticas e os fenótipos que se lhe associam.

Material e Métodos

A presente monografia foi feita com base numa pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *ISI Web of Science*. A pesquisa foi feita com base na procura de termos *MeSH* (*cardiomiopatia*, *displasia*, *cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito*,

genética, patologia), com pesquisa por nomes de autores e artigos, sem restrição por tipo de artigo ou ano de publicação.

Diagnóstico

Devido à expressão variável e penetrância incompleta que caracterizam a doença, o diagnóstico da CAVD constitui um desafio clínico. Os critérios de diagnóstico referentes à CAVD revistos e propostos pela Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of European Society of Cardiology em 2010, estão expressos na tabela 1, bem como os requisitos para fazer o diagnóstico (critérios *major* e *minor* e sua associação). Nestes critérios, são considerados parâmetros funcionais, estruturais, imagiológicos, histológicos, eletrocardiográficos e dados da história familiar. Comparativamente com os critérios da Task Force elaborados em 1994, estes apresentam maior sensibilidade para diagnosticar doença familiar e em fase precoce, apresentando, porém, maior risco de obter resultados falsos positivos^{11,12}. Devido à natureza progressiva que caracteriza a doença, deve ser feita uma reavaliação periódica dos pacientes com suspeita de CAVD que não preencheram, no entanto, os critérios diagnósticos da Task Force na avaliação inicial¹³.

Várias patologias constituem diagnósticos diferenciais da CAVD, nomeadamente a Taquicardia ventricular do trato de saída do ventrículo direito (TV-TSVD), caracterizada por taquicardias com configuração de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) também observáveis na CAVD, diferenciando-se desta por não apresentar alterações estruturais cardíacas. A Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC) também constitui um diagnóstico diferencial da CAVD², como será abordado adiante. Por fim, patologias causadoras de morte súbita devem ser excluídas, tais como a doença cardíaca isquêmica,

cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada, síndrome QT longo e síndrome de Brugada¹⁴.

Patologia

Os estudos clínico-patológicos de doentes com CAVD foram essenciais para descrever a histopatologia da doença, possibilitando, deste modo, uma melhor caracterização clínica e etiológica desta.

Dos 24 casos de CAVD estudados em 1982, Marcus *et al* observaram aspetos morfológicos chave da doença: dilatação da cavidade do ventrículo direito (VD), saculações/aneurismas da parede ventricular, presença de fibrose intra-miocárdica e de gordura subepicárdica. Estas alterações foram tipicamente detetadas numa área do ventrículo direito denominada “triângulo da displasia”, delimitada pela superfície anterior do infundíbulo pulmonar, o ápice e parede inferior do VD (ver figura 1). Achados microscópicos revelaram degenerescência dos miócitos, infiltração e substituição do miocárdio por tecido adiposo e fibroso e sinais inflamatórios¹⁰. As alterações observadas eram referidas como sendo resultado de uma anomalia do desenvolvimento cardíaco, tendo surgido, por este motivo, o termo “displasia” para nomear a doença (*teoria disontogenética*)^{10,15}.

Foi com o estudo de 9 famílias com CAVD, que Andrea Nava *et al* concluíram que a ausência de miocárdio resulta antes de um processo progressivo de atrofia miocárdica com infiltração de tecido adiposo e fibroso desde o epicárdio até ao endocárdio e com ocorrência de um claro “clustering” familiar¹⁶. Com a perceção do carácter familiar da doença e das semelhanças estruturais com distrofias musculares esqueléticas (distrofia de Duchene e de Becker), surge uma perspectiva *distrófica/degenerativa*, atualmente mais aceite para a etiopatogenia da

doença^{15,17}. As características morfológicas descritas nestes primeiros estudos foram posteriormente observadas em múltiplas autópsias, biópsias endomiocárdicas e em estudos imagiológicos de doentes com CAVD.

Aneurismas

A dilatação ventricular (segmentar ou difusa) e os aneurismas são achados fortemente associados à doença, ocorrendo devido ao adelgaçamento da parede ventricular. Os aneurismas são descritos em 20%-50% dos relatórios de autópsias, não sendo, no entanto, patognomónicos de CAVD, já que também são observados noutras patologias, como cardiomiopatia hipertrófica, sarcoidose cardíaca, entre outros. Em 50% dos casos são visíveis no triângulo da displasia¹⁸ (figura 1). Por ressonância magnética nuclear (RMN) podem detetar-se nestes segmentos aneurismáticos anomalias da contração ventricular (discinésia ou acinésia) quer no VD quer no ventrículo esquerdo (VE)^{18,19}.

Atrofia miocárdica, apoptose e necrose

A atrofia miocárdica referida acima ocorre progressivamente com a perda transmural de cardiomiócitos. Macroscopicamente, as lesões atróficas podem ser regionais ou difusas, podendo visualizar-se áreas com redução severa da espessura miocárdica. Histologicamente, observa-se uma redução e desorganização das fibras musculares, assim como morte de cardiomiócitos em diferentes estadios, sendo a percentagem de miócitos residuais inferior a 60% um critério *major* de diagnóstico^{7,15}. A apoptose foi evidenciada como um mecanismo de morte celular presente na CAVD num estudo *post-mortem* e noutro *in vivo* realizado a partir de biópsias endomiocárdicas. No primeiro estudo, *foram* observados sinais de ADN

fragmentado e expressão da caspase CPP32 e foi proposto que a ocorrência de apoptose é induzida pela hipóxia e lesões de isquemia-reperfusão decorrentes de quadros de taquiarritmias ventriculares, enquanto que no segundo estudo, foram apontadas as lesões inflamatórias como *triggers* deste processo^{20,21}. O estudo de Nagata *et al* demonstrou posteriormente que a apoptose não é um achado persistente na CAVD e que ocorre maioritariamente nas regiões do miocárdio adjacentes mas não sujeitas a substituição fibro-adiposa, sugerindo a apoptose como evento patogénico primário²². Estudos recentes demonstraram a possibilidade de avaliar de modo não invasivo a presença de apoptose e inflamação, quantificando imagiologicamente a captação miocárdica de ^{99m}tecnécio-anexinaV, podendo este método ser usado no futuro para monitorizar a evolução da doença ou a resposta à terapêutica²³. A necrose miocárdica é também um achado histológico de relevo, observando-se alterações degenerativas dos miócitos em várias fases^{7,10,18}. Num estudo com ratos transgênicos, com mutação na desmogleína, foi proposto que a necrose será o evento primário da distrofia progressiva observada na CAVD, levando às alterações patológicas subsequentes (inflamação, infiltração fibro-adiposa e atrofia).²⁴

Inflamação

A prevalência de achados inflamatórios varia de 5,5% a 79% de acordo com diferentes estudos^{7,25}. Após reverem vários estudos, Basso *et al* concluíram que os infiltrados inflamatórios estão referidos em dois terços dos casos²⁶. Está descrito que a inflamação pode afetar ambos os ventrículos e o septo e que consiste em infiltrados de linfócitos localizados na região subendocárdica, adjacentes a regiões de necrose ou a miócitos com alterações degenerativas. Foram também descritos casos de miocardite focal de células gigantes⁷. Um estudo recente demonstrou a possibilidade de avaliar a inflamação ventricular de modo não

invasivo, através da medição dos níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias e da realização de cintigrafia cardíaca com ⁶⁷Galium.²⁷

Duas perspectivas diferentes explicam a origem da inflamação: uma defende que esta constitui um processo reativo à morte celular e a outra defende que pode resultar de um processo primário infeccioso ou imunológico. O modo como as alterações genéticas se relacionam com a inflamação também está descrito e será referido adiante³. A infiltração de tecido fibro-adiposo é considerada por vários autores como um fenómeno de reparação consecutivo à inflamação²⁶. Assumindo a hipótese etiológica infecciosa, a infeção por enterovírus foi inicialmente testada de modo experimental em ratinhos, verificando-se o desenvolvimento de um quadro com semelhanças patológicas com a CAVD (miocardite, morte celular e formação de aneurismas)²⁸. Seguidamente, foi detetado pela primeira vez em 1998 o vírus coxsackie B3 no miocárdio de 3 pacientes com CAVD, sem deteção do RNA do enterovírus. Outros estudos tentaram detetar o genoma de enterovírus no miocárdio de pacientes, obtendo, porém, resultados controversos²⁹⁻³¹. Posteriormente, Bowles *et al* detetaram a presença de enterovírus e adenovírus tipo 5 (vírus DNA) em 58% dos doentes com CAVD esporádica³². Outros vírus cardiotrópicos, como o citomegalovírus, o vírus da hepatite C e o parvovírus B19, foram detetados por Calabrese *et al*²⁶. Houve também evidência serológica para a associação entre infeção por *Bartonella henselae* e a ocorrência de CAVD (12% dos pacientes tiveram títulos IgG positivos no teste de imunofluorescência), não tendo sido, porém, detetado o agente infeccioso no miocárdio dos doentes³³. Está descrito que a inflamação miocárdica poderá estar associada à progressão da doença e estar na base das chamadas “hot phases”, sendo estas fases de exacerbação da doença, que podem ter manifestações clínicas (alterações eletrocardiográficas e aumento da atividade arritmica) ou ser assintomáticas¹⁸.

Infiltração/ Substituição fibro-adiposa

A infiltração transmural do miocárdio por tecido fibroso e adiposo é uma característica histológica chave já referida, a qual desencadeia alterações na condução elétrica ventricular, contribuindo para o quadro de arritmias ventriculares³. Na RMN com ponderação em T1 (módulo *fast spin echo*), é possível observar facilmente a presença de tecido adiposo no miocárdio (figura 1) e a técnica de realce tardio com gadolínio permite evidenciar as áreas de fibrose, sendo que estudos clínico-patológicos mostraram que a extensão de áreas com realce tardio se correlaciona com o grau de arritmias^{34,35}. Por estas técnicas, também é possível distinguir casos de doença cardíaca isquêmica, nos quais a lesão é observada no subendocárdio, dos casos de CAVD, em que as lesões se encontram na região média da parede ventricular ou no subepicárdio¹⁸. A biópsia endomiocárdica é também um método importante para evidenciar este achado histológico. As amostras devem ser colhidas na parede livre do VD, por uma abordagem endocárdica. Contudo, estas são normalmente colhidas no septo interventricular para evitar a perfuração da parede e, sendo que este não possui epicárdio e é muitas vezes poupado das alterações patológicas, podem ser obtidos alguns resultados falsos negativos^{3,14}.

Dois variantes histológicas da infiltração transmural referida foram propostas por Basso *et al*: uma variante fibro-adiposa e outra exclusivamente adiposa. Segundo os investigadores, a base do diagnóstico de CAVD consistia na infiltração regional ou difusa de tecido adiposo ou fibro-adiposo do epicárdio ao endocárdio do VD¹⁵. Outros autores defenderam que as duas variantes podem ser dois estádios consecutivos da evolução da doença, sendo que a inflamação, morte celular e a fibrose induzem a transição de um estado adiposo para o fibro-adiposo³⁶. Nos estudos clínico-patológicos de d'Amati *et al*, o subtipo adiposo foi designado por “infiltrativo” e o fibro-adiposo por “cardiomiopático”, uma vez que este apresenta alterações mais marcadas nos miócitos (hipertrofia e atrofia). O primeiro foi observado nos

casos com envolvimento único do VD e clínica de morte súbita, enquanto o segundo era mais vezes de extensão biventricular e de pacientes com Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)³⁷. No entanto, há autores que negam a existência destas duas variantes. Após o estudo patológico de 25 casos de morte súbita, Burke *et al* defenderam que a variante exclusivamente adiposa não faz parte da entidade CAVD por ter diferenças significativas como a idade, ausência de história familiar de morte súbita e de outras características patológicas importantes (como envolvimento do VE, aneurismas, inflamação e atrofia)³⁸. Atualmente, para o diagnóstico de CAVD, a infiltração de tecido adiposo só pode estar ligada à CAVD se associada a fibrose e à alteração dos cardiomiócitos em vários estádios de morte celular^{25,39}, havendo critérios histomorfométricos definidos (tecido fibroso > 40%, tecido adiposo >3% e miócitos residuais <5%)^{36,40} (tabela 1).

Deste modo, é controverso que a infiltração adiposa isolada no miocárdio seja uma característica morfológica suficiente da CAVD. Há evidência de que a gordura subepicárdica no VD é observada em mais de 50% das autópsias^{18,38}. Está também descrito que uma certa quantidade de gordura subepicárdica na região antero-apical do VD é fisiológica e está presente em todos os indivíduos. No entanto, se estiver presente em maior quantidade, pode estar relacionada com o aumento da idade e peso corporal (*adipositas cordis*) ou estar associada a outras patologias como enfarte agudo do miocárdio, lipoma cardíaco, esclerose tuberosa, cardiomiopatia dilatada, entre outras^{36,40,41}. Segundo Burke *et al*, a presença de tecido adiposo subepicárdico na região antero-apical do VD é, então, relacionada com as alterações fisiológicas do envelhecimento, ao contrário da gordura subepicárdica na câmara de saída e parede posterior do VD e do tecido fibroadiposo subendocárdico, os quais são sinais patológicos da CAVD³⁸.

Relativamente às alterações fibróticas, na CAVD podem ser observados dois tipos: *intersticial* e *de substituição*. A primeira resulta de um processo reativo a desencadeantes (*triggers*), tais

como a inflamação, radiação, isquemia e hipertrofia, ao contrário da fibrose de substituição, que surge como um mecanismo de reparação após morte celular^{18,35}. A observação dos dois tipos de fibrose contribui para diversificar as teorias relativas à etiopatogénese da doença.

Envolvimento do VE

Inicialmente, considerava-se que as alterações patológicas descritas na CAVD eram restritas ao VD. No entanto, vários estudos com autópsias de casos de morte súbita vieram a confirmar um claro envolvimento do VE^{25,42}. No estudo clínico-patológico de Corrado *et al*, está descrito um envolvimento do VE em 76% dos casos, com lesões descritas como difusas e regionais, localizadas no septo interventricular e parede livre ventricular esquerda. Foi descrito um envolvimento frequente das regiões póstero-lateral e póstero-septal e foram achados histológicos a substituição transmural e subepicárdica por tecido fibro-adiposo, fibrose e a inflamação. Segundo o mesmo estudo, o envolvimento do VE é dependente da idade e resulta da progressão da doença, observando-se em casos com história mais prolongada da doença⁷. Estudos recentes com RMN, concluíram que alterações regionais subclínicas na contractilidade do VE se correlacionam diretamente com o grau de envolvimento do VD, confirmando o carácter progressivo da doença e apontando para a possibilidade de deteção precoce de envolvimento do VE⁴³.

No entanto, outra entidade não clássica, a *CAVD dominante esquerda*, que foi distinguida noutros estudos posteriores, apresenta um envolvimento primário do VE e não resultante da progressão da doença do VD para o VE^{4,35}. Esta entidade é pouco reconhecida e é subdiagnosticada, havendo autores que o justificam pelo fato de as suas características morfológicas serem sobreponíveis a outras cardiomiopatias, tais como a cardiomiopatia dilatada, forma biventricular da CAVD e miocardite⁴⁴.

Sen-Chowdhry *et al*, estudaram 200 pacientes com o diagnóstico de CAVD e verificaram que as zonas marcadas pelo realce tardio (indicador mais sensível para avaliar o grau de envolvimento ventricular por se correlacionar com a presença de tecido fibro-adiposo) eram maioritariamente localizadas na parede ínfero-lateral e na junção inferior do septo com a parede livre e estavam situadas na região subepicárdica e média da parede do VE⁴. Relativamente às alterações patológicas, para além daquelas descritas para o VD, foram relatados outros achados como bandas de fibrose circunferencial subepicárdica, níveis de fibrose em maior extensão que o tecido adiposo e o envolvimento septal em mais de metade dos casos, contrariamente ao que se observa na forma clássica, em que o septo raramente é envolvido^{35,45,46}. Reforçando a ideia de que a forma dominante esquerda consiste num envolvimento primário do VE, alguns estudos concluíram que em mais de 30% dos casos a dilatação e disfunção ventricular esquerda eram acompanhadas por função e volumes preservados no VD³⁵. Também foram descritos casos com clínica de CAVD, mas com achado histológico único de fibrose intersticial nas paredes inferior e lateral do VE e sem outras alterações morfológicas típicas da doença (como aneurismas). Estes achados levantam a hipótese de que a entidade Fibrose miocárdica idiopática (FMI), que é causa de morte súbita em 1 a 3% dos casos e que é caracterizada pela fibrose intersticial da parede inferior do VE, pode ser sobreponível ao subtipo dominante esquerdo da CAVD ou até ser uma forma independente de CAVD. A ausência de tecido adiposo a acompanhar a fibrose pode contrariar esta hipótese, mas o fato de haver outros exemplos da doença, como o Síndrome de Carvajal, que também exibem este perfil histológico, argumenta a seu favor³⁵.

Numa perspetiva clínico-patológica, foi descrito por Tavora *et al* que as vítimas de morte súbita com achados de envolvimento extensivo circunferencial do VE eram mais jovens que as que tinham apenas alterações focais no VE, contrariando a ideia de que a fase da doença se correlaciona com o grau de alterações estruturais⁴⁵. A técnica de realce tardio com gadolínio

referida acima permite diagnosticar a forma dominante esquerda na sua fase subclínica, em que não existem alterações funcionais ventriculares observáveis na Ecocardiografia, detetando facilmente as áreas de substituição fibro-adiposa no VE⁴⁷.

Classificação

Com o reconhecimento do envolvimento ventricular esquerdo, foi possível classificar a CAVD em formas distintas: a *clássica*, em 39% dos pacientes, que consiste no envolvimento primário do VD, a *biventricular*, em 56% dos casos, com envolvimento paralelo inicial dos dois ventrículos e a *dominante esquerda* em 5% dos casos⁴. No entanto, estudos com autópsias contrariam esta distribuição, verificando que o envolvimento isolado do VE é mais frequente (38%) que a forma clássica (12%), mas confirmando que a forma biventricular é igualmente a forma mais comum de apresentação⁴⁵. Segundo as conclusões de um estudo de Sen-Chowdhry *et al*, as três categorias apresentam uma distribuição semelhante por idade, revelando o seu carácter independente e a sua coexistência na população⁴. Na forma clássica, a razão entre os volumes do VD e VE é superior a 1 (1.2); na dominante esquerda é inferior a 1 e na biventricular em estado avançado, caracterizada por uma dilatação marcada dos dois ventrículos, é aproximada a 1⁴.

História natural

Os aspetos clínicos dos subtipos de CAVD são igualmente distintos. A história natural da forma clássica foi descrita a partir da correlação de dados patológicos e clínicos, incluindo quatro fases distintas.

A primeira fase, “concealed” (oculta) é caracterizada por alterações estruturais subtis do VD (localizadas no “triângulo da displasia”), pela ausência de clínica ou, por vezes, pela ocorrência de arritmias ventriculares e possibilidade de a morte súbita ser a única

manifestação da doença, em particular em indivíduos jovens durante a prática de exercício físico intenso. Os estudos mostraram que, durante esta fase, não havia diferenças estruturais entre indivíduos assintomáticos e sintomáticos, o que demonstra a reduzida fiabilidade da clínica para avaliar o grau de progressão da doença. Além disso, o risco de morte súbita com clínica anterior ausente e presença de alterações estruturais mínimas, vem reforçar esta ideia. A fase seguinte, “overt electrical”, manifesta-se por uma clínica de arritmias ventriculares com configuração de bloqueio de ramo esquerdo (BRE), indicadora de origem no VD. Adicionalmente, as alterações estruturais, que continuam restritas ao VD, já são perceptíveis pelos métodos de imagem. Com a progressão e extensão da patologia miocárdica, surge a fase de “disfunção ventricular direita” com a função do VE mantida. Por fim, a fase terminal da doença caracteriza-se por uma “insuficiência biventricular”, na qual se verifica uma dilatação biventricular e disfunção sistólica. Esta fase terminal assemelha-se a casos de cardiomiopatia dilatada e pode evoluir para um quadro de ICC^{4,15,48,49}.

A história natural da forma dominante esquerda não está descrita, mas a sua clínica caracteriza-se por um quadro de arritmias com morfologia de bloqueio de ramo direito (BRD), indicadora de origem ventricular esquerda. O desvio esquerdo do eixo e as ondas T invertidas nas derivações ínfero-laterais são os achados frequentemente encontrados no ECG. A morte súbita é a complicação mais frequente, contrariamente à IC, que é um quadro raro nesta forma da doença³⁵. Na forma biventricular, ocorrem arritmias ventriculares com configuração de BRE ou de BRD ou então podem surgir ambos os tipos em 15% dos casos. Deste modo, o fenótipo deste subtipo pode ser, então, caracterizado pela clínica da forma clássica e/ou da forma dominante esquerda. Com a progressão da doença, tanto a forma biventricular como a dominante esquerda podem ter semelhanças com a cardiomiopatia dilatada, distinguindo-se pelo fato de a última se apresentar por um quadro de IC, ao contrário da CAVD que se caracteriza tipicamente pelo quadro arritmogénico⁴.

Etiologia

Antes da identificação do primeiro gene associado à CAVD, surgiram várias teorias para explicar a etiopatogenia da doença.

Inicialmente, surgiu a *teoria disontogenética*, que defendia que a atrofia miocárdica se justificava por um mecanismo patogénico de displasia apoptótica na parede ventricular direita, sendo este um processo semelhante, mas mais moderado que aquele decorrente na anomalia Uhl. Nesta última condição, está descrita uma aplasia ou hipoplasia congénita do miocárdio, com conseqüente sobreposição do epicárdio e endocárdio, mas sem sinais inflamatórios ou de substituição fibro-adiposa, manifestando-se por um quadro de insuficiência cardíaca direita (ICD) na infância. Contrariamente à CAVD, a anomalia Uhl também está associada a outras alterações, como a displasia da válvula tricúspide, atresia pulmonar e persistência do *ductus* arterioso e é habitualmente diagnosticada no período neonatal ou na infância^{15,49,50}. Para explicar a patogénese desta anomalia congénita, James *et al* defenderam que ocorre uma falha da inibição dos sinais apoptóticos e/ou falha dos sinais anti-apoptóticos, sendo que estes processos deveriam funcionar de modo equilibrado durante a morfogénese ventricular direita. No contexto da CAVD, este desequilíbrio na regulação da apoptose ocorre de modo episódico com início na adolescência, o que explicaria a manifestação mais tardia da doença comparativamente à anomalia Uhl. Períodos de recorrência apoptótica podem explicar, por sua vez, os eventos de morte súbita. Além disso, o quadro arritmogénico observado pode ser justificado pelo facto de as células em apoptose terem excitabilidade aumentada ou de a via de transmissão eléctrica estar alterada pela presença de células apoptóticas, com aparecimento conseqüente de circuitos de micro ou macro-entrada^{49,51}.

Segundo a *teoria degenerativa/distrófica*, a atrofia do miocárdio ocorre devido a um processo de morte celular progressiva causado por defeitos metabólicos ou ultra-estruturais determinados geneticamente. Como foi referido anteriormente, estudos de famílias com CAVD observaram este carácter progressivo da doença e uma associação familiar sugestiva de doença genética com padrão autossómico dominante e penetrância e expressão variáveis^{8,1516,42}. As semelhanças estruturais entre a atrofia miocárdica da CAVD e a distrofia muscular esquelética das doenças de Duchenne e Becker, assim como a descoberta de alterações genéticas no locus cromossómica 14q23-q24, reforçou esta perspectiva de distrofia miocárdica com componente genético. No entanto, a ausência de alterações musculares esqueléticas separa a CAVD destas duas entidades.

No contexto destas duas teorias e com a evidência da ocorrência de apoptose na CAVD por Mallat *et al* (*vide supra*), surgiu a hipótese de a apoptose ser o mecanismo etiopatogénico e o processo de morte celular que ocorre progressivamente na doença, tal como defende a teoria degenerativa. Como foi descrito anteriormente, este processo de morte celular era observado maioritariamente em áreas sem substituição fibro-adiposa, sugerindo o seu papel primário na patogénese, não sendo porém observado em todos os doentes. No entanto, para esclarecer o seu papel primário, têm que ser evidenciados os *triggers* que despoletam o início da apoptose, assim como a razão de esta ocorrer de modo intermitente, contrariamente ao que é observado na anomalia Uhl. De acordo com os dois estudos que evidenciaram a apoptose, um defendeu que esta é ativada após processos de isquemia miocárdica e outro que esta é induzida pela inflamação^{20,21,26,49}.

Segundo a *hipótese inflamatória*, a morte celular e substituição fibro-adiposa observadas na CAVD são secundárias a um contexto primário de miocardite crónica. Como foi referido anteriormente, os achados inflamatórios são um achado patológico comum na CAVD e a deteção miocárdica de vírus cardiotrópicos foi referida em vários estudos. A hipótese

etiológica de autoimunidade humoral foi excluída por um estudo, permanecendo, no entanto, plausível um mecanismo subjacente de imunidade mediada por células²⁶. Segundo vários autores, a constatação da associação familiar da doença não anula a possibilidade de a infecção e/ou imunidade terem um papel etiopatogénico, uma vez que a alteração genética pode influenciar o estado imunológico do indivíduo e assim aumentar a suscetibilidade infecciosa. Além disso, como sugerem Basso *et al*, a observação em estudos experimentais da seletividade da inflamação para o mioepicárdio do ventrículo direito, indica também uma possível influência genética para o local que é envolvido^{15,28}. De acordo com esta perspectiva infecciosa, a infecção vírica, geneticamente condicionada, é essencial para a expressão do fenótipo da doença, ou seja, é um fator etiológico chave para a sua patogénese e expressão. No entanto, como defenderam Sen-Chowdhry *et al*, o papel causal atribuído à infecção viral na patogénese não pode ser considerado como certo. A deteção de genoma viral no miocárdio de doentes com doença cardíaca isquémica e doença valvular, assim como a documentação da sua ausência em casos de CAVD, são evidências que desvalorizam a etiologia viral. Além disso, pode ser defendido que as alterações genéticas não aumentam a suscetibilidade infecciosa e estão antes relacionadas com alterações estruturais celulares. As razões indicadas apontam, assim, para um papel “espetador” das infeções virais e não para uma função causal e necessária. De qualquer modo, outros autores defendem que a infecção e a inflamação são importantes para a extensão das lesões miocárdicas e, assim, para a progressão da doença^{26,35,44}.

Segundo descreveram Calabrese *et al*, as teorias *inflamatória/infecciosa* e a *degenerativa* podem estar relacionadas. A apoptose pode estar envolvida na patogénese das infeções virais ou então ser induzida pela inflamação. Os autores reviram a evidência relativa a mecanismos de indução apoptótica ou inibição dos mecanismos anti-apoptóticos por vários vírus cardiotrópicos detetados no miocárdio de pacientes com CAVD (Coxsackievírus B3,

enterovírus, adenovírus). Também foram descritos os mecanismos que podem estar subjacentes à indução de apoptose pela inflamação (pela liberação de citocinas, ativação do receptor Fas e exocitose de produtos citotóxicos como a perforina)²⁶.

Por fim, segundo a hipótese da *transdiferenciação*, a infiltração adiposa pode dever-se à desdiferenciação dos miócitos cardíacos em adipócitos. d'Amatti *et al* descreveram um caso com características histológicas, imunohistoquímicas e ultra-estruturais sugestivas deste processo. Foram observados cardiomiócitos com vacúolos lipídicos que expressavam simultaneamente desmina (proteína dos miócitos) e vimentina (proteína dos adipócitos), o que aponta para um estado transicional entre os dois tipos celulares⁵².

Genética

Está descrita uma ocorrência familiar da DAVD em 30 a 50% dos casos^{8,18,53}. O estudo já referido de Andrea Nava *et al* revelou um padrão de hereditariedade autossômico dominante com penetrância incompleta e expressão variável¹⁶. A variabilidade de fenótipo entre familiares e a expressão incompleta da doença dificulta, porém, o seu diagnóstico, subestimando, assim, a prevalência de doença familiar¹⁸.

O *locus* cromossômico 14q23-q24 foi o primeiro a ser mapeado para a doença, em 1988. Foram pesquisados genes codificadores do citoesqueleto e de proteínas sarcoméricas, sem haver detecção de alterações, o que demonstrou que a CAVD é uma cardiomiopatia com bases genéticas distintas das cardiomiopatias hipertrófica e dilatada⁵⁴. Recentemente, o gene TGF- β 3 (CAVD 1) foi mapeado para o locus referido e foram detetadas mutações causadoras de hiper-expressão deste^{55,56}. No entanto, outros *loci* relacionados com a doença foram

posteriormente descobertos nos cromossomas 1, 2, 3, 6, 10, 12, 17 e 18, com classificação subsequente da CAVD em 12 tipos (ver figura 1 e tabela2).

O estudo genético de um síndrome raro cardio-cutâneo, caracterizado clinicamente pela tríade CAVD, queratoderma palmoplantar difuso e cabelo lanuginoso/frágil permitiu identificar o primeiro gene associado à CAVD (figura 1). Este síndrome denomina-se por Naxos devido à elevada prevalência da patologia na ilha grega de Naxos (1 em 1000) e caracteriza-se pelo aparecimento do fenótipo cutâneo durante a infância e alterações cardíacas sintomáticas durante a adolescência. O estudo de Protonotarios *et al* constatou, posteriormente, que o gene alterado era mapeado para o cromossoma 17 (*locus* 17q21) e concluiu também que a transmissão era autossómica recessiva e a penetrância completa noutra estudo de correlação genótipo-fenótipo. Posteriormente, identificou-se o gene JUP (da placoglobina) como o gene mutado. O estudo molecular deste síndrome cardio-cutâneo permitiu concluir que a CAVD tem por base alterações da adesão intercelular e possibilitou a identificação posterior de outros genes relacionados com a doença^{2,53,57-61}.

A adesão intercelular é essencial no miocárdio e na pele (em especial na região palmar e plantar), já que assegura a integridade estrutural destes tecidos, que estão expostos a um *stress* mecânico constante. As células epidérmicas e os cardiomiócitos possuem ambos um complexo juncional, constituído pelos desmossomas e junções adesivas, que assegura esta adesão.

Constituição dos discos intercalares

No músculo cardíaco, os discos intercalares asseguram a comunicação intercelular e são constituídos por três tipos de complexos: junções de hiato (“gap junctions”), junções adesivas (“fascia adherens”) e os desmossomas. Os três componentes devem estar devidamente

organizados de modo a assegurar uma normal função mecânica e eléctrica no coração. As “gap junctions” medeiam o transporte iónico entre as células e desempenham, nos cardiomiócitos, um papel essencial na condução eléctrica. São formados por dois semi-canais (conexões) que, por sua vez, são constituídos por seis subunidades (conexinas), sendo a conexina 43 a dominante no coração. Foi descrito que a função e estabilização das junções de hiato dependem da adesão intercelular (dependência mecano-eléctrica). Foi a partir desta ideia que um grupo de investigadores verificou que a presença de defeitos na adesão celular ou a descontinuidade entre o citoesqueleto e as junções intercelulares podem levar à remodelação das junções de hiato, desestabilizando-as e contribuindo para o quadro arritmogénico da CAVD^{3,62,63}. Por outro lado, as junções adesivas e os desmossomas asseguram a *adesão/ligação* mecânica entre as células (figura 2). Os desmossomas são elementos do disco intercalar que interagem com os filamentos intermediários (desmina no coração e queratina na pele). Existem três famílias de proteínas que integram os desmossomas (figura 3): as caderinas desmossómicas, a desmogleína (DSG) e a desmocolina (DSC), que são proteínas transmembranares constituintes das ligações extracelulares no “core” do desmossoma; a desmoplaquina (DSP), que se liga directamente aos filamentos intermediários; e as proteínas “armadillo”, Placoglobina (JUP) e Placofilina (PKP), que estabelecem a interação entre as caderinas e as plaquinas. Por fim, as junções adesivas são constituídas por glicoproteínas transmembranares dependentes de Ca^{2+} , as caderinas, que permitem o contato inter-celular. No coração, predomina a caderina-N, que interage a nível citoplasmático com a γ -catenina (placoglobina) e β -catenina, ligadas, por sua vez, à α -catenina que interage com os filamentos de actina do sarcómero^{2,53,63-65} (figura 2).

Sinalização pela β -catenina e γ -catenina

A γ -catenina e β -catenina apresentam homologia estrutural e funcional, com 88% de aminoácidos em comum e interação com as mesmas proteínas, estando descrito que competem funcionalmente uma com a outra (figura 2). A β -catenina é uma efetora da via de sinalização pelo Wnt, que, quando é ativada se liga no núcleo aos fatores de transcrição T cell factor/lymphoid enhancer factor (TCF/LEF), resultando na transcrição de genes alvo, que uma vez ativados levam a fibrogénese e adipogénese. Esta via participa na embriogénese e na regulação da proliferação e morte celular dos tecidos já formados, estando, assim, envolvida na carcinogénese. Quando esta sinalização pelo Wnt está inativa, a β -catenina é associada a um complexo multiproteico e fosforilada na sua porção citoplasmática pela cínase da síntase do glicogénio (GSK) que a sinalizada para uma posterior degradação pelo sistema ubiquitina-proteossoma, impossibilitando, assim, que esta migre para o núcleo. A γ -catenina (placoglobina) também é degradada do mesmo modo e pode ser ativada pela via do Wnt, mas demonstra uma especificidade diferente para os fatores de transcrição, podendo ativar ou suprimir a transcrição genética, dependendo dos genes alvo e do contexto celular^{66,67}. Como será abordado adiante, existem alterações desta via de sinalização intracelular estão implicadas na patogénese da CAVD.

Genes que codificam proteínas dos desmossomas

Um estudo norte-americano concluiu após o estudo genético de 82 doentes com CAVD que as mutações de genes codificadores de proteínas constituintes dos desmossomas estão presentes em 52% dos casos, justificando a expressão usada por muitos autores de que a CAVD é uma doença dos desmossomas⁶⁸. Na figura 3 podem visualizar-se as principais proteínas dos desmossomas (nos discos intercalares dos cardiomiócitos) implicadas na CAVD: placoglobina, desmoplaquina, placofilina-2, desmogleína-2 e desmocolina-2. Na tabela 2

pode ver-se os diversos genes, os seus *loci* cromossómicos e os fenótipos frequentemente associados nos vários tipos de CAVD.

Placoglobina

A placoglobina (JUP) é um elemento-chave dos desmossomas e junções adesivas, funcionando igualmente como sinalizadora intracelular (γ -catenina) de alterações estruturais das junções adesivas para o núcleo^{57,69}. Também foi provado o papel essencial da placoglobina na embriogénese cardíaca depois de serem observados defeitos graves cardíacos (rutura) e inviabilidade fenotípica em ratinhos knock-out para o gene^{70,71}.

Como foi referido anteriormente, a primeira alteração genética associada à CAVD foi identificada na síndrome de Naxos: uma deleção homozigótica de dois nucleótidos do gene JUP, que resulta num C-terminal truncado da placoglobina⁶⁰. Foi também descrita a remodelação dos discos intercalares e das “gap-junctions” com níveis reduzidos de conexina 43⁶⁹ (figura 4). No entanto, no estudo de duas famílias árabes com síndrome de Naxos, não foram detetadas mutações em nenhum dos genes dos desmossomas (inclusive o JUP), sugerindo que outros genes podem estar envolvidos⁷².

Posteriormente, o estudo de Asimaki *et al* demonstrou numa família alemã com CAVD uma mutação dominante no gene JUP (S39_K40insS), que resulta na inserção de um aminoácido no N-terminal da proteína (CAVD 12). Os doentes não apresentavam as alterações cutâneas do síndrome de Naxos, sugerindo haver mecanismos patogénicos distintos nas duas mutações. Os discos intercalares apresentavam redução dos níveis de conexina 43, desmoplaquina e placoglobina, havendo aumento do turnover da última por activação da sua via de degradação (*vide supra*)⁷³. A redução do sinal da PG também está presente em mutações dominantes de outros genes dos desmossomas, tornando a sua pesquisa por imunohistoquímica um teste

diagnóstico de relevo na CAVD, como será abordado adiante⁷⁴. Por fim, também se observou um aumento da proliferação celular e menor ocorrência de apoptose, apontando para a interferência nas vias de sinalização da JUP⁷³. Há estudos, como por exemplo o de Charpentier *et al*, que demonstraram que a JUP suprime fisiologicamente a proliferação epitelial e o crescimento de pêlos *in vivo*. Assim, havendo interferência nas vias de sinalização da proteína, é plausível que haja aumento da proliferação, como foi observado no estudo anterior e como é observado, por exemplo, no queratoderma palmoplantar⁷⁵.

Um estudo comparou os diferentes efeitos biomecânicos celulares das mutações que envolvem o C-terminal (no síndrome de Naxos) e o N-terminal (na CAVD 12) da JUP. Constatou-se que, no primeiro caso, há compromisso da adesão celular, enquanto que no outro há redução da rigidez celular. Este estudo demonstrou como mutações diferentes no mesmo gene podem ter efeitos celulares distintos, revelando também a possibilidade de haver vários mecanismos patogênicos na base da CAVD⁷⁶.

Para estudar o papel da PG na CAVD, Jifen Li *et al* criaram modelos de ratinhos *knock-out* para o gene JUP no coração, tendo estes apresentado achados histológicos diagnósticos de CAVD e uma clínica de IC. Neste estudo, houve, pela primeira vez, evidência de que a perda de JUP leva à ativação da sinalização pela β -catenina, sugerindo que os genes ativados por esta via estão relacionados com a patogênese da doença e que a JUP tem um papel antagonista da β -catenina no coração. Foram também detetadas alterações estruturais dos discos intercalares (redução das proteínas dos desmossomas), como observado noutros estudos⁷⁷. Os níveis de β -catenina estavam aumentados nos discos intercalares, sem, no entanto, haver compensação da função da JUP, tal como já tinha sido evidenciado em estudos anteriores⁷⁸. No entanto, os autores puseram como hipótese que a β -catenina possa exercer uma função de estabilização das "gap-junctions", o que explica a ausência do quadro arritmogênico neste estudo⁷⁷.

Por outro lado, ratinhos com deleção heterozigótica do gene JUP foram estudados como modelo de CAVD induzida pelo exercício físico de resistência ⁷⁹. Apresentaram clínica de CAVD sugestiva de envolvimento VD, cujo aparecimento foi acelerado pelo exercício. No entanto, não foram evidenciadas alterações no miocárdio (substituição fibro-adiposa, alterações estruturais nos desmossomas ou nas “gap-junctions”). Estes dados sugerem que a haplo-insuficiência da JUP pode não ser suficiente para o desenvolvimento de um fenótipo completo com alterações histológicas, podendo ser antes necessária a presença de um efeito dominante negativo pela JUP mutante. Além disso, o estudo também contraria a ideia de presença necessária de alterações estruturais nos discos intercalares para o desenvolvimento do quadro de CAVD e desvaloriza o papel da remodelação das “gap junctions” na patogênese das arritmias (presentes nos modelos)⁷⁹. Por fim, há também evidência de que mutações no gene JUP levam ao aumento da sinalização do TGF β , indicando outro mecanismo patogénico associado à doença⁸⁰.

Em suma, os estudos referidos indicam um papel claro do gene JUP na patogénese da doença, desde as implicações na adesão intercelular (figura 4), vias de sinalização e alterações das “gap-junctions”.

Desmoplaquina

A desmoplaquina é a proteína presente em maior quantidade nos desmossomas e, tal como já referido, assume uma função de relevo na adesão intercelular. Possui três domínios: N-terminal que estabelece ligação com a placoglobina e placofilina e o C-terminal com os filamentos intermediários (desmina) (figura 2).

O estudo de outra síndrome cardio-cutânea, síndrome de Carvajal, caracterizado clinicamente por cabelo lanuginoso, queratoderma epidermolítico palmoplantar e cardiomiopatia dilatada de envolvimento predominante esquerdo, permitiu associar posteriormente o gene da

desmoplaquina (DSP) à CAVD. O estudo mais detalhado do síndrome concluiu que a cardiomiopatia referida apresentava, porém, algumas características sugestivas de CAVD, como arritmias ventriculares, ondas T invertidas nas derivações pré-cordiais, fibrose e aneurismas no “triângulo da displasia”, sem, no entanto, haver substituição adiposa⁸¹. Inicialmente, foi identificada no síndrome uma mutação recessiva no gene DSP, a qual resulta numa proteína truncada sem o C-terminal (local de ligação à desmina). Os portadores da mutação não evidenciaram alterações cutâneas, o que, além de poder indicar um fenómeno de efeito-dose das mutações neste gene, poderá apontar para uma função residual da DSP ou substituição da sua função por outras proteínas dos desmossomas⁸². Posteriormente, foi descrita numa família de Jerusalém outra mutação recessiva no gene DSP, envolvendo igualmente o C-terminal da DSP, mas com diagnóstico claro de CAVD, além da clínica de cabelo lanuginoso e pêfigo foliáceo⁸³.

No entanto, estão igualmente descritas outras mutações que não resultam em síndromes cardio-cutâneas. Por um lado, mutações dominantes *nonsense* do gene DSP no N-terminal estão associadas a um fenótipo unicamente cutâneo (queratoderma palmoplantar estriado)^{84 85}. Por outro lado, outra mutação dominante do gene DSP (S299R), no N-terminal da DSP na região de ligação à JUP, foi identificada numa família italiana com CAVD clássica (predominante envolvimento direito) e sem alterações cutâneas (CAVD 8)⁸⁶ (figura 2).

Neste contexto, estão descritas múltiplas mutações no gene DSP, envolvendo diferentes porções da proteína e traduzindo-se em diversos fenótipos. Para realçar esta ideia, é de referir um estudo genético da CAVD que identificou múltiplas mutações e criou modelos transgênicos. Primeiramente, foi constatado que a hiper-expressão do N-terminal em ratinhos se traduz em defeitos letais na morfogénese cardíaca, tal como já evidenciado em estudos anteriores e para o genes JUP e PKP2⁸⁷. Por outro lado, ratos transgênicos com mutações resultantes em expressão aumentada no C-terminal, tiveram desenvolvimento embrionário

normal, mas, em adultos, apresentaram algumas alterações sugestivas de CAVD, com envolvimento biventricular. Além disso, foi observada a remodelação ultra-estutural dos discos intercalares e das “gap junctions” e aumento da expressão de placoglobina, placofilina 2 e β -catenina. Estes dados indicam, por um lado, a possibilidade de ativação de vias de sinalização intracelular na patogénese da CAVD, como observado em mutações JUP. Além disso, é comprovado o papel chave da DSP na integridade do tecido cardíaco embrionário e adulto, a importância da remodelação dos discos intercalares na patogénese da doença, assim como as consequências distintas do envolvimento do N-terminal ou C-terminal da DSP⁸⁸.

Outro estudo demonstrou que uma família com mutação dominante “truncante” no C-terminal da DSP, apresentou CAVD dominante esquerda (arritmias de origem no VE, dilatação e fibrose), embora com características de envolvimento direito também presentes. Deste modo, tal como no síndrome Carvajal, o envolvimento do C-terminal parece estar associado a um envolvimento predominante do VE, sendo que a alteração da ligação à desmina, com compromisso do citoesqueleto, parece ser o mecanismo subjacente. Por outro lado, o envolvimento do N-terminal parece estar mais vezes relacionado com CAVD clássica. Estes achados enquadram-se na hipótese defendida por Sen-Chowdry *et al* de que o compromisso da adesão celular resulta num envolvimento do VD, por este apresentar maior distensibilidade, enquanto que o VE, sujeito a elevadas pressões, é suscetível a alterações nos filamentos intermediários^{4,69,89}. Outro estudo também evidenciou o envolvimento esquerdo, assim como a clínica frequente de morte súbita na CAVD 8⁹⁰ (tabela 2).

Placofilina 2

A placofilina (PKP) é um membro do grupo “armadillo” dos desmossomas e estabelece ligação entre as caderinas e a desmoplaquina. Além disso, também há evidência da sua localização no núcleo, onde pode assumir um papel de regulação da transcrição⁹¹. Existem

três isoformas da placofilina, sendo a PKP 2 a única presente nos desmossomas do miocárdio^{92,93}. Além disso, a PKP 2 pode, por sua vez, assumir duas isoformas distintas (PKP2a e PKP2b), estando descrito que a PKP2a é a dominante no coração⁹⁴.

A hipótese de o gene PKP 2 estar associado à DAVD surgiu a partir da observação de defeitos letais na morfogênese cardíaca em ratinhos com deleção homozigótica deste gene⁹⁵. Posteriormente, Gerull *et al* identificaram mutações heterozigóticas no gene PKP 2 em indivíduos com CAVD e sem envolvimento cutâneo (CAVD9) (figura 2). O estudo permitiu associar a PKP 2 CAVD e reforçar novamente a hipótese de que alterações estruturais nos desmossomas estão na base da patogênese da doença⁹⁶. A ausência de manifestações cutâneas pode ser explicada pelo fato de, na epiderme, a PKP 2 estar localizada no núcleo e a PKP 1 estar nos desmossomas, a qual mantém a sua função na presença de mutações do PKP 2⁹⁷.

Tal como já referido para os outros genes, alterações no gene PKP2 estão associadas à remodelação dos discos intercalares. Além disso, foram detetadas alterações nas “gap junctions”, com menor expressão de conexina-43, de uma proteína anti-apoptótica (HSP90) e com redução dos níveis e da interação com a DSP^{95,98}.

As mutações no gene PKP 2 representam alterações genéticas major na CAVD. Num estudo, foram detetadas mutações no gene PKP 2 em cerca de metade dos indivíduos com CAVD e em 70% dos indivíduos com familiares de primeiro grau doentes⁹⁹. Estão descritos múltiplos tipos de mutações, as quais estão associadas a uma variedade de fenótipos, desde a ausência de clínica, ou de critérios suficientes para o diagnóstico de CAVD, à presença de quadros severos. No entanto, há estudos que referem um envolvimento preferencial do VD. Estes dados apontam para uma penetrância incompleta das mutações, questionam a validade dos critérios de diagnóstico da Task Force, assim como valorizam o papel do teste genético para rastrear indivíduos assintomáticos¹⁰⁰. No entanto, 23% das mutações PKP 2 associadas à CAVD são variações *missense*, sendo que estas podem ser causadoras diretas da doença,

serem apenas modificadoras ou, por outro lado, representarem polimorfismos neutros. Deste modo, a interpretação destas mutações não deve ser linear, o que traz implicações na realização de rastreio e diagnóstico genético. Uma vez que a presença de uma mutação patogénica é um critério major de diagnóstico, a identificação das variações genéticas que não são causadoras de doença torna-se muito relevante. A título de exemplo, um estudo concluiu que a variante *missense* do exão 6 da PKP 2 (pArg490Trp), inicialmente considerada como patogénica, é apenas um polimorfismo sem repercussão fenotípica^{94,101,102}.

Desmogleína e desmocolina

A desmogleína (DSG) e desmocolina (DSC) são caderinas constituintes dos desmossomas, com uma porção extracelular que estabelece adesão entre as células, uma transmembranar e uma intracelular que interage com a JUP e PKP2 (figura 2). Há três isoformas de cada uma, sendo as DSG 2 e DSC 2 as únicas que estão presentes no miocárdio, ao contrário dos outros subtipos que estão restritos aos tecidos epiteliais estratificados. Ambas as caderinas são codificadas por genes do *locus* 18q12.1¹⁰³.

Dois estudos evidenciaram, pela primeira vez, diferentes tipos mutações dominantes no gene DSG 2 em doentes com CAVD (CAVD 10). A maioria das mutações envolveu o domínio extracelular da proteína, o qual participa diretamente na interação celular. Num dos estudos, metade dos casos tinha um envolvimento predominante do VE e nenhum apresentou fenótipo cutâneo. A compensação da DSG 2 pelas restantes isoformas expressas na epiderme pode explicar a ausência de manifestações cutâneas. Alterações ultra-estruturais, como a redução dos desmossomas e alargamento dos espaços intercelulares, também foram observadas^{104 105}.

Um estudo de correlação genótipo-fenótipo de famílias com CAVD demonstrou que as mutações DSG 2 estão associadas a uma grande heterogeneidade fenotípica. Também foi observada uma penetrância cada vez mais elevada ao considerar os critérios da *Task Force*

modificados ou o envolvimento do VE. Além disso, estiveram presentes achados clínicos em indivíduos com menos de 12 anos, que não estariam abrangidos nos critérios, o que alertou para a manifestação da doença na infância. O estudo permitiu, assim, associar o envolvimento do VE ao gene DSG 2, assim como questionar novamente a sensibilidade dos critérios da *Task Force*¹⁰⁶. O estudo com ratos transgênicos com hiper-expressão de DSG 2 reproduziu características da CAVD (morte súbita em idade jovem, dilatação biventricular, etc), tendo sido o primeiro estudo a observar passo a passo as alterações histopatológicas com a progressão da doença. Concluiu-se que a necrose miocitária foi o evento iniciador da distrofia progressiva da doença. No entanto, sendo as mutações da DSG 2 pouco frequentes na CAVD, os dados não podem ser generalizados para todos os casos²⁴.

Relativamente à desmocolina, Syrris *et al* evidenciaram pela primeira vez a associação entre o gene DSC 2 e a CAVD. Foram detetadas duas mutações heterozigóticas (uma deleção no domínio extracelular e uma inserção no C-terminal, onde é estabelecida a ligação com a JUP) em indivíduos e familiares com CAVD e, novamente, sem fenótipo cutâneo (CAVD 12). Tal como evidenciado para as mutações dos genes DSP e DSG 2, foi detetado um envolvimento do VE, revelando-se, neste estudo, mais frequente que os achados no VD. As mutações também demonstraram novamente uma penetrância incompleta¹⁰⁷. Embriões peixe-zebra *knock-out* para o gene DSC 2 apresentam, no miocárdio, alterações marcadas na estrutura dos desmossomas e depressão da função contrátil, demonstrando a importância da proteína na morfogénese e função cardíacas¹⁰⁸.

Estudos posteriores distinguiram mutações que envolvem o N ou C-terminal da desmocolina. No primeiro caso, observou-se que as mutações *missense* interferem com o processo de maturação e com a localização normal da desmocolina, resultando em níveis reduzidos de proteína funcional nos desmossomas. Por outro lado, o envolvimento do C-terminal resultou numa menor ligação à JUP, o que sugere que haja uma associação patogénica entre a DSC 2 e

a PG^{109,110}. Redução nos níveis e na interação com a conexina 43 também foram descritos recentemente¹¹¹. Por fim, um estudo recente também revelou que uma mutação *missense* no domínio intracelular da desmocolina, que inicialmente era considerada como sendo diretamente patogénica, representa apenas um polimorfismo que pode ter, porém, algum papel modificador de outras mutações causais¹¹².

Genes que codificam proteínas incorporadas extra-desmossomas

Outros genes, não relacionados com os desmossomas, foram associados à CAVD, o que permitiu alargar o conhecimento da patogénese da CAVD (tabela 1).

Mutações *missense* no gene do recetor da rianodina cardíaco (RyR 2) (responsável por mediar a libertação de Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático para o citoplasma) foram identificadas em quatro famílias com CAVD 2. Esta entidade, primeiramente descrita por Nava *et al*, é caracterizada por um envolvimento segmentar do VD, mas apresenta uma clínica peculiar e distinta das outras formas de CAVD: arritmias ventriculares polimórficas, síncope e morte súbita induzidas pelo esforço. As mutações resultam numa hiperfunção do receptor RyR 2, com entrada excessiva de cálcio para o citoplasma, o qual pode exacerbar a necrose e apoptose miocitária, levando, assim, às alterações degenerativas observadas na doença. Por sua vez, o exercício físico estimula, pelo aumento da frequência cardíaca e sobrecarga de volume, este transporte de Ca²⁺, gerando, assim, uma maior instabilidade elétrica e risco de arritmias fatais¹¹³⁻¹¹⁵. Como demonstraram Baucé *et al*, alguns indivíduos com estas mutações revelaram-se assintomáticos ou sem resposta arritmica ao teste de *stress*. Neste contexto, uma vez que a única manifestação da CAVD 2 é frequentemente a morte súbita, a terapêutica antiarritmica com bloqueadores β é eficaz e as mutações até agora identificadas são patogénicas, a realização do rastreio de mutações RyR 2 assume a maior relevância em famílias com história de arritmias polimórficas induzidas pelo esforço¹¹⁶.

Por outro lado, mutações semelhantes no RyR2 também estão associadas à Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), o que, segundo alguns autores, pode indicar que as duas patologias correspondem a diferentes graus de expressão fenotípica da mesma doença^{3,117}. No entanto, no caso da TVPC, está descrito que as mutações não resultam num transporte aumentado de Ca^{2+} , o que pode explicar as diferenças clínicas das duas doenças¹¹⁸.

Como já referido anteriormente, mutações numa região não traduzida (UTR) do gene TGF β 3, com hiper-expressão consequente neste, foram identificadas na CAVD 1 (forma clássica dominante). Uma vez que o TGF β 3 induz respostas fibróticas pelo aumento da expressão de genes da matriz extracelular, estas alterações genéticas poderão estar na base da fibrose miocárdica da CAVD. Além disso, a evidência de que o TGF β modula a expressão de genes de proteínas dos desmossomas, sugere que estas mutações possam interferir na estabilidade da adesão celular e, assim, ter uma via patogénica comum com as mutações nos desmossomas descritas anteriormente. No entanto, o fato de haver famílias com CAVD 1 sem serem detetadas mutações no TGF β questiona a sua associação com a doença. Várias hipóteses podem ser pensadas neste contexto: mutações noutros genes podem regular, ainda assim, a expressão de TGF β ou a mutação identificada pode não ser diretamente causal, mas sim ligada a outros genes da CAVD^{55,119}.

O *locus* 3p23 foi isolado na CAVD 5 numa família de uma população da ilha de Newfoudland, no Canadá. Posteriormente, constatou-se que o gene mutado era o da proteína transmembranar tipo 43 (TMEM 43), concluindo-se que está associado a uma forma da doença autossómica dominante, com penetrância completa, grande incidência de morte súbita em idade precoce e IC nos sobreviventes, assim como com diferenças clínicas entre sexos (esperança média de vida de 71 anos nas mulheres e de 41 anos nos homens)^{120,121}. Um estudo

recente constatou que o sinal imunorreativo da JUP estava reduzido nos indivíduos com estas mutações, sugerindo novamente uma via patogénica comum¹²².

Num artigo muito recente, está descrita uma mutação no gene da desmina (DES) no *locus* cromossómico 2q35 numa família sueca com CAVD 7 e miopatia miofibrilar¹²³. Estudos prévios desta família e de outros casos de CAVD 7 identificaram alterações genéticas no *locus* 10q22 e descreveram um fenótipo de CAVD associado a miopatia, mas sem identificação do gene envolvido^{56,124}. O gene DES também foi identificado recentemente num indivíduo com fenótipo de CAVD e alterações subclínicas no músculo esquelético (depósitos de desmina)¹²⁵.

Os genes responsáveis pelos tipos de CAVD 3, 4 e 6 ainda não foram identificados. No entanto, têm surgido recentemente novos genes associados à CAVD através de várias evidências (tabela 3). Uma mutação no gene p63 foi descrita num caso com displasia ectodérmica associada a CAVD¹²⁶. Além disso, um estudo recente identificou em familiares com CAVD clássica mutações patogénicas no gene da titina (TTN) que resultam numa degradação aumentada desta proteína de grandes dimensões, que forma um filamento contínuo ao longo das miofibrilas. A clínica também se caracterizou por uma grande incidência de arritmias auriculares em fase precoce e alterações do sistema de condução (disfunção do nó sinusal, bloqueio auriculoventricular e bloqueio intraventricular), sugerindo uma possível sobreposição fenotípica da CAVD com outras patologias do sistema de condução em portadores destas mutações, assim como uma possível extensão das alterações patológicas à aurícula direita¹²⁷.

Por fim, outros genes são candidatos a serem associados à doença, tais como o gene da *interacting protein 1* do NFκB, evidenciado em gado com síndrome cardio-cutâneo recessivo, o gene da estriatina (constituente dos discos intercalares) evidenciado num modelo canino com CAVD, genes de outros componentes dos desmossomas (plectina e pinina), assim como

genes de constituintes das junções adesivas e das “gap-junctions” (caderina N, α -catenina e conexina-43)¹²⁸⁻¹³⁰.

Patogénese

O estudo da genética da CAVD possibilitou um grande avanço na compreensão da patogénese da doença.

Modelo desmossómico

A frequência elevada de mutações em genes de componentes dos desmossomas fez surgir a hipótese de a “disfunção desmossómica” ser via patogénica central para o desenvolvimento da doença. O estudo ultra-estrutural de doentes com CAVD e mutações em genes dos desmossomas evidenciou a ocorrência de remodelação dos discos intercalares: com redução do número dos desmossomas, aumento do seu comprimento e alargamento das “gap junctions”¹³¹ (figura 4). O modelo transgénico com hiper-expressão do gene DSP (*vide supra*) também evidenciou alterações ultra-estruturais nos discos intercalares, dados que reforçam a ideia de que as alterações na adesão celular estão na base desta cardiomiopatia⁸⁸. Por outro lado, também há referência de outros modelos transgénicos sem alterações nos desmossomas^{24,79}.

Relativamente aos mecanismos patogénicos que sucedem a estas alterações genéticas, pensa-se que a deficiência de proteínas constituintes dos desmossomas ou a presença de proteínas disfuncionais interferem com a adesão inter-miocitária e integridade do miocárdio. Consequentemente, ocorre um destacamento/separação dos cardiomiócitos, especialmente quando expostos a um *stress* mecânico aumentado. Estas alterações resultam, então, num processo degenerativo progressivo com morte celular, o qual pode despoletar uma resposta inflamatória e, dado que a capacidade regenerativa dos cardiomiócitos é limitada, num

processo de reparação com a substituição fibrosa e/ou adiposa^{18,53,60,69,96,130}. O envolvimento preferencial do VD e da zona pósterolateral do VE, que, de acordo com a Lei de Laplace, sofrem uma maior tensão na parede devido à menor espessura que apresentam, assim como o facto de os atletas terem formas estruturalmente mais severas da doença, demonstra como o *stress* mecânico interfere com adesão celular e valida o modelo desmossómico¹³⁰. A progressão da doença não ocorre de modo contínuo, mas sim por fases/picos (“hot phases”) que podem ter ou não tradução clínica. Fatores externos como a inflamação, infeção, exercício físico podem, por sua vez, facilitar a ocorrência destes picos^{2,53,130}.

Por outro lado, um estudo defendeu que na CAVD a resposta inadequada ao *stress* mecânico resulta numa entrada aumentada de cálcio para os cardiomiócitos, por intermédio da sinalização pelas junções adesivas, que acarreta, por sua vez, efeitos adversos no acoplamento excitação-contracção, levando estes às alterações subsequentes da doença (apoptose, necrose e substituição fibro-adiposa). Esta hipótese explica o envolvimento primário do VD, que apresenta maior distensibilidade e está mais sujeito aos efeitos do *stress* mecânico. A associação da mutação no recetor RYR2 à CAVD2, argumenta a favor deste papel fisiopatológico do cálcio⁸⁶.

Relativamente à patogénese das arritmias, várias explicações têm surgido. Como referido anteriormente, alterações nos discos intercalares resultam numa remodelação das “gap junctions”⁶². Além disso, vários estudos de doentes com síndrome de Naxos, síndrome de Carvajal e com mutações PKP2 evidenciaram alterações nos níveis de conexina 43 (*vide supra*). Alguns estudos demonstraram também que a clínica arritmogénica pode estar associada à remodelação das junções-hiato sem, no entanto, haver outras alterações estruturais no miocárdio (substituição fibro-adiposa), o que pode explicar o quadro de arritmias na “fase concealed” da doença^{63,130,132,133}. No entanto, o grau com que esta remodelação contribui para o quadro arritmogénico da doença permanece por esclarecer.

Modelo desmossómico e alterações da sinalização intracelular

Os avanços da genética permitiram igualmente compreender que as alterações nas vias de sinalização pelos desmossomas também participam na patogénese da doença. Como referido anteriormente, a placoglobina (γ -catenina) apresenta homologia estrutural com a β -catenina e pode também ser transdutora de sinal da via do Wnt, sendo que ambas competem uma com a outra para a translocação nuclear, interação com os fatores de transcrição Tcf/Lef, degradação por ubiquitinação, incorporação nas junções adesivas e na formação desmossomas (“desmossomal assembly”). A ligação da placoglobina ao fator Tcf712 (também conhecido por Tcf-4) é, no entanto, mais fraca e estabelecida num local diferente do fator, resultando num efeito final de supressão da transcrição génica. A ativação da via do Wnt estimula a miogénese e inibe a adipogénese por inibir fatores de transcrição adipogénicos (PPAR γ e C/EBP α). Por outro lado, a inibição desta via leva ao estímulo da adipogénese, proliferação dos adipócitos, fibrogénese e apoptose. Neste contexto, levantou-se a hipótese de a placoglobina inibir a sinalização do Wnt e resultar, assim, nos achados patológicos da CAV^{134,135}. Garcia-Gras *et al* constataram em linhas celulares de miócitos de modelos transgénicos que a deleção do gene DSP levou à translocação parcial da placoglobina para o núcleo e à supressão consequente da via de sinalização do Wnt/ β catenina-Tcf/Lef. Estas alterações resultam num *switch* transcricional pela ativação dos fatores adipogénicos Wnt5b e o BMP7 (proteína 7 morfogénica do osso) e num aumento consequente da expressão de genes fibrogénicos e adipogénicos com fenótipo resultante de acumulação de gordura. O estudo permitiu concluir que a JUP é um mediador major da fibroadipogénese da CAVD através da inibição desta via de sinalização¹³⁶.

No entanto, a origem celular dos adipócitos continua a ser questionada. Tendo sido demonstrado que a sinalização para a fibroadipogénese seria proveniente de proteínas

mutadas dos desmosomas, os adipócitos apenas poderiam ter origem nas linhas celulares miocitárias (quer em células estaminais cardíacas residentes e circulantes quer nos cardiomiócitos maduros), uma vez que são as únicas que expressam desmosomas no coração. Neste contexto, recorrendo ao *genetic fate mapping* em células de ratos com deleção do gene DSP, verificou-se que os adipócitos têm origem em células progenitoras do designado *second heart field* (uma população de células progenitoras situada na mesoderme faríngea que pode ser a fonte de novo miocárdio). Contrariamente aos miócitos adultos, estas células têm potencial para se diferenciarem noutra linha celular e transformar-se, assim, em adipócitos antes de se converterem na linha miocitária. Além disso, uma vez que há evidência de que estas células dão origem aos miócitos do VD e sua câmara de saída pela via de sinalização do Wnt, estes estudos também permitiram explicar o envolvimento do VD na CAVD¹³⁷⁻¹³⁹. Por fim, outro mecanismo de patogénese é sugerido por Lombardi *et al*: os miócitos com defeitos nos desmosomas podem produzir fatores parácrinos que levam à diferenciação de pré-adipócitos, pericitos e fibrócitos em adipócitos maduros¹³⁵.

Um estudo evidenciou recentemente outra explicação molecular para a acumulação adiposa na CAVD. Foi sugerido que a menor expressão de PPAR α observada no VE e VD e a conseqüente menor oxidação dos ácidos gordos conduz à acumulação destes no miocárdio. Conseqüentemente, estes podem atuar como ativadores do PPAR γ (também aumentado no VD de doentes com CAVD) e este agir como fator de transcrição de genes que promovem a acumulação lipídica¹⁴⁰. Além disso, a associação do gene TMEM 43 à CAVD 5 e o fato de este ser um dos genes alvo do PPAR γ , reforça a hipótese da existência desta via adipogénica na doença¹²¹.

Genética e aplicação clínica

Os avanços nos conhecimentos moleculares sobre a CAVD permitiram uma nova abordagem da doença através da aplicação do teste genético na prática clínica. A utilidade do teste inclui a realização do rastreio familiar, o diagnóstico pré-sintomático, a confirmação diagnóstica, estratificação de risco, assim como a adoção de medidas preventivas e terapêuticas¹². No entanto, segundo os critérios definidos por Priori e Napolitano, a aplicabilidade clínica da genotipagem na CAVD ainda permanece por esclarecer, ao contrário de outras doenças hereditárias cardiovasculares como a cardiomiopatia hipertrófica ou o síndrome QT longo, cujos critérios são preenchidos na totalidade¹⁴¹.

Segundo vários estudos que investigaram mutações nos genes principais da CAVD (PKP2, DSP, DSG 2, DSC 2 E TGFβ3), a genotipagem rondou diferentes valores, mas com uma taxa total de detecção de 40%^{4,12,104}. Este valor pode estar sobrestimado pelos polimorfismos falsamente considerados como patogénicos ou, pelo contrário, subestimado pelo facto de as amostras em estudo serem de pequena dimensão e de não incluírem todos os genes da CAVD. De qualquer modo, como conclui Sen-Chowdry *et al*, a taxa de detecção de todos os genes é entre 40 e 50%, justificando, assim, a aplicação clínica do teste genético na CAVD¹⁴².

Tal como já referido, o gene PKP2 é o mais frequentemente mutado na CAVD com uma prevalência que abrange um grande intervalo (10% - 47% dependendo do estudo), seguindo-se o gene DSP (10-15%), DSG 2 (7-10%) e DSC 2 (2%)^{99,104,143}. Deste modo, o *screening* genético deve incluir, pelo menos, os primeiros 3 genes mais frequentes (“big 3”). No entanto, devido à grande diversidade de alterações genéticas que podem ocorrer na CAVD, a pesquisa não deve incluir apenas as mutações já conhecidas, uma vez que ocorrem em pouca proporção na CAVD. A reduzida repetição de mutações pode ser justificada por diferentes razões: pela elevada taxa de ocorrência de mutações espontâneas, pelo possível aparecimento de mutações de novo com elevada letalidade e/ou pelo facto de algumas mutações não terem sido

identificadas dado a tradução fenotípica ser inexistente ou não reconhecida. Embora existam *hot spots* (locais preferenciais no gene para a ocorrência de mutações) para os três genes principais, o valor preditivo do teste aumenta se for realizada uma análise sistemática dos exões e de todos os limites intrão-exão destes genes (sequenciação de todo o gene). No entanto, o procedimento é mais caro e levanta, deste modo, questões de custo-benefício^{101,142,144}.

A interpretação dos resultados do teste genético deve ser, no entanto, cuidada. Como já referido anteriormente, a presença de uma mutação num dos genes da CAVD não significa necessariamente que esta seja patogénica. Várias mutações, inicialmente consideradas como tal, vieram a ser identificadas como sendo polimorfismos que podem, porém, influenciar o risco de desenvolvimento da doença^{94,101,102,112}. No estudo de Kapplinger *et al*, constatou-se que as variações genéticas *background* (alterações genéticas presentes sem doença existente) são detetadas em 16% das vezes e correspondem maioritariamente a mutações *missense* (mutação pontual em que um único nucleótido é mudado, levando à introdução de um aminoácido diferente). Neste contexto, foram sugeridos alguns critérios para avaliar a probabilidade de patogenicidade de um teste com resultado positivo. As “mutações radicais” (inserções, deleções, mutações *nonsense* - mutação pontual que leva à génese de um *codon stop*) são muito prevalentes e, por isso, são consideradas como provavelmente patogénicas. Pelo contrário, a probabilidade de as mutações *missense* serem patogénicas é indeterminada, mas aumenta se estas estiverem presentes num doente caucasiano, se houver envolvimento de um *hot spot* dos genes DSP ou DSG 2 ou de um resíduo conservado na espécie dos genes PKP2 ou DSG 2. Deste modo, o resultado do teste genético não deve ser considerado como perfeitamente binário (positivo ou negativo), mas sim como uma análise probabilística¹⁴⁵.

Por outro lado, tem surgido evidência de que uma alteração genética pode não ser suficiente por si só para causar doença clinicamente evidente (“*overt clinical disease*”) e que um

segundo “hit” no mesmo gene (heterozigosidade composta), noutra gene (heterozigotia digênica) ou a interação com um fator ambiental poderão ser necessários. Um estudo verificou este fenómeno em 42% dos casos com mutações no PKP2 e outros estudos também o verificaram para os genes DSC 2 e DSG 2. Estas evidências justificam a penetrância incompleta e expressão variável da CAVD, valorizam a aplicação do teste genético no rastreio familiar e realçam a importância da sequenciação completa de todos os genes associados à doença. Além disso, a heterozigotia está associada, em alguns estudos, a uma clínica precoce e mais severa, o que também atribui ao teste genético um papel prognóstico^{142,145-148}.

Embora com as dificuldades de interpretação do teste genético, este assume grande relevância na realização de um diagnóstico pré-clínico no contexto de doença familiar. Não representando por si só uma ferramenta definitiva de diagnóstico de CAVD, permite, no entanto, identificar familiares assintomáticos com mutações e, assim, com risco herdado de vir a manifestar a doença. As manifestações da CAVD frequentemente desenvolvem-se na adolescência e na fase de adulto jovem e podem ser catastróficas: em 50% dos casos índice a primeira manifestação clínica é a morte súbita, ocorrendo frequentemente em jovens e atletas⁸. Um estudo revelou que a idade jovem é um fator preditivo independente para a ocorrência de fibrilação ventricular¹⁴⁹. Além disso, a penetrância incompleta característica da CAVD dificulta o seu diagnóstico clínico. Deste modo, torna-se relevante a realização de um rastreio “em cascata” (*cascade screening*) familiar com o objetivo de prevenir eventos fatais, especialmente em jovens. A estratégia preventiva engloba alterações de estilo de vida, tais como a não participação em desportos competitivos, o *follow-up* apertado, com objetivo de identificar sintomas de alarme, alterações eletrocardiográficas ou atividade arritmica e as terapêuticas profiláticas (bloqueadores β , amiodarona e cardiodesfibriladores implantáveis - CDI)¹². Vários estudos demonstram como o *follow-up* apertado e a terapêutica antiarritmica se traduzem em resultados favoráveis com menor ocorrência de morte súbita^{150,151}. Além

disso, está também demonstrado que a prática de exercício físico acelera a progressão da doença. No entanto, a prática de exercício não competitivo poderá ser permitida se forem realizados *check-up* regulares^{2,4,79}.

Por fim, a genotipagem assume igualmente um papel potencial de confirmação diagnóstica, uma vez que a doença pode manifestar uma grande variedade de fenótipos e as características clínicas apresentam reduzida especificidade. Um estudo prospetivo recente verificou que o teste genético foi confirmatório em 3/5 dos doentes com diagnóstico *borderline*, não confirmado clinicamente, o que validou esta aplicação do teste¹⁵². No entanto, a heterozigotia digénica e composta da CAVD aliada ao facto de cerca de metade dos doentes não possuírem nenhuma das mutações conhecidas, dificulta a interpretação de um teste negativo, não podendo ser excluída a possibilidade de haver uma alteração genética⁵³. De qualquer modo, a genotipagem poderá vir a constituir a abordagem diagnóstica de indivíduos com suspeita de CAVD, com um papel na exclusão dos seus diagnósticos diferenciais¹⁴². Por outro lado, algumas alternativas ao teste genético têm surgido recentemente. Um novo teste de diagnóstico baseado na análise imunohistoquímica de amostras de biópsias endomiocárdicas, com observação de níveis reduzidos de placoglobina nos discos intercalares, demonstrou elevada sensibilidade e especificidade, sendo necessários, porém, mais estudos para aplicar o seu uso na clínica⁷⁴.

A penetrância incompleta e a expressão variável confundem o impacto prognóstico do conhecimento de mutações genéticas e não justificam, por exemplo, o diagnóstico pré-natal. Além disso, está descrito que a história familiar de morte súbita não é um indicador prognóstico importante na CAVD. Embora já haja algumas correlações genótipo-fenótipo (DSP e DSG 2 associadas ao envolvimento do VE, mutações PKP2 a uma clínica mais precoce), a aplicação da genética para previsão do *outcome* e estratificação de risco da CAVD permanece sem interesse^{130,142,149}.

Em conclusão, o teste genético é aplicável atualmente nos casos índice com diagnóstico duvidoso/*borderline* e nos familiares de indivíduos portadores de mutações.

Conclusão

O conhecimento de CAVD sofreu uma grande evolução nos últimos 30 anos, nomeadamente nas suas características patológicas, clínicas, etiológicas, genéticas e patogénicas. A ideia clássica de anomalia congénita restrita ao VD foi alterada para um conceito de doença progressiva, geneticamente determinada e caracterizada por achados histológicos chave, também extensíveis ao VE, tais como a substituição fibro-adiposa, necrose, apoptose e inflamação. A CAVD é caracterizada por uma história natural peculiar, nomeadamente pela possibilidade de ocorrência precoce de eventos arrítmicos fatais associados a alterações histológicas mínimas. Por outro lado, a heterogeneidade fenotípica característica da doença, mesmo entre familiares, aliada à sua penetrância incompleta, tornam o diagnóstico de CAVD desafiante, dando grande relevância aos estudos genéticos. A partir do estudo do síndrome de Naxos, foi possível estabelecer a associação dos genes que codificam proteínas dos desmossomas à CAVD e criar uma nova perspetiva patogénica da doença. Além do modelo desmossómico, alterações em vias de sinalização intracelular, assim como noutros genes que codificam proteínas que não integram os desmossomas, revelaram-se implicadas na doença. Os recentes avanços no conhecimento molecular da CAVD representam novas armas de diagnóstico e rastreio genéticos, assim como possíveis alvos terapêuticos futuros. No entanto, novos estudos serão necessários para esclarecer a interação genético-ambiental, que determina a diversidade fenotípica da CAVD (interação com vírus cardiotrópicos, por exemplo), e para compreender mais aprofundadamente os mecanismos moleculares envolvidos, de modo a possibilitar a estratificação de risco e tratamentos modificadores da história natural desta doença que pode ser precocemente fatal sem a implantação de CDI.

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar ao Prof. Doutor Manuel Joaquim Lopes Vaz da Silva pela sua orientação e apoio que se revelaram fundamentais para a elaboração deste trabalho.

Agradeço igualmente à minha família e amigos, em especial ao meu pai e aos colegas Delfim, Marisa e Sara pela sua disponibilidade.

Bibliografia

1. Hess M, McKenna W, Shultheiss H. Myocardial disease. In: Camm L, Serruys, editor. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. Oxford University Press 2009. p. 665-716.
2. Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373(9671):1289-300.
3. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:45.
4. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, 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):1710-20.
5. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988;318(3):129-33.
6. McRae AT, 3rd, Chung MK, Asher CR. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a cause of sudden death in young people. *Cleve Clin J Med*. 2001;68(5):459-67.
7. Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1512-20.
8. Hamid MS, Norman M, Quraishi A, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1445-50.
9. Campuzano O, Alcalde M, Berne P, et al. Genetic testing of candidate genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Med Genet*. 2002;1-10.
10. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65(2):384-98.
11. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-14.
12. Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation*. 2006;113(13):1634-7.
13. Boldt LH, Haverkamp W. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis and risk stratification. *Herz*. 2009;34(4):290-7.
14. Herren T, Gerber PA, Duru F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a not so rare "disease of the desmosome" with multiple clinical presentations. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(3):141-58.
15. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation*. 1996;94(5):983-91.
16. Nava A, Thiene G, Canciani B, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(5):1222-8.
17. Basso C, Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: what's in a name? From a congenital defect (dysplasia) to a genetically determined cardiomyopathy (dystrophy). *Am J Cardiol*. 2010;106(2):275-7.
18. Sen-Chowdhry S, Morgan RD, Chambers JC, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment. *Annu Rev Med*. 2010;61:233-53.
19. Murphy DT, Shine SC, Cradock A, et al. Cardiac MRI in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(4):W299-306.
20. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, et al. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med*. 1996;335(16):1190-6.
21. Valente M, Calabrese F, Thiene G, et al. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol*. 1998;152(2):479-84.
22. Nagata M, Hiroe M, Ishiyama S, et al. Apoptotic cell death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a comparative study with idiopathic sustained ventricular tachycardia. *Jpn Heart J*. 2000;41(6):733-41.

23. Campian ME, Tan HL, van Moerkerken AF, et al. Imaging of programmed cell death in arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(8):1500-6.
24. Pilichou K, Remme CA, Basso C, et al. Myocyte necrosis underlies progressive myocardial dystrophy in mouse DSG 2-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Exp Med*. 2009;206(8):1787-802.
25. Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, et al. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation*. 2003;108(24):3000-5.
26. Calabrese F, Basso C, Carturan E, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol*. 2006;15(1):11-7.
27. Campian ME, Verberne HJ, Hardziyenka M, et al. Assessment of inflammation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(11):2079-85.
28. Matsumori A, Kawai C. Coxsackie virus B3 perimyocarditis in BALB/c mice: experimental model of chronic perimyocarditis in the right ventricle. *J Pathol*. 1980;131(2):97-106.
29. Heim A, Grumbach I, Hake S, et al. Enterovirus heart disease of adults: a persistent, limited organ infection in the presence of neutralizing antibodies. *J Med Virol*. 1997;53(3):196-204.
30. Heim A, Grumbach I, Stille-Siegener M, et al. Detection of enterovirus RNA in the myocardium of a patient with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by in situ hybridization. *Clin Infect Dis*. 1997;25(6):1471-2.
31. Calabrese F, Angelini A, Thiene G, et al. No detection of enteroviral genome in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Pathol*. 2000;53(5):382-7.
32. Bowles NE, Ni J, Marcus F, et al. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(5):892-5.
33. A HF, van der Loo B, G MS, et al. Serological evidence for the association of Bartonella henselae infection with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin Cardiol*. 2008;31(10):469-71.
34. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. The utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(1):38-45.
35. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2175-87.
36. Tansey DK, Aly Z, Sheppard MN. Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology*. 2005;46(1):98-104.
37. d'Amati G, Leone O, di Gioia CR, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinicopathologic correlation based on a revised definition of pathologic patterns. *Hum Pathol*. 2001;32(10):1078-86.
38. Burke AP, Farb A, Tashko G, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases? *Circulation*. 1998;97(16):1571-80.
39. Lorin de la Grandmaison G, Le Bihan C, Durigon M. Assessment of right ventricular lipomatosis by histomorphometry in control adult autopsy cases. *Int J Legal Med*. 2001;115(2):105-8.
40. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? *Cardiovasc Pathol*. 2005;14(1):37-41.
41. Kimura F, Matsuo Y, Nakajima T, et al. Myocardial fat at cardiac imaging: how can we differentiate pathologic from physiologic fatty infiltration? *Radiographics*. 2010;30(6):1587-602.
42. Miani D, Pinamonti B, Bussani R, et al. Right ventricular dysplasia: a clinical and pathological study of two families with left ventricular involvement. *Br Heart J*. 1993;69(2):151-7.
43. Jain A, Shehata ML, Stuber M, et al. Prevalence of left ventricular regional dysfunction in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a tagged MRI study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):290-7.

44. Di Bella G, Carerj S, Coglitore S. Left dominant arrhythmogenic cardiomyopathy a new clinical entity without a typical substrate of myocardial damage. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1570-1; author reply 1-2.
45. Tavora F, Zhang M, Franco M, et al. Distribution of biventricular disease in arrhythmogenic cardiomyopathy: an autopsy study. *Hum Pathol*. 2011.
46. Mackey-Bojack SM, Roe SJ, Titus JL. Sudden death with circumferential subepicardial fibrofatty replacement: left-sided arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy. *Am J Forensic Med Pathol*. 2009;30(2):209-14.
47. Deyell MW, Andrade JG, McManus BM, et al. The other side of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2011;27(2):263 e13-6.
48. Sen-Chowdhry S, Lowe MD, Sporton SC, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical presentation, diagnosis, and management. *Am J Med*. 2004;117(9):685-95.
49. Dokuparti MV, Pamuru PR, Thakkar B, et al. Etiopathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Hum Genet*. 2005;50(8):375-81.
50. Pamuru PR, Dokuparthi MV, Remersu S, et al. Comparison of Uhl's anomaly, right ventricular outflow tract ventricular tachycardia (RVOT VT) & arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C) with an insight into genetics of ARVD/C. *Indian J Med Res*. 2010;131:35-45.
51. James TN. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart: from postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1994;105:145-77; discussion 77-8.
52. d'Amati G, di Gioia CR, Giordano C, et al. Myocyte transdifferentiation: a possible pathogenetic mechanism for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(2):287-90.
53. Corrado D, Basso C, Pilichou K, et al. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart*. 2011;97(7):530-9.
54. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet*. 1994;3(6):959-62.
55. Beffagna G, Occhi G, Nava A, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res*. 2005;65(2):366-73.
56. Moric-Janiszewska E, Markiewicz-Loskot G. Review on the genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Europace*. 2007;9(5):259-66.
57. Rampazzo A. Genetic bases of arrhythmogenic right ventricular Cardiomyopathy. *Heart Int*. 2006;2(1):17.
58. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Patsourakos P, et al. Cardiac abnormalities in familial palmoplantar keratosis. *Br Heart J*. 1986;56(4):321-6.
59. Coonar AS, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, 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):2049-58.
60. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, 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):2119-24.
61. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, 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):1477-84.
62. Saffitz JE. Dependence of electrical coupling on mechanical coupling in cardiac myocytes: insights gained from cardiomyopathies caused by defects in cell-cell connections. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1047:336-44.
63. Saffitz JE, Asimaki A, Huang H. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: new insights into mechanisms of disease. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19(3):166-70.
64. Li J, Radice GL. A new perspective on intercalated disc organization: implications for heart disease. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:207835.
65. Remme CA, Bezzina CR. Cardiac desmosomal (dys)function and myocyte viability. *Cell Cycle*. 2010;9(7):1246-52.

66. Zhurinsky J, Shtutman M, Ben-Ze'ev A. Plakoglobin and beta-catenin: protein interactions, regulation and biological roles. *J Cell Sci.* 2000;113 (Pt 18):3127-39.
67. Ben-Ze'ev A, Geiger B. Differential molecular interactions of beta-catenin and plakoglobin in adhesion, signaling and cancer. *Curr Opin Cell Biol.* 1998;10(5):629-39.
68. den Haan AD, Tan BY, Zikusoka MN, et al. Comprehensive desmosome mutation analysis in north americans with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(5):428-35.
69. Bolling MC, Jonkman MF. Skin and heart: une liaison dangereuse. *Exp Dermatol.* 2009;18(8):658-68.
70. Bierkamp C, McLaughlin KJ, Schwarz H, et al. Embryonic heart and skin defects in mice lacking plakoglobin. *Dev Biol.* 1996;180(2):780-5.
71. Ruiz P, Brinkmann V, Ledermann B, et al. Targeted mutation of plakoglobin in mice reveals essential functions of desmosomes in the embryonic heart. *J Cell Biol.* 1996;135(1):215-25.
72. Djabali K, Martinez-Mir A, Horev L, et al. Evidence for extensive locus heterogeneity in Naxos disease. *J Invest Dermatol.* 2002;118(3):557-60.
73. Asimaki A, Syrris P, Wichter T, et al. A novel dominant mutation in plakoglobin causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2007;81(5):964-73.
74. Asimaki A, Tandri H, Huang H, et al. A new diagnostic test for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2009;360(11):1075-84.
75. Charpentier E, Lavker RM, Acquista E, et al. Plakoglobin suppresses epithelial proliferation and hair growth in vivo. *J Cell Biol.* 2000;149(2):503-20.
76. Huang H, Asimaki A, Lo D, et al. Disparate effects of different mutations in plakoglobin on cell mechanical behavior. *Cell Motil Cytoskeleton.* 2008;65(12):964-78.
77. Li J, Swope D, Raess N, et al. Cardiac tissue-restricted deletion of plakoglobin results in progressive cardiomyopathy and activation of {beta}-catenin signaling. *Mol Cell Biol.* 2011;31(6):1134-44.
78. Bierkamp C, Schwarz H, Huber O, et al. Desmosomal localization of beta-catenin in the skin of plakoglobin null-mutant mice. *Development.* 1999;126(2):371-81.
79. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation.* 2006;114(17):1799-806.
80. Li D, Liu Y, Maruyama M, et al. Restrictive loss of plakoglobin in cardiomyocytes leads to arrhythmogenic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet.* 2011;20(23):4582-96.
81. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(3):418-21.
82. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, 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):2761-6.
83. Alcalai R, Metzger S, Rosenheck S, et al. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(2):319-27.
84. Armstrong DK, McKenna KE, Purkis PE, et al. Haploinsufficiency of desmoplakin causes a striate subtype of palmoplantar keratoderma. *Hum Mol Genet.* 1999;8(1):143-8.
85. Whittock NV, Ashton GH, Dopping-Hepenstal PJ, et al. Striate palmoplantar keratoderma resulting from desmoplakin haploinsufficiency. *J Invest Dermatol.* 1999;113(6):940-6.
86. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2002;71(5):1200-6.
87. Gallicano GI, Kouklis P, Bauer C, et al. Desmoplakin is required early in development for assembly of desmosomes and cytoskeletal linkage. *J Cell Biol.* 1998;143(7):2009-22.
88. Yang Z, Bowles NE, Scherer SE, et al. Desmosomal dysfunction due to mutations in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Res.* 2006;99(6):646-55.
89. Norman M, Simpson M, Mogensen J, et al. Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112(5):636-42.

90. Bauce B, Basso C, Rampazzo A, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1666-75.
91. Mertens C, Hofmann I, Wang Z, et al. Nuclear particles containing RNA polymerase III complexes associated with the junctional plaque protein plakophilin 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(14):7795-800.
92. Schmidt A, Jager S. Plakophilins--hard work in the desmosome, recreation in the nucleus? *Eur J Cell Biol*. 2005;84(2-3):189-204.
93. Neuber S, Muhmer M, Wratten D, et al. The desmosomal plaque proteins of the plakophilin family. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:101452.
94. Gandjbakhch E, Charron P, Fressart V, et al. Plakophilin 2A is the dominant isoform in human heart tissue: consequences for the genetic screening of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2011;97(10):844-9.
95. Grossmann KS, Grund C, Huelsken J, et al. Requirement of plakophilin 2 for heart morphogenesis and cardiac junction formation. *J Cell Biol*. 2004;167(1):149-60.
96. Gerull B, Heuser A, Wichter T, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2004;36(11):1162-4.
97. Schmidt A, Langbein L, Rode M, et al. Plakophilins 1a and 1b: widespread nuclear proteins recruited in specific epithelial cells as desmosomal plaque components. *Cell Tissue Res*. 1997;290(3):481-99.
98. Joshi-Mukherjee R, Coombs W, Musa H, et al. Characterization of the molecular phenotype of two arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC)-related plakophilin-2 (PKP2) mutations. *Heart Rhythm*. 2008;5(12):1715-23.
99. van Tintelen JP, Entius MM, Bhuiyan ZA, et al. Plakophilin-2 mutations are the major determinant of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;113(13):1650-8.
100. Syrris P, Ward D, Asimaki A, et al. Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;113(3):356-64.
101. Fressart V, Duthoit G, Donal E, et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace*. 2010;12(6):861-8.
102. Christensen AH, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Missense variants in plakophilin-2 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy patients--disease-causing or innocent bystanders? *Cardiology*. 2010;115(2):148-54.
103. Ishii K, Green KJ. Cadherin function: breaking the barrier. *Curr Biol*. 2001;11(14):R569-72.
104. Pilichou K, Nava A, Basso C, et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;113(9):1171-9.
105. Awad MM, Dalal D, Cho E, et al. DSG 2 mutations contribute to arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2006;79(1):136-42.
106. Syrris P, Ward D, Asimaki A, et al. Desmoglein-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a genotype-phenotype characterization of familial disease. *Eur Heart J*. 2007;28(5):581-8.
107. Syrris P, Ward D, Evans A, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *Am J Hum Genet*. 2006;79(5):978-84.
108. Heuser A, Plovie ER, Ellinor PT, et al. Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2006;79(6):1081-8.
109. Beffagna G, De Bortoli M, Nava A, et al. Missense mutations in desmocollin-2 N-terminus, associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, affect intracellular localization of desmocollin-2 in vitro. *BMC Med Genet*. 2007;8:65.
110. Gehmlich K, Syrris P, Peskett E, et al. Mechanistic insights into arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by desmocollin-2 mutations. *Cardiovasc Res*. 2011;90(1):77-87.
111. Gehmlich K, Lambiase PD, Asimaki A, et al. A novel desmocollin-2 mutation reveals insights into the molecular link between desmosomes and gap junctions. *Heart Rhythm*. 2011;8(5):711-8.

112. De Bortoli M, Beffagna G, Bauce B, et al. The p.A897KfsX4 frameshift variation in desmocollin-2 is not a causative mutation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(7):776-82.
113. Nava A, Canciani B, Daliento L, et al. Juvenile sudden death and effort ventricular tachycardias in a family with right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1988;21(2):111-26.
114. Tiso N, Stephan DA, Nava A, 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):189-94.
115. Bauce B, Nava A, Rampazzo A, et al. Familial effort polymorphic ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy map to chromosome 1q42-43. *Am J Cardiol.* 2000;85(5):573-9.
116. Bauce B, Rampazzo A, Basso C, et al. Screening for ryanodine receptor type 2 mutations in families with effort-induced polymorphic ventricular arrhythmias and sudden death: early diagnosis of asymptomatic carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(2):341-9.
117. d'Amati G, Bagattin A, Bauce B, et al. Juvenile sudden death in a family with polymorphic ventricular arrhythmias caused by a novel RyR2 gene mutation: evidence of specific morphological substrates. *Hum Pathol.* 2005;36(7):761-7.
118. Tiso N, Salamon M, Bagattin A, et al. The binding of the RyR2 calcium channel to its gating protein FKBP12.6 is oppositely affected by ARVD2 and VTSIP mutations. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;299(4):594-8.
119. Nattel S, Schott JJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia type 1 and mutations in transforming growth factor beta3 gene regulatory regions: a breakthrough? *Cardiovasc Res.* 2005;65(2):302-4.
120. Ahmad F, Li D, Karibe A, et al. Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. *Circulation.* 1998;98(25):2791-5.
121. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet.* 2008;82(4):809-21.
122. Christensen AH, Andersen CB, Tybjaerg-Hansen A, et al. Mutation analysis and evaluation of the cardiac localization of TMEM43 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clin Genet.* 2011;80(3):256-64.
123. Hedberg C, Melberg A, Kuhl A, et al. Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy 7 is caused by a DES mutation. *Eur J Hum Genet.* 2012.
124. Melberg A, Oldfors A, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy linked to chromosome 10q. *Ann Neurol.* 1999;46(5):684-92.
125. Klauke B, Kossmann S, Gaertner A, et al. De novo desmin-mutation N116S is associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Hum Mol Genet.* 2010;19(23):4595-607.
126. Valenzise M, Arrigo T, De Luca F, et al. R298Q mutation of p63 gene in autosomal dominant ectodermal dysplasia associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur J Med Genet.* 2008;51(5):497-500.
127. Taylor M, Graw S, Sinagra G, et al. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation.* 2011;124(8):876-85.
128. Simpson MA, Cook RW, Solanki P, et al. A mutation in NFkappaB interacting protein 1 causes cardiomyopathy and woolly haircoat syndrome of Poll Hereford cattle. *Anim Genet.* 2009;40(1):42-6.
129. Meurs KM, Mauceli E, Lahmers S, et al. Genome-wide association identifies a deletion in the 3' untranslated region of striatin in a canine model of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Hum Genet.* 2010;128(3):315-24.
130. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(8):927-35.
131. Basso C, Czarnowska E, Della Barbera M, et al. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J.* 2006;27(15):1847-54.

132. Kaplan SR, Gard JJ, Carvajal-Huerta L, et al. Structural and molecular pathology of the heart in Carvajal syndrome. *Cardiovasc Pathol.* 2004;13(1):26-32.
133. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, et al. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Heart Rhythm.* 2004;1(1):3-11.
134. Ross SE, Hemati N, Longo KA, et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science.* 2000;289(5481):950-3.
135. Lombardi R, Marian AJ. Molecular genetics and pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a disease of cardiac stem cells. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(3):360-5.
136. Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, 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):2012-21.
137. Ai D, Fu X, Wang J, et al. Canonical Wnt signaling functions in second heart field to promote right ventricular growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(22):9319-24.
138. Lombardi R, Dong J, Rodriguez G, et al. Genetic fate mapping identifies second heart field progenitor cells as a source of adipocytes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Res.* 2009;104(9):1076-84.
139. Lombardi R, Marian AJ. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy is a disease of cardiac stem cells. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25(3):222-8.
140. Djouadi F, Lecarpentier Y, Hebert JL, et al. A potential link between peroxisome proliferator-activated receptor signalling and the pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2009;84(1):83-90.
141. Priori SG, Napolitano C. Role of genetic analyses in cardiology: part I: mendelian diseases: cardiac channelopathies. *Circulation.* 2006;113(8):1130-5.
142. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1813-21.
143. Dalal D, Molin LH, Piccini J, et al. Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. *Circulation.* 2006;113(13):1641-9.
144. Ingles J, Zodgekar PR, Yeates L, et al. Guidelines for genetic testing of inherited cardiac disorders. *Heart Lung Circ.* 2011;20(11):681-7.
145. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia-associated mutations from background genetic noise. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(23):2317-27.
146. Xu T, Yang Z, Vatta M, et al. Compound and digenic heterozygosity contributes to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(6):587-97.
147. Fowler SJ, Cerrone M, Napolitano C, et al. Genetic testing for inherited cardiac arrhythmias. *Hellenic J Cardiol.* 2010;51(2):92-103.
148. Christensen AH, Benn M, Bundgaard H, et al. Wide spectrum of desmosomal mutations in Danish patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet.* 2010;47(11):736-44.
149. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation.* 2003;108(25):3084-91.
150. Nava A, Bauce B, Basso C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(7):2226-33.
151. Wichter T, Borggreffe M, Haverkamp W, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation.* 1992;86(1):29-37.
152. Barahona-Dussault C, Benito B, Campuzano O, et al. Role of genetic testing in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Clin Genet.* 2010;77(1):37-48.

FIGURAS

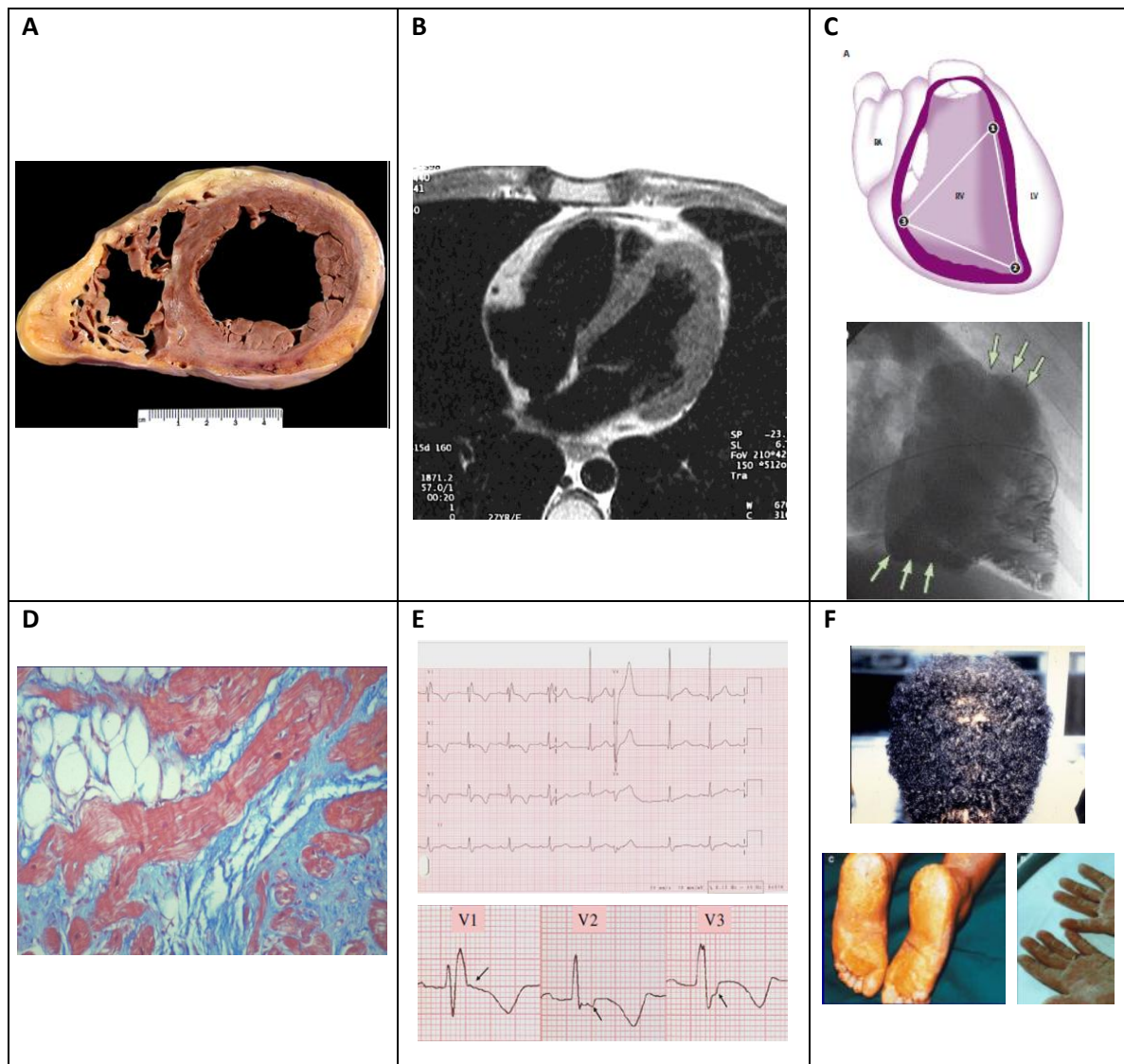


Figura 1 - A: autópsia de doente jovem que morreu subitamente a jogar basquetebol. Visualiza-se aumento de gordura nas camadas externas do VD e parede pótero-lateral do VE. B: Imagem de RMN ponderada em T1 que demonstra intensidade de sinal aumentada difusamente no miocárdio da parede anterior livre do VD, correspondendo a infiltração adiposa; C: triângulo da displasia e ventriculografia com contraste iodado (aneurismas); D: alterações fibro-adiposas no miocárdio; E: ondas epsilon no ECG; E: Doença de Naxos – cabelo lanuginoso e queratodermia palmo-plantar. Retirado e adaptado de McKenna (In: 42nd Annual New York Cardiovascular Symposium, 2009), Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373(9671):1289-300 e de <http://emedicine.medscape.com/article/352591-overview> e <http://emedicine.medscape.com/article/2017949-overview>

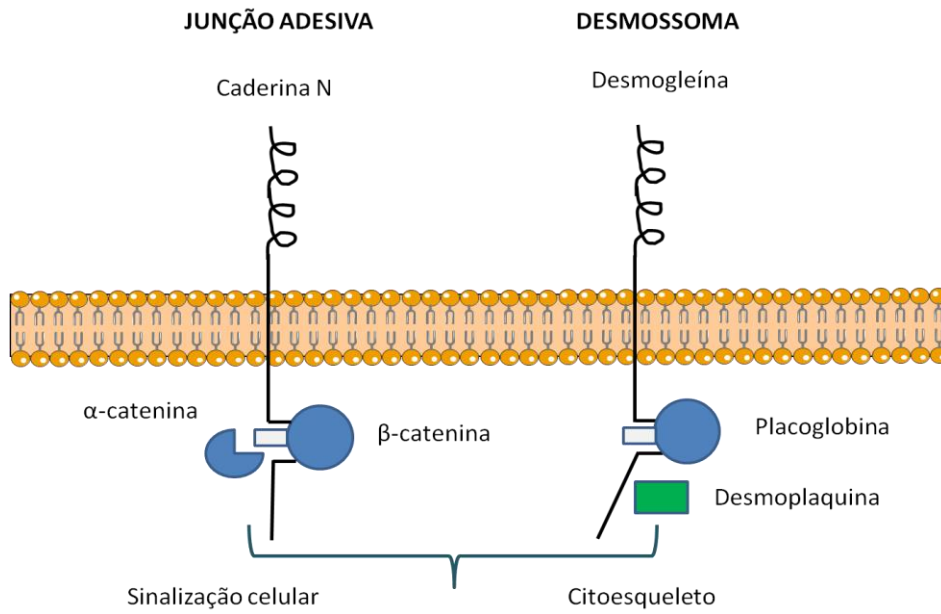


Figura 2 – Constituintes das junção adesivas e desmossomas, suas relações com o meio extracelular e intercelular e com as vias de sinalização. Retirado e adaptado de Campuzano et al. *The Genetic Basis of Malignant Arrhythmias and Cardiomyopathies*. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(4):422-36.

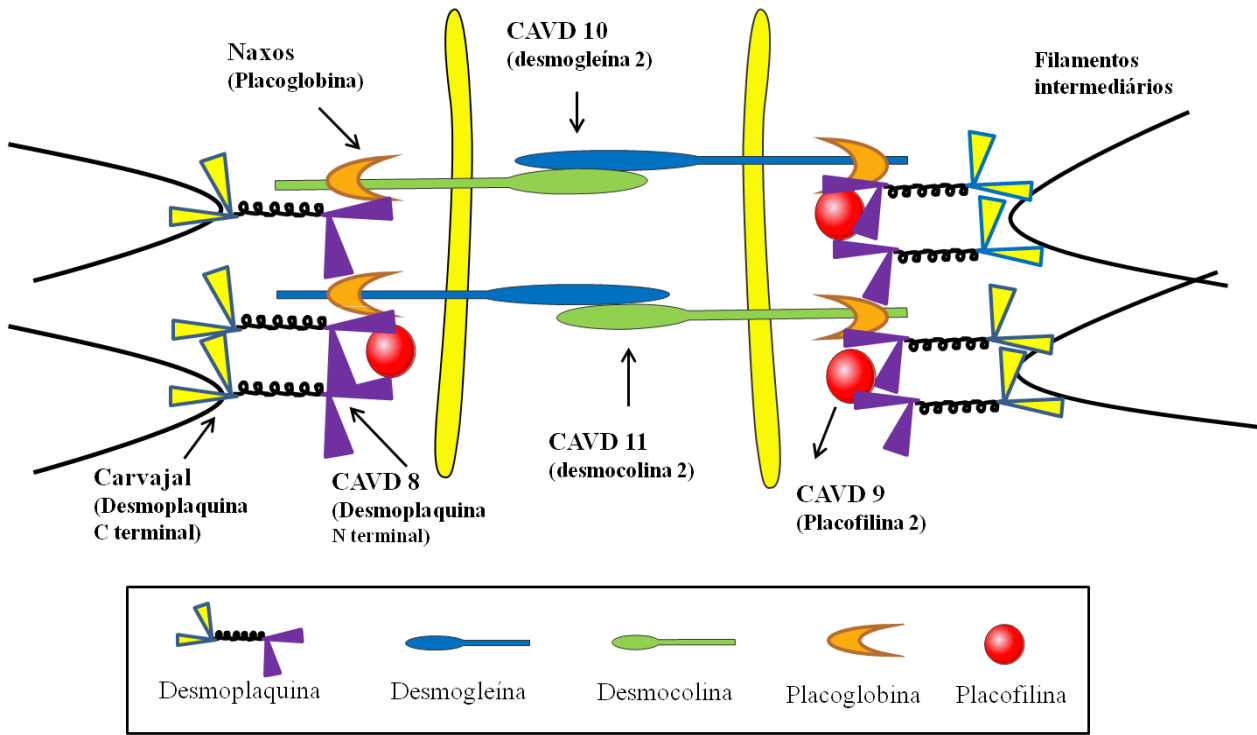


Figura 3 – Estrutura do desmossoma com evidência das proteínas implicadas nos vários tipos de CAVD. Retirado e adaptado de McKenna (In: 42nd Annual New York Cardiovascular Symposium, 2009).

Naxos LV



Figura 4 – Imagem de microscopia eletrónica dos discos intercalares do ventrículo esquerdo de um doente com síndrome de Naxos. No local apontado com a seta pode ser visualizado o alargamento dos discos e a menor densidade de componentes dos desmossomas, resultando na disrupção da adesão intercelular. Retirado e adaptado de McKenna (In: 42nd Annual New York Cardiovascular Symposium, 2009).

TABELAS

Tabela 1 - Revised Task Force Criteria

I - Global or regional dysfunction and structural alterations	
Major	Minor
<p>By 2D echo:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Regional akinesia, dyskinesia or aneurysm and 1 of the following (end diastole): <ul style="list-style-type: none"> . PLAX RVOT ≥ 32mm (corrected for body size [PLAX/BSA] ≥ 19mm/m²) . PSAX RVOT ≥ 36mm (corrected for body size [PSAX/BSA] ≥ 21mm/m²) . or fractional area change $\leq 33\%$. <p>By MRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Regional RV akinesia or dyskinesia dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> . Ratio of RV end-diastolic volume to BSA ≥ 110 mL/m² (male) or ≥ 100 mL/m² (female) . or RV ejection fraction $\leq 40\%$ <p>By RV angiography:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm 	<p>By 2D echo:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Regional akinesia or dyskinesia and 1 of the following (end diastole): <ul style="list-style-type: none"> . PLAX RVOT ≥ 29mm to < 32mm (corrected for body size [PLAX/BSA] ≥ 16 to < 19mm/m²) . PSAX RVOT ≥ 32 to < 36mm (corrected for body size [PSAX/BSA] ≥ 21mm/m²) . or fractional area change $> 33\%$. To $\leq 40\%$ <p>By MRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> . Regional RV akinesia or dyskinesia dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> . Ratio of RV end-diastolic volume to BSA ≥ 100 to < 110 mL/m² (male) or ≥ 90 to 100 mL/m² (female) . or RV ejection fraction $> 40\%$ to $\leq 45\%$
II – Tissue characterization walls	
Major	Minor
<ul style="list-style-type: none"> . Residual myocytes $< 60\%$ by morphometric analysis (or $< 50\%$ if estimated), with fibrous replacement of RV free wall myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy 	<ul style="list-style-type: none"> . Residual myocytes 60-75% by morphometric analysis (or 50-65% if estimated), with fibrous replacement of RV free wall myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy
III – Repolarization abnormalities	
Major	Minor
<ul style="list-style-type: none"> . Inverted T-waves in right precordial leads (V1, V2 and V3) or beyond in individuals > 14 years of age (in the absence of complete RBBB QRS ≥ 120ms) 	<ul style="list-style-type: none"> . Inverted T-waves in leads V1 and V2 in individuals > 14 years of age (in the absence of complete RBBB) or in V4, V5 or V6. . Inverted T-waves in leads V1, V2, V3 and V4 in individuals > 14 years of age in the presence of complete RBBB.
IV – Depolarization/conduction abnormalities	
Major	Minor
<ul style="list-style-type: none"> . Epsilon wave (reproducible low- 	<ul style="list-style-type: none"> . Late potentials by SAECG in ≥ 1 of 3

amplitude signals between end of QRS complex to onset of T-wave) in the right precordial leads (V1 to V3)	parameters in the absence of a QRS duration of ≥ 110 ms on the standard ECG . Filtered QRS duration (fQRS) ≥ 114 ms . Duration of terminal QRS $< 40 \mu\text{V}$ (low amplitude signal duration) ≥ 38 ms . Root-mean-square voltage of terminal 40 ms $\leq 20 \mu\text{V}$. Terminal activation duration of QRS ≥ 55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of QRS, including R', in V1, V2 or V3, in the absence of complete RBBB
V - Arrhythmias	
Major	Minor
. Non-sustained or sustained ventricular tachycardia of left bundle-branch morphology with superior axis (negative or indeterminate QRS in leads II, III, and aVF and positive in lead aVL)	. Non-sustained or sustained ventricular tachycardia of RV outflow configuration, left bundle-branch block morphology with inferior axis (positive QRS in leads II, III and aVF and negative in lead aVL) or of unknown axis . > 500 VES per 24h (Holter)
VI – Family history	
Major	Minor
. ARVC/D confirmed in a first-degree relative who meets current Task Force criteria . ARVC/D confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative . Identification of a pathogenic mutation categorized as associated or probably associated with ARVC/D in the patient under evaluation	. History of ARVC/D in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets current Task Force criteria . Premature sudden death (< 35 years of age) due to suspected ARVC/D in a first-degree relative . ARVC/D confirmed pathologically or by current Task Force Criteria in second-degree relative

Diagnóstico definitivo: 2 major ou 1 major e 2 minor ou 4 minor de categorias diferentes

Diagnóstico *borderline*: 1 major e 1 minor ou 3 minor de diferentes categorias

Diagnóstico possível: 1 major ou 2 minor de diferentes categorias

Abreviaturas:

aVF - augmented voltage unipolar left foot lead, *aVL* - augmented voltage unipolar left arm lead, *BSA* - body surface area, *ECG* - electrocardiogram, *PLAX* - parasternal long-axis view, *PSAX* - parasternal short-axis view, *RBBB* - right bundle branch block, *RV* - right ventricle, *RVOT RV* - outflow tract, *VES* - ventricular extrasystole, *VT* - ventricular tachycardia, *LV* - left ventricle.

Retirado de:

Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. Eur Heart J. 2010;31(7):806-14.

Tabela 2 – Correlação genótipo-fenótipo dos vários tipos de CAVD				
Tipo CAVD		Locí cromossómico	Proteína	Fenótipo
CAVD (AD)	1	14q23-q24	TGF β	CAVD “clássica”
CAVD (AD)	2	1q42-q43	RyR 2	Taquicardias ventriculares polimórficas induzidas pelo esforço Morte súbita juvenil
CAVD (AD)	3	14q12-q22	?	CAVD “clássica”
CAVD (AD)	4	2q32	?	CAVD clássica CAVD dominante esquerda
CAVD (AD)	5	3p23	TMEM 43	Grande incidência de morte súbita em idade precoce Insuficiência cardíaca Maior morbimortalidade no sexo masculino CAVD dominante esquerda
CAVD (AD)	6	10p12-p14	?	CAVD clássica Manifestações clínicas na infância
CAVD (AD)	7	10q22 ? 2q35	Desmina (DES)	Miopatia miofibrilar e CAVD clássica
CAVD (AD)	8	6p24	Desmoplaquina (DSP)	CAVD clássica (N terminal) CAVD dominante esquerda (C terminal) Elevada ocorrência de morte súbita

CAVD (AD)	9	12p11	PKP2	CAVD clássica Grande heterogeneidade fenotípica
CAVD (AD)	10	18q12	Desmogleína-2 (DSG 2)	CAVD clássica CAVD dominante esquerda
CAVD (AD)	11	18q12.1	Desmocolina-2 (DSC 2)	CAVD clássica CAVD dominante esquerda
CAVD (AD)	12	17q21	Placoglobina (JUP)	CAVD clássica
Naxos (AR)		17q21	Placoglobina (JUP)	CAVD clássica, queratoderma palmoplantar e cabelo lanuginoso

CAVD - cardiomiopatia arritmogénica do ventrículo direito, DES - desmina, DSC 2 - desmocolina-2, DSG 2 - desmogleína-2, DSP - desmoplaquina, PKP2 - placofilina-2, JUP - placoglobina, RyR2 - recetor rianodina cardíaco 2, TGFβ - transforming growth factor β, TMEM 43 - proteína transmembranar tipo 43, ? - gene/proteína não identificada.

Tabela 3 - Outras mutações e CAVD	
Gene/proteína	Fenótipo
TTN/	CAVD clássica Arritmias auriculares Doenças do sistema de condução
TP63/	CAVD e displasia ectodérmica autossómica dominante

TP63 - proteína tumoral p63, TTN - titina.

ANEXO

Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link www.revportcardiol.org.

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar www.icmje.org).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC (www.spc.pt) e no portal online www.revportcardiol.org, com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores conhecem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

1. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional)-

Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista pub-

licada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#JournalLists.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

Revista médica: Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardíaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. *Rev Port cardiol*, 2010; 29:1655-65

Capítulo em livro: Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. *Molecular cardiovascular medicine*. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P. 33.

Material electrónico: Artigo de revista em formato electrónico. Exemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. *Am J Nurs*. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002;102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

.A Bibliografia será enviada como texto regular; nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

1. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

• A grafia, símbolos, letras, etc, deverão ser enviados num tamanho que, ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

• As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

• As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

• Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

• O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

2. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

- Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.
- O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.
- Não podem exceder as 800 palavras.
- Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

3. Imagens em Cardiologia

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.
- O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras
- Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.
- O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contem informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.
- Contêm um número máximo de quatro figuras.

4. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.Doc ou Docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	JPG	.jpg	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Vídeo	MPG	.mpg	Tamanho máximo 50MB

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

ANEXO I DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.^a

Título

.....

.....

.....

do qual sou autor ou c/autor.

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

.....

.....

.....

.....

Assinaturas:

ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampere	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm ²	cm ²
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Ci	Ci
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Gramma	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO ₂	pCO ₂	pCO ₂
Pressão parcial de O ₂	pO ₂	pO ₂
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W
Estatística:		
Coefficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	χ	χ
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	p	p
Teste «t» de Student	teste t	t test