

---

## REFERATE GENERALE

---

### CARDIOMIOPATIA ARITMOGENĂ DE VENTRICUL DREPT, EVALUARE DIAGNOSTICĂ ŞI TRATAMENT

**Grosu Aurel – profesor universitar, doctor habilitat în medicină,**

**Răducan Aurica – doctor în medicină,**

**David Lilia – doctor în medicină,**

**IMSP Institutul de Cardiologie, Departamentul „Urgențe cardiace și tulburări de ritm”**

*oreanamd@yahoo.com, tel. 25-61-59*

#### Rezumat

Cardiomiopia aritmogenă de ventricul drept (CAVD) este o formă rară de cardiomiopatie cu determinism predominant genetic, caracterizată prin pierderea progresivă a masei miocitare și înlocuirea acesteia cu țesut fibroadipos ce determină disfuncție ventriculară, aritmii ventriculare și moarte subită. Deși este o afecțiune mai puțin frecventă, însă, riscul sporit de moarte subită la persoane fără manifestare clinică sau chiar fără modificare structurală ventriculară, impune depistarea activă a acesteia.

**Cuvinte-cheie:** cardiomiopia aritmogenă de ventricul drept, diagnostic, tratament

#### Abstract: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia – diagnosis and treatment

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia is a rare form of familial cardiomyopathy, characterized by progressive myocardial infiltration with fibroadipose tissue that predisposes to ventricular dysfunction, ventricular tachycardia as well as sudden cardiac death. Although this condition is less common, however, increased risk of sudden death in individuals without clinical symptoms or even without structural change, calls for active detection of this disease.

**Key words:** arrhythmogenic right ventricular dysplasia, diagnosis, treatment

#### Резюме: Правожелудочковая аритмогенная кардиомиопатия - диагностика и лечение

Правожелудочковая аритмогенная кардиомиопатия – относительно редкое наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующим замещением миокарда соединительной или жировой тканью с развитием в последующем дисфункции миокарда, возникновением летальных аритмий и внезапной сердечной смерти. Безсимптомное начало и иногда первое проявление заболевания внезапной смертью обуславливает необходимость его активного выявления.

**Ключевые слова:** правожелудочковая аритмогенная кардиомиопатия, диагностика, лечение

---

#### Introducere

Cardiomiopia aritmogenă de ventricul drept (CAVD) este o formă rară de cardiomiopatie cu determinism predominant genetic, caracterizată prin pierderea progresivă a masei miocitare și înlocuirea acesteia cu țesut fibroadipos ce determină disfuncție ventriculară, aritmii ventriculare și moarte subită [1]. Modificările histopatologice ce se transmit mai frecvent autosomal dominant, cauzează anomalii morfologice și structurale preponderent ale ventriculului drept, deși pot surveni și la nivelul celui sting. CAVD este o afecțiune mai puțin frecventă, însă, riscul sporit de moarte subită la persoanele fără manifestare clinică sau chiar fără modificare structurală ventriculară, impune depistarea activă a acesteia. Prima descriere a bolii aparține de fapt lui Giovanni Maria Lancisi

în 1736, care, în cartea sa intitulată “De Motu Cordis et Aneurysmatibus”, raportează o familie cu transmiterea afecțiunii de-a lungul a 4 generații și manifestată prin palpitații, insuficiență cardiacă, dilatare și anevrism de ventricul drept și moarte subită. În 1995 această afecțiune a fost inclusă în clasificarea revizuită a Organizației Mondiale a Sănătății în rândul cardiomiopatiilor.

#### Epidemiologie

Adevărata incidență și prevalență a CAVD nu este bine cunoscută atât din cauza dificultății diagnosticării, cât și prezentarea frecventă a primei manifestări clinice prin moarte subită. Prevalența estimată a bolii variază de la 1:2500 la 1:5000 în populația generală. Afectează în special sexul masculin (15-35 ani), cu raport bărbați: femei de 2-3:1 [2]. Studiile au arătat,

că CAVD este prezentă în 0,08-9% din cazurile de moarte subită înregistrate anual și poate atinge până la 25% din totalul cauzelor de moarte subită la atleți [1, 3]. Se estimează, că trei pătrimi din morțile subite determinate de CAVD au fost precedate de efort fizic.

Este determinată o dependență geografică a incidenței acestei afecțiuni, probabil prin diferența prevalenței genetice. Ultima întâlnindu-se destul de frecvent în nordul Italiei (regiunea Padova) și Grecia (insula Naxos) unde rata de moarte subită este între 5 și 10% la persoanele sub 65 de ani și extrem de rar în SUA [4]. După cardiomiopatia hipertrofică, DAVD este prima cauză de moarte subită la tineri.

**Anatomia patologică și fiziopatologie**

CAVD se caracterizează prin înlocuirea progresivă, segmentară și noninflamatorie a miocitelor ventriculului drept prin țesut fibro-adipos cauzând subțierea peretelui ventricular cu formare de aneurisme saculare. Cel mai frecvent sunt afectate tractul de intrare, tractul de ejecție și apexul ventriculului drept, regiune numită „triunghiul displaziei”. Deși CAVD a fost inițial descrisă în ventriculul drept, tehnicile noi imagistice au determinat modificări morfologice și la nivelul ventriculului stâng, rezultând un fenotip de cardiomiopatie dilatativă.

Tabelul 1

**Criterii de diagnostic ale displaziei aritmogene de ventricul drept**

<i>Disfuncția globală sau regională și modificările structurale</i>	
<b>Criterii majore</b>	
ECOCG 2D	Akinezie, diskinezie sau aneurism regional VD și unul din următoarele (măsurate în telediastolă): DTDVD în parasternal ax lung $\geq 32$ mm; DTDVD în parasternal ax scurt $\geq 36$ mm sau procentul de scurtare a ariei VD $\leq 33\%$ .
RMN	Akinezie sau diskinezie regională VD sau contracție dissinchronă VD și unul din următoarele: Volumul telediastolic VD raportat la suprafața corporală $\geq 110$ ml/m <sup>2</sup> (bărbați) și 100ml/m <sup>2</sup> (femei) sau FEVD $\leq 40\%$ ;
Angiografia VD	Akinezie, diskinezie sau aneurism regional VD.

*DTDVD-diametrul telediastolic al ventriculului drept; VD-ventriculul drept*

În stadiul final de boală CAVD clinic nu se deosebește de o cardiomiopatie dilatativă, diagnosticul fiind stabilit doar la necropsie.

Zonele de țesut miocardic separate de țesut fibro-adipos cauzează macrocircuite electrice de reintrare, formând substratul aritmogenic al aritmiilor cardiace responsabile de moarte subită la acești pacienți.

Mecanismul insuficienței ventriculare drepte este determinat de subțierea peretelui ventricular, dilatarea și pierderea progresivă a funcției de contracție a ventriculului drept.

Tabelul 2

**Criterii de diagnostic ale displaziei aritmogene de ventricul drept**

<i>Disfuncția globală sau regională și modificările structurale</i>	
<b>Criterii minore</b>	
ECOCG 2D	Akinezie sau diskinezie regională VD și unul din următoarele (măsurate în telediastolă): DTDVD în parasternal ax lung $\geq 29$ și $\leq 32$ mm; DTDVD în parasternal ax scurt $\geq 32$ și $\leq 36$ mm sau procentul de scurtare a ariei VD $> 33\%$ și $\leq 40\%$ .
RMN	Akinezie sau diskinezie regională VD sau contracție dissinchronă VD și unul din următoarele: VTDVD raportat la suprafața corporală $\geq 100$ și $< 110$ ml/m <sup>2</sup> (bărbați) și $\geq 90$ și $< 100$ ml/m <sup>2</sup> (femei) sau FEVD $\leq 40\%$ și $\leq 45\%$ .

*DTDVD-diametrul telediastolic al ventriculului drept; VD-ventriculul drept*

**Tabloul clinic**

Prezentarea clinică a CAVD este variabilă, fiind legată în cea mai mare parte de heterogenitatea genetică, de instabilitatea electrică și, nu în ultimul rând, de disfuncția ventriculară. Cele mai frecvente manifestări în CAVD sunt palpitațiile, sincopa, moartea subită sau semnele de insuficiență cardiacă predominant dreaptă. Mulți pacienți, însă, rămân asimptomatici zeci de ani, făcând diagnosticul dificil de stabilit, în special în cazurile sporadice, fără agregare familială. Deoarece CAVD survine tipic la pacienții tineri de gen masculin, acest diagnostic se va considera la tineri cu tahiaritmie ventriculară indusă de efort fizic, sincopă, stop cardiac sau la adulți cu manifestări de insuficiență cardiacă dreaptă. În funcție de manifestările clinice au fost descrise patru etape de evoluție a DAVD: forma asimptomatică cu prezența factorilor de risc de moarte subită; aritmia simptomatică; insuficiența ventriculară dreaptă; insuficiența cardiacă biventriculară (cardiomiopatia dilatativă).

Principala caracteristică clinică a DAVD este tendința la aritmii ventriculare și la moarte subită chiar și în absența disfuncției ventriculare evidente clinic.

Tabelul 3

 **criterii de diagnostic ale displaziei aritmogene de ventricul drept**

<i>Caracterizarea tisulară a peretelui ventricular</i>
<b>Criterii majore</b>
Miocite reziduale <60% prin analiza morfometrică (sau <50% prin estimare), cu înlocuirea fibroasă a peretelui liber al miocardului VD în $\geq 1$ probă, cu sau fără înlocuirea adiposă a țesutului la biopsia endomiocardică.
<b>Criterii minore</b>
Miocite reziduale 60-75% prin analiza morfometrică (sau 50-65% prin estimare), cu înlocuirea fibroasă a peretelui liber al miocardului VD în $\geq 1$ probă, cu sau fără înlocuirea adiposă a țesutului la biopsia endomiocardică.

VD-ventriculul drept

Riscul de moarte subită este mai ridicat în rândul atleților, (ajungând până la 20-25%), fiind legat de apariția aritmiilor ventriculare în perioada de efort. Efortul fizic produce descărcarea de catecolamine și hiperextensia fibrelor miocardice, ceea ce poate duce la stimularea zonelor displazice ventriculare cu producerea de aritmii.

Tabelul 4

 **criterii de diagnostic ale displaziei aritmogene de ventricul drept**

<i>Aritmii</i>
<b>Criterii majore</b>
Tahicardie ventriculară cu aspect BRS susținută sau nesusținută cu ax superior (QRS negative sau nedeterminat în derivațiile II, III, aVF și pozitiv în aVL).
<b>Criterii minore</b>
Tahicardie ventriculară din tractul VD cu aspect BRS susținută sau nesusținută cu ax inferior (QRS pozitiv în derivațiile II, III, aVF și negativ în aVL >500 extrasistole ventriculare pe 24 ore (holter).

VD-ventriculul drept; BRS-bloc de ramură stângă

Moartea subită se produce prin accelerarea tahicardiei ventriculare cu degenerare în fibrilație ventriculară. A fost demonstrat, că afectarea funcției ventriculului drept, atât globală, cât și regională crește riscul de moarte subită la pacienți cu CAVD [5].

Insuficiența cardiacă dreaptă sau biventriculară se întâlnește la pacienți în decada a patra și a cincea de viață. CAVD este unica din puținele afecțiuni miocardice ce determină insuficiența cardiacă dreaptă în absența hipertensiunii pulmonare.

Deși în această afecțiune este antrenat și ventriculul stâng, rareori se determină prezența insuficienței cardiace stângi.

 **Investigațiile paraclinice**

Deseori, din păcate, maladia decurge asimptomatic, prima manifestare clinică fiind chiar moartea subită, iar diagnosticul urmând să fie stabilit la necropsie. De obicei pacienții cu CAVD se adresează la medic în timpul fazei manifeste electrice, când apar tahiaritmii ventriculare maligne sau la apariția semnelor clinice de insuficiență cardiacă, iar investigațiile paraclinice efectuate de rutină sunt nespecifice.

 **Electrocardiograma (ECG)**

Modificările ECG-ce se evidențiază la peste 90% pacienți cu CAVD. Aspectul acesteia este determinat de: prezența blocului de ramură dreaptă (complet sau incomplet); prelungirea duratei QRS (cu peste 25 ms); undelor T negative (în absența blocului de ram drept) și a undei epsilon în derivațiile precordiale drepte (V1-V3). Unda epsilon apare ca o mică deflexiune pozitivă după complexul QRS și constituie potențialele tardive ale ventriculului drept care își au originea la nivelul țesutului miocardic înconjurat de zonele de țesut fibro-adipos, reflectând arii de conducere intraventriculară încetinită care predispun la aritmii ventriculare prin reintrare.

Tabelul 5

 **criterii de diagnostic ale displaziei aritmogene de ventricul drept**

<i>Anomalii ale repolarizării</i>
<b>Criterii majore</b>
Unde T negative în derivațiile precordiale drepte (V1,V2,V3) sau și mai mult la persoane cu vârsta >14 ani (în absența BRD complet (QRS $\geq 120$ ms).
<b>Criterii minore</b>
Unde T negative în derivațiile V1,V2, la persoane cu vârsta >14 ani (în absența BRD complet) sau în V4,V5 sau V6.
Unde T negative în derivațiile V1,V2,V3 și V4 la persoane cu vârsta >14 ani în prezența BRD complet.
<b>Anomalii ale depolarizării/conducerii</b>
<b>Criterii majore</b>
Unda epsilon (semnale de mică amplitudine reproductibile între sfârșitul complexului QRS și debutul undei T) în derivațiile precordiale drepte (V1-V3).
<b>Criterii minore</b>
Potențiale ventriculare tardive prin ECG cu mediere de semnal în $\geq 1$ din 3 parametri în absența unei durate QRS $\geq 110$ msec pe ECG standard.
Durata QRS filtrat $\geq 114$ ms.
Durata QRS terminal $< 40 \mu V$ (durata semnalului de mică amplitudine) $\geq 38$ m/sec.
Voltajul RMS în 40 ms terminale $\leq 20 \mu V$ .
Durata activării terminale QRS $\geq 55$ ms măsurată de la nadirul undei S până la sfârșitul QRS, inclusiv R prim în V1,V2 sau V3 în absența BRD complet.

BRD-bloc de ramură dreaptă; BRS-bloc de ramură stângă; ECG-electrocardiogramă

Undele T negative în derivațiile V1-V3 (în absența blocului de ram drept), corespund aspectului normal la copii și uneori și la adulți tineri deoarece reprezintă criteriu minor de diagnostic la pacienți după 12 ani. Blocul de ram drept, prelungirea duratei QRS în V1-V3 comparativ cu V6 și unda epsilon reprezintă criteriu major de diagnostic. Prelungirea modificărilor ECG în toate derivațiile precordiale sugerează afectarea și de ventricul stâng.

Electrocardiografia de înaltă amplitudine este sensibilă pentru diagnosticul de CAVD, dar puțin specifică și fără valoare predictivă pozitivă pentru aritmiile ventriculare. Absența acestor potențiale tardive ventriculare este suficientă pentru diagnosticul de extrasistole ventriculare benigne. Testul de efort permite confirmarea caracterului adrenergic al aritmiilor din CAVD prin agravarea lor la efort și, în același timp, permite diferențierea lor de extrasistolele ventriculare benigne care dispar sau se reduc la efort cu reapariția în perioada de recuperare.

Tabelul 6

**Criterii de diagnostic ale displaziei aritmogene de ventricul drept**

<i>Antecedente familiale</i>
<b>Criterii majore</b>
CAVD confirmată la o rudă de gradul I care întrunește criteriile actuale a Grupului de Lucru. CAVD confirmată histopatologic la autopsia sau intervenția chirurgicală a unei rude de gradul I. Identificarea unei mutații patologice clasificate ca fiind asociată sau probabil asociată cu CAVD la pacientul evaluat.
<b>Criterii minore</b>
Antecedente de CAVD la o rudă de gradul I la care nu este posibil sau practic să se determine dacă membrul familiei îndeplinește criteriile actuale ale Grupului de Lucru. Moarte subită prematură (<35ani) din cauza CAVD suspectată la o rudă de gradul I. CAVD confirmată histopatologic sau prin criteriile actuale ale Grupului de Lucru la o rudă de gradul II.

**Ecocardiografia (ECOCCG)**

Ecocardiografia transtoracică poate contribui substanțial la stabilirea diagnosticului de CAVD, determinând dilatarea cavității ventriculare, prezența diskineziilor segmentare sau chiar a anevrismelor în special la nivelul camerei de ejecție a ventriculului drept. Ventriculul drept normal ECOCCG-c nu infirmă, însă, prezența CAVD. Ecocardiografia cu substanță de contrast și cea transesofagiană permit o analiză mai precisă, cu sensibilitate mai mare pentru diagnosticul de CAVD, iar ecocardiografia tridimensională pare să fie metoda de ales la pacienții cu CAVD și pace-

maker la care rezonanța magnetică nucleară este contraindicată.

**Angioscintigrafia ventriculului drept**

Angioscintigrafia de contrast evidențiază dimensiunile, funcția ventriculului drept/stâng, prezența anomaliilor de contracție globală sau segmentară corespunzătoare zonelor de displazie. Un examen negativ exclude diagnosticul de DAVD la un pacient cu extrasistole ventriculare benigne documentate.

**Rezonanța magnetică nucleară (RMN) cardiacă**

RMN caracterizează cu înaltă precizie anatomia și funcția ventriculului drept datorita unei înalte rezoluții spațiale și de contrast. Ea evidențiază disfuncția ventriculului drept global și segmentar, detectează depozitele adipoase intramiocardice, inflamația și fibroza miocardică.

**Biopsia endomiocardică**

Biopsia endomiocardică evidențiază cu acuratețe modificările histopatologice tipice, dar, din cauza distribuirii segmentare a leziunilor specifice există riscul de rezultat fals-negativ și invers, prezența țesutului adipos și în miocardul normal poate determina rezultat fals-pozitiv.

**Criteriile clinice pentru diagnosticul displaziei aritmogene de ventricul drept**

Societatea Europeană de Cardiologie alături de Consiliul Științific în Cardiomiopatii a Federației Mondiale de Sănătate au propus în 2000 (revizuite în 2002) criteriile de diagnostic ale CAVD. Diagnosticul se bazează pe două criterii majore, un criteriu major și două minore sau patru criterii minore (tabelele 1-6).

**Tratamentul** pacienților cu CAVD rămâne controversat, fiind în mare parte individualizat. Tratamentul aritmiilor neamenințătoare de viață va include betablocantele, propafenona sau cordarona. Sotalolul se consideră prima linie terapeutică, mai ales, în cazul aritmiilor catecolaminergice de majoritatea clinicștilor [6]. Amiodarona, deși este un antiaritmie potent nu este de primă intenție datorită efectelor adverse frecvente, dar se va considera la pacienții cu disfuncție de ventricul stâng.

Tahicardiile ventriculare sunt accesibile ablației prin radiofrecvență atunci, când sunt declanșabile, suficient de lente și bine tolerate pentru a permite cartografierea lor. Deci, ablația prin radiofrecvență poate fi utilizată ca o metodă adjuvantă terapiei farmacologice la pacienții cu DAVD și aritmii ventriculare repetitive nesustinite.

Implantarea cardiodefibrilatorului este tratamentul de elecție la pacienții cu sincopă, stop cardiac, tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară, antecedente familiale de moarte subită [7].

Tratamentul insuficienței cardiace drepte sau biventriculare include terapia standard, la care se poate asocia și cardiomioplastia ventriculului drept în caz de afectare severă. Transplantul cardiac este terapia de ultimă intenție în caz de insuficiență cardiacă refractară.

#### Bibliografie

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., et al. *Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies*. Circulation, 2006; 113:1807-1816.
2. Francés R.J. *Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. A review and update*. Int J Cardiol. Jun 28 2006; 110(3):279-87.
3. Peters S. *Advances in the diagnostic management of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy*. Int. J. Cardiol., 2006; 113: 4-11.
4. Allen Patrick Burke. *Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Pathology*. Medscape, Jun 29, 2011.
5. Gemayel C., Pelliccia A., Thompson P.D. *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. J Am Coll Cardiol. 2001 Dec; 38(7):1773-81.
6. Wichter T., Borggrefe M., Haverkamp W., Chen X., Breithardt G. *Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia*. Circulation 1992; 86: 29-37.
7. Link M.S., Wang P.J., Haugh C.J., et al. *Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators*. J Interv Card Electrophysiol 1997; 1:41-48.