



Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Diagnostic features and management

Edvinas Ščefanavičius¹, Tautvydas Ščefanavičius¹, Arvydas Kuncė¹

¹ Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine. Faculty of Medicine.

Abstract

ARVD can be named as a rare inherited cardiomyopathy which manifests as heart tissue scarring in the right ventricle and prevalence of the ventricular arrhythmias and sudden death. The muscle tissue of the heart is gradually replaced by fibro-fatty tissue. This pathology accounts for 5-10% of sudden cardiac death cases in patients under 65 years and in athletes the frequency of it is even higher and can reach up to 20%. The newest research also suggests, that this condition can not only affect right ventricle, but left ventricle as well further increasing the risk of sudden death. Therefore it is necessary to spot on early signs, symptoms and abnormalities in clinical and instrumental examination, manage this condition and reduce the risk of sudden death. This article presents for medical community the latest diagnostic and management criteria.

Keywords: ARVD, arrhythmogenic cardiomyopathy, sudden death, sudden death in athletes.

Aritmogeninė dešiniojo skilvelio displazija. Diagnostikos ypatumai ir gydymas

Edvinas Ščefanavičius¹, Tautvydas Ščefanavičius¹, Arvydas Kuncė¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Medicinos akademija. Medicinos fakultetas.

Santrauka

ADSD (aritmogeninė dešiniojo skilvelio displazija) gali būti pavadinta reta, paveldima kardiomiopatija, pasireiškianti širdies raumeninio audinio randėjimu dėl tarpraumeninių jungčių dismorfijos bei staigios mirties rizika dėl skilvelinių aritmijų. Miokardo raumeninį audinį palaipsniui pakeičia fibrozinis bei riebalinis audiniai. Ši patologija apima 5-10% jaunesnių nei 65 metai staigių mirčių atvejų, o atletuose dažnis dar didesnis ir gali siekti net iki 20% ir yra 2 dažniausia staigios mirties priežastis po hipertrofinės obstrukcinės kardiomiopatijos. Naujausios studijos teigia, kad ši patologija pažeidžia ne tik dešinįjį skilvelį, bet ir kairiąjį, taip toliau didindama staigios mirties riziką. Dėl to, yra būtina atpažinti ankstyvus simptomus, pakitimus klinikiniuose ir instrumentiniuose tyrimuose juos koreguoti ir mažinti galimos staigios mirties riziką. Šiuo straipsniu siekiama supažindinti medicininę bendruomenę su šios ligos diagnostikos bei gydymo kriterijais.

Raktiniai žodžiai: ADSD, aritmogeninė kardiomiopatija, staigi mirtis, staigi atletų mirtis.

Įvadas

ADSD pirmą kartą buvo aprašyta 1977 metais (1). ADSD į PSO kardiomiopatijų klasifikaciją buvo įtraukta 1996 metais ir buvo apibūdinta kaip neišeminė kardiomiopatija, paveldima autosominiu dominantiniu būdu, pasireiškianti struktūriniais ir funkciniais dešiniojo skilvelio pakitimais bei skilvelinėmis aritmijomis (2,3). Taip pat yra ir retesnis autosominis recesyvinis ligos variantas. ADSD sukelia miokardo genetiniai defektai. Tarp miokardo miofibrilių yra tarpląstelinės jungtys vadinamos desmosomomis, kurios palaiko miokardo raumens struktūrą. ADSD atveju yra įvykusios genų mutacijos genuose, atsakinguose už desmosomų baltymų sintezę. Yra sintezuojami pakitusios struktūros baltymai, kurie nebeatlieka savo tarpląstelių jungčių funkcijos, dėl to, miokardą keičia fibrozinis bei riebalinis audiniai (6). Pakitęs miokardas nebeatlieka efektyviai savo funkcijos. Dažniausiai, didžiausias pažeidimas yra dešiniojo skilvelio viršūnėje, bet studijos rodo, kad kairiojo skilvelio pažeida taip pat yra įmanoma (4), ypač tolimesnėse ligos stadijose (5). Pažeidus ir kairįjį skilvelį vystosi totalinis širdies nepakankamumas. Fibroziniai ir riebaliniai širdies raumens pakitimai sutrikdo ne tik širdies kontraktiliškumą, bet ir normalų elektrinio impulso sklaidimo kelią ir taip didina širdies aritmijų riziką. Dažnai šios aritmijos sukelia staigia jaunų žmonių mirtį, todėl yra būtina kiekvienam sveikatos apsaugos specialistui būti su šia liga susipažinusiame bei atpažinti pirmuosius ligos simptomus ir ją diagnozuoti.

Epidemiologija

ADSD paplitimas yra nuo 1:2500 iki 1:5000, bet ligos dažnis gali būti dar didesnis, kadangi liga yra reta ir sergantieji dažnai nejaučia jokių simptomų, o staigios mirties atveju g.b. nustatoma ir kita diagnozė (7). Liga dažniausiai manifestuoja vaikystėje ar paauglystėje, bet yra pavienių atvejų, kai liga pasireiškia vyresniame nei 65 metų amžiuje (8). Ši patologija apima 5-

10% jaunesnių nei 65 metai staigių mirčių atvejų, o atletuose dažnis dar didesnis ir gali siekti net iki 20% (10,11). Liga ir jos pasireiškimas vyrams yra dažnesnis santykiu 2,7:1 nei moterims (12,13). Kadangi ADSD dažniausiai yra paveldima autosominiu dominantiniu būdu, 30-50 procentų probandų yra taip pat nustatomos desmosomų genų mutacijos (15). Gan nedidelius procentus, atsižvelgus į paveldėjimo tipą galima paaiškinti ligos geno penetrantiškumu. Visgi, ADSD būdingo fenotipo nustatymo pacientui negalime laikyti patikimu diagnostiniu kriterijumi. Štai atliktoje 2010 metų kohortinėje studijoje buvo lyginti sportininkai atitinkantys ADSD būdingus kriterijus: skilvelinės aritmijos, dešiniojo skilvelio struktūriniai pokyčiai, tačiau tik daliai buvo nustatyti desmosomų genų pokyčiai. Tai patvirtina, kad šį fenotipą asmenys gali turėti dėl kitų priežasčių, šiuo atveju- didelio fizinio krūvio (9).

Paveldėjimas ir genetiniai žymenys

Nors ir tikslūs paveldėjimo mechanizmai dar nėra visiškai aiškūs, manoma, kad ADSD yra paveldima autosominiu dominantiniu būdu su sumažinta geno penetracija, bei įvairiais fenotipais. Egzistuoja ir autosominių recesyvinių ligos variantų: Nakso (Naxos) liga bei Karvajal'o (Carvajal) sindromas (16,17). Yra nustatyta 11 genų, chromosomose 1, 2, 3, 6, 10, 14 ir 17, kurie yra tiesiogiai susiję su desmosomų sinteze ir funkcija (12): Transformuojantis augimo faktorius beta-3 (*TGFβ3*) (18), rianodino receptorius 2 (RYR2) (19), transmembraninis baltymas 43 (TMEM43) (20,21), desminas (DES) (22,23), desmoplakinas (DSP) (24,25), plakofilinas-2 (PKP2) (26), desmogleinas-2 (DSG2) (27,28), desmokolinas-2 (DSC2) (29,30), plakoglobinas (*JUP*) (31,32,33) bei 2 naujai atrasti genai: integriną jungianti kinazė (ILK) aprašytas šių metų vasario 15d (34) ir lamino a/c genas (LMNA) (35). Atrodo, kad PKP2 mutacija yra dažniausia. Taip pat yra rasti dar 3 genų lokusai, kurie galėtų turėti įtakos ligos išsivystimui: 14q12-q22, 2q32.1-q32.3 ir 10p14-

p12. Vis dar nėra aišku, ar ligos patogenezė skiriasi tarp skirtingų genų mutacijų. Manoma, kad visų mutacijų patogenezės paskutiniai etapai yra vienodi ir sutrikdo desmosomų baltymų sintezę bei funkciją (36). Šiuo metu įvairiose lignonėse atliekami genetiniai skryningai sergančiųjų probandams ir artimiesiems taip siekiant sužinoti daugiau apie šią ligą.

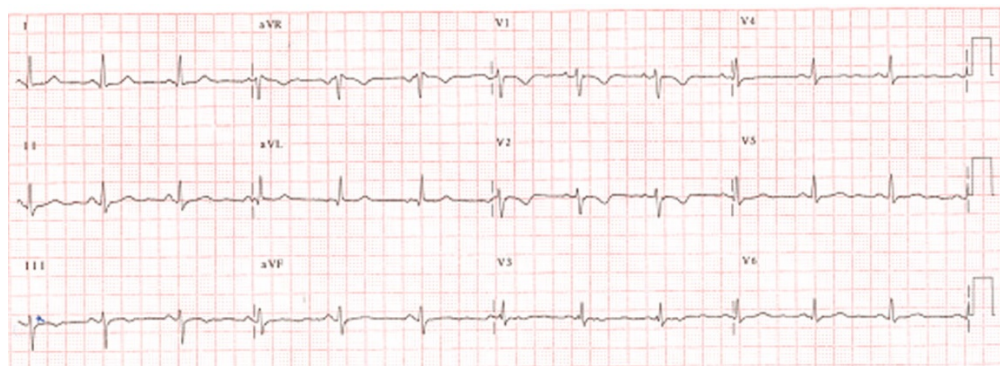
Simptomai

Specifinių simptomų ši patologija neturi. Pacientas turintis ASD ligos pradžioje, ypač fizinio krūvio metu, gali skūstis palpacijomis, nuovargiu, sinkopėmis, pilvo skausmais netgi dezorientacija. Velėsnese ligos stadijose gali atsirasti dešinėsios širdies nepakankamumo požymiai: dispnėja, edemos kojose,

pulsuojančios kaklo jungo venos, pilvo apimties padidėjimas dėl hepato- ir splenomegalijos. Neretai, skilvelinių aritmijų sukeltas širdies sustojimas sportinių varžybų metu būna pirmoji ligos manifestacija (14).

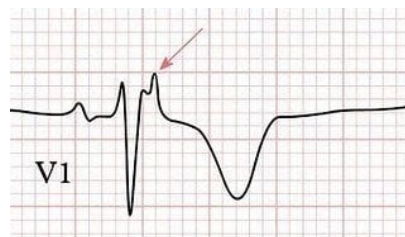
Elektrokardiograma

Net 90 proc. Individų turinčių ASD turi pakitimų elektrokardiogramoje (37). Dažniausiai sutinkamas pokytis EKG yra T bangos inversija V1-V3 derivacijose (Pav.1). Šis pokytis randamas 54% ASD turintiems pacientams (37). Nepaisant to, šis pokytis yra nespecifinis ir gali būti laikomas norma vaikams iki 12 metų ir moterims. Todėl diagnostikoje jis laikomas patologiniu tik vyresniems nei 14 metų vaikams (38).



Pav. 1 Standartinės 12 derivacijų rodančios T bangos inversija V1-V3.

T bangos inversija visose derivacijose rodo ir kairiojo skilvelio struktūrinius pokyčius ir pacientams, kuriems buvo skilvelinės aritmijos didina jų pasikartojimo riziką (37). 15% pacientų turi pilną dešinėsios Hiso kojų blokadą, o 18 procentų dalinę dešinėsios Hiso kojų blokadą (37). Taip pat krūtininėse derivacijose gali būti žemas R dantelio voltažas (39). Specifiškesnis EKG pakitimas būdingas pacientams turintiems ASD yra ε (epsilon) bangos (Pav.2). Tai žemo voltažo bangos einančios iškart po QRS komplekso, prieš T bangą. Jos atspindi uždelstą dešiniojo skilvelio aktyvaciją. Šį EKG pakitimą galima rasti 33% pacientų (40).



Pav. 2 Epsilon banga po QRS komplekso su T bangos inversija V1 derivacijoje.

Visgi, šie pakitimai yra nedideli ir juos yra sunku pastebėti, todėl siūloma naudoti signalo suvienodinta elektrokardiografiją (*signal-averaged electrocardiography-SAECC*) (41,42).

Naujieji diagnostiniai kriterijai

Pirmieji diagnostiniai kriterijai buvo paskelbti 1994 ir jiems trūko specifiškumo bei jautrumo, kadangi nors ir buvo remtasi struktūriniais, histologiniais, EKG pokyčiais bei šeimynine anamneze, nebuvo atsižvelgta į kairiojo skilvelio pažeidimo galimybę (43). Nustačius ir kairiojo skilvelio pažaidą, dažnai buvo ieškoma kita priežastis ir pacientams sergantiems ASD buvo

klaidingai diagnozuojama išeminė širdies liga, dilatacinė kardiomiopatija ar idiopatinė dešiniojo skilvelio ištekamojo trakto tachikardija (43). 2010 metais šie kriterijai buvo papildyti ir šiuo metu, norint diagnozuoti ASD reikalingi 2 didieji, 1 didysis ir 2 mažieji arba 4 mažieji diagnostiniai kriterijai (Lentelė 1) (43).

		DIDIEJI	MAŽIEJI
Regioniniai struktūriniai ir funkciniai pokyčiai	2D Transtorakalinė širdies echokardiografija	Regioninė DS akinezė, diskinezė ar aneurizma ir 1 iš sekančių kriterijų (diastolės pabaigoje): -Parasternalinėje ilgojoje ašyje DSNT ≥ 32 mm (DSNT/KPP ≥ 19 mm/m ²) -Parasternalinėje trumpojoje ašyje DSNT ≥ 36 mm (DSNT/KPP ≥ 21 mm/m ²) -DS dalinio ploto pokytis $\leq 33\%$	Regioninė DS akinezė ar diskinezė ir 1 iš sekančių kriterijų (diastolės pabaigoje): -Parasternalinėje ilgojoje ašyje DSNT 29-31 mm (DSNT/KPP 16-18 mm/m ²) -Parasternalinėje trumpojoje ašyje DSNT 32-35 mm (DSNT/KPP 18-20 mm/m ²) -DS dalinio ploto pokytis 33-39%
	Širdies magnetinio rezonanso tyrimas	Regioninė DS akinezė, diskinezė ar dissinchroninė kontrakcija ir 1 iš sekančių kriterijų (diastolės pabaigoje): -DS galinis diastolinis tūris/KPP ≥ 110 ml/m ² (vyrams) ir ≥ 100 ml/m ² (moterims) -DS išmetimo frakcija $\leq 40\%$	Regioninė DS akinezė, diskinezė ar dissinchroninė kontrakcija ir 1 iš sekančių kriterijų (diastolės pabaigoje): -DS galinis diastolinis tūris/KPP 100-109 ml/m ² (vyrams) ir 90-99 ml/m ² (moterims) -DS išmetimo frakcija 40 – 44%
	DS angiografija	Regioninė DS akinezė, diskinezė ar aneurizma	
Histopatologija (endomiokardo biopsija)		Kardiomiocitų < 60 % su DS laisvosios sienos fibroziniais pokyčiais bent 1 mėginyje	Kardiomiocitų 60-75 % su DS laisvosios sienos fibroziniais pokyčiais bent 1 mėginyje
Repoliarizacijos sutrikimai (vyresniems nei 14 metų)		T bangos inversija V1-V3 ir kitose krūtininėse derivacijose (nesant dešiniajai Hiso pluošto kojų blokada)	T bangos inversija V1-V2 ar V4-V6 (nesant dešiniajai Hiso pluošto kojų blokada)

		T bangos inversija V1-V4 (esant dešiniąjai Hiso pluošto kojytės blokadai)
Depoliarizacijos sutrikimai	ε banga V1-V3	ε bangos ar kiti vėlyvieji potencialai signalo suvienodintoje EKG (<i>signal-averaged electrocardiography-SAECG</i>)
Aritmijos	Monomorfinė skilvelinė tachikardija (kairiosios Hiso pluošto kojytės blokados morfologijos) su viršutine ašimi (nuo -1° iki -180°)	Monomorfinė skilvelinė tachikardija (kairiosios Hiso pluošto kojytės blokados morfologijos) su apatine (nuo 1° iki 180°) arba nežinoma ašimi >500 skilvelinių ekstrasistolijų per 24 h Holterio monitoravimo tyrime
Šeiminė anamnezė	ADSD sergantis pirmos eilės giminaitis atitinkantis dabartinius Task Force kriterijus ADSD diagnozė patvirtinta pirmos eilės giminaičiui autopsijos metu Patvirtintų ADSD sukeliančių mutacijų nustatymas pacientui	Įtariama ADSD pirmos eilės giminaičiui, kai Task Force kriterijai nevertinti <35 metų pirmos eilės giminaičio staigi mirtis su įtariama ADSD ADSD patvirtinta patologinio tyrimo ar Task Force kriterijų antros eilės giminaičiui

Lentelė 1. Task Force 2010 priimti diagnostiniai kriterijai. DS- dešinysis skilvelis; DSNT- dešiniojo skilvelio nutekamasis traktas; KPP- kūno paviršiaus plotas

Gydymas

Patogenezinio gydymo ADSD šiuo metu nėra. Gydymas yra nukreiptas į skilvelinių tachikardijų epizodų bei staigios mirties prevenciją, širdies nepakankamumo simptominių gydymą, ligos progresavimo iki biventrikulinės disfunkcijos prevenciją bei simptomų mažinimą ir gyvenimo kokybės gerinimą (44). Gydymas apima gyvenimo pokyčius, farmakologinį gydymą, kateterinę abliaciją, kardioverterio defibriliatoriaus implantaciją bei širdies transplantaciją. Pagrindinis gyvenimo pokytis, kuris yra privalomas kiekvienam sergančiam ADSD siekiant išvengti staigios mirties rizikos yra fizinio krūvio apribojimas. Domenico Corrado su komanda nustatė 2006 ir 2011 metais, kad vidutinis-sunkus fizinis krūvis didina staigios

mirties rizika penkis kartus (45,46). Farmakoterapiniam gydymui yra naudojami antiaritminiai preparatai. Deja, randomizuotų studijų šiuo metu nėra gydymo efektyvumui nustatyti. Taip pat gydymo vertinimą dar labiau sunkina įvairių aritmijų tipai bei dažnai keičiami farmakoterapiniai preparatai (44). Kol kas yra priimtas bendras konsensusas pacientus su ADSD gydyti tik su 200-400 mg amiodarono per dieną arba kombinacijoje su β blokeriais. Šis gydymas sumažina aritmijų riziką, tačiau jo efektyvumas staigios mirties prevencijoje nėra įrodytas (47). Domenico Corrado su komanda aprašė, kad didelės rizikos pacientams, kuriems implantuotas kardioverteris defibriliatorius širdies sustojimo dažnis yra vienodas,

nepriklausomai nuo to, ar jie vartoja antiaritminius preparatus ar ne (48). Fabritz su komanda atliktuose eksperimentuose su laboratoriniais gyvūnais buvo gautas ligos progresavimą stabdantis poveikis panaudojant prieškrūvį mažinančius preparatus: furozemidą ir nitratus (49). Tačiau ši terapija šiuo metu nėra taikoma, nes nėra atliktų tyrimų su žmonėmis ir terapijos poveikis kol kas nežinomas. Kadangi ADSD metu miokardą keičia aritmogeninis fibroriebalinis audinys, gydymui galima taikyti radiodažninę abliaciją. Metanalizių duomenimis, nuo 60 iki 80% pacientų, kuriems buvo atlikta radiodažninė abliacija skilvelinių tachikardijų epizodai artimuoju laikotarpiu nesikartojo, tačiau 3-5 metų laikotarpiu net 50-70% patyrė pasikratojančius skilvelinės tachikardijos epizodus (44). Visgi, pacientams, kuriems dažnai kartojasi skilvelinių tachikardijų epizodai yra rekomenduojami atlikti radiodažninę abliaciją ir tai yra I klasės rekomendacija. Kardioverteris defibriliatorius išlieka efektyviausia staigios mirties prevencijos priemone. Taip pat kardioverterio implantacija pasižymi efektyviu skilvelinės tachikardijos epizodų stabdymu (44). Implantuojant elektrokardioverterį defibriliatorių laidą rekomenduojama statyti ant skilvelių pertvaros, kadangi laisva dešiniojo skilvelio siena yra suplonėjusi ir yra didelė skilvelio perforacijos bei širdies tamponados rizika. Rekomenduojama kardioverterį implantuoti tik didelės rizikos pacientams t.y. pacientams, kuriems yra buvę skilvelio virpėjimo epizodas, kartojasi skilvelinė tachikardija ar yra žymi dešiniojo ir/ar kairiojo skilvelio disfunkcija. Tai yra I klasės rekomendacija. Esant ryškiems širdies nepakankamumo požymiams rekomenduojama širdies transplantacija ypač jauniems pacientams bei pacientams su nekoreguojamais skilvelinių tachikardijų epizodais.

Apibendrinimas

Kadangi ADSD yra liga pasireiškianti jauname amžiuje ir dažnai pasibaigianti letaliomis išeimimis, būtina anksti atpažinti ligai būdingus požymius bei imtis prevencijos priemonių siekiant šių išeičių išvengti. Taip pat ši liga yra

genetinė, todėl įtarus ir nustatčius ligą vienam pacientui, būtina ištirti pirmos eilės giminaičius. Per paskutinius 15 metų buvo pasistumėta į priekį ligos diagnostikoje priimant naujus diagnostinius kriterijus bei naujas gydymo rekomendacijas. Ligai diagnozuoti turėtų būti naudojami 2010 metais paskelbti Task Force kriterijai. Kadangi patogenezinio gydymo šiuo metu šiai ligai nėra, reikia taikyti simptominių gydymą nukreiptą prieš širdies nepakankamumą ir aritmijas. Nepaisant šiuo metu esančių šios ligos diagnostinių bei gydymo rekomendacijų, supratimas apie šią ligą išlieka menkas, todėl būtina supažindinti medicininę bendruomenę su esamų žinių pritaikymu klinikinėje praktikoje ir skatinti tolimesnes šios retos ligos studijas.

Literatūros sąrašas

1. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Vedel J, Grosgeat Y, Cabrol C, Facquet J. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia. A study of mechanisms and selection for surgery. *Lancaster* 1977;334-350.
2. W. J. McKenna, G. Thiene, A. Nava, F. Fontaliran, C. Blomstrom-Lundqvist, G. Fontaine, F. Camerini. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *British Heart Journal* 1994;71(3):215-218.
3. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarsfas I, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93(5):841-842.
4. Cox MG, van der Smagt JJ, Noorman M, Wiesfeld AC, Volders PG, van Langen IM,

- Atsma DE, Dooijes D, Houweling AC, Loh P, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy diagnostic task force criteria: impact of new task force criteria. *Circulation* 2010;3(2):126-33.
5. Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, Merlo M, Pivetta A, Barbati G, Di Lenarda A, Morgera T, Mestroni L, Sinagra G. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *European Heart Journal* 2011;32(9):1105-1113.
6. Delmar M, McKenna WJ. The cardiac desmosome and arrhythmogenic cardiomyopathies: from gene to disease. *Circulation Research* 2010;107(6):700-714.
7. Diez DP, Brugada J. Diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice, European Society of Cardiology* 2008;7(6)
8. Koulouris S, Pastromas S, Sakellariou D, Kratimenos T, Manolis AS. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in an octogenarian presenting with ventricular tachycardia. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2009;32(12):43-47.
9. La Gerche A, Robberecht C, Kuiperi C, Nuyens D, Willems R, de Ravel T, Matthijs G, Heidbüchel H. Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin. *Heart (British Cardiac Society)* 2010;96(16):1268-1274
10. Basso C, Corrado D, Thiene G. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes. *Cardiology in review* 1999;7(3):127-135.
11. Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, Meyronnet D, Miras A, Malicier D, Thivolet F, Chevalier P, Bouvagnet P. 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):3000-3005.
12. Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, Erbel R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. *Clinical Research in Cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 2011;100(5):383-394.
13. Fontaine G, Fontaliran F, Hébert JL, Chemla D, Zenati O, Lecarpentier Y, Frank R. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Annual Review of Medicine* 1999;50:17-35.
14. Coumbe A, Perez-Martinez AL, Fegan AW, Hill IR. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD): an overlooked and underdiagnosed condition? *Medicine, Science and the Law* 1997;37:262-5.
15. Wlodarska EK, Konka M, Kepski R, Zaleska T, Ploski R, Ruzylo W, Janion M, Jaworska K, Rydlewska-Sadowska W, Hoffman. Familial form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Kardiologia Polonica* 2004;60:1-14.
16. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Sevdalis E, McKoy G, Stratos K, Gatzoulis K, Tentolouris K, Spiliopoulou C, Panagiotakos D, et al. Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;38:1477-1484.
17. Carvajal-Huerta L. Epidermolytic-palmoplantar keratoderma with woolly hair and dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998;39:418-421.
18. Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, Baucé B, Carraro G, Thiene G, Towbin JA, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor- β 3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovascular Research* 2005;65:366-373.

19. Milting H, Lukas N, Klauke B, Körfer R, Perrot A, Osterziel KJ, Vogt J, Peters S, Thieleczek R, Varsányi M. Composite polymorphisms in the ryanodine receptor 2 gene associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovascular Research* 2006;71(3):496–505.
20. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AFM, Connors S, French VM, Drenckhahn JD, Kupprion C, Ramadanova K, Thierfelder L, McKenna W, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *American Journal of Human Genetics* 2008;82:1–13.
21. Christensen AH, Andersen CB, Tybjaerg-Hansen A, Haunso S, Svendsen JH. Mutation analysis and evaluation of the cardiac localization of TMEM43 in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Clinical Genetics* 2011;80(3):256–64
22. Klauke B, Kossmann S, Gaertner A, Brand K, Stork I, Brodehl A, Dieding M, Walhorn V, Anselmetti D, Gerdes D, et al. De novo desmin-mutation N116S is associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Human Molecular Genetics* 2010;19(23):4595–607.
23. Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Brodehl A, Alaminos M, Campos A, Schirmer I, Milting H, Abril B, Álvarez M, López-Fernández S, et al. Novel Desmin Mutation p.Glu401Asp Impairs Filament Formation, Disrupts Cell Membrane Integrity, and Causes Severe Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation* 2018;137(15):1595–1610.
24. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvahal-Huerta L, Cabezas JR, Common J, Purkis PE, Whittock N, Leigh IM, Stevens HP, Kelsell DP. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Human Molecular Genetics* 2000;9:2761–2766.
25. Bauce B, Basso C, Rampazzo A, Beffagna G, Daliento L, Frigo G, Malacrida S, Settimo L, Danieli G, Thiene G, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *European Heart Journal* 2005;26(16):1666–75.
26. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Lerman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, MacRae CA, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nature Genetics* 2004;36:1162–1164.
27. Awad MM, Dalal D, Cho E, Amat-Alarcon N, James C, Tichnell C, Tucker A, Russel SD, Bluemke DA, Dietz HC, et al. DSG2 mutations contribute to arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *American Journal of Human Genetics* 2006;79:136–142.
28. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna GB, Lorenzon A, Frigo G, Vettori A, Valente M, Towbin J, Thiene G, et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2006;113:1171–1179.
29. Syrris P, Ward D, Evans A, Asimaki A, Gandjbakhch E, Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *American Journal of Human Genetics* 2006;79:978–984.
30. Heuser A, Plovie ER, Ellinor PT, Grossmann KS, Shin JT, Wichter T, Basson CT, Lerman BB, Sasse-Klaassen S, Thierfelder L, et al. Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *American Journal of Human Genetics* 2006;79:1081–1088.
31. McKoy G, Protonotarius P, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, Norman M, Baboonian C, Jeffrey S, McKenna WJ. Identification of a detection in plakoglobin in

arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;355:2119–2124.

32. Antoniadou L, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Syrris P, Asimaki A, Panagiotakos D, Zambartas C, Stefanadis C, McKenna WJ, Protonotarios N. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by deletions in plakophilin-2 and plakoglobin (Naxos disease) in families from Greece and Cyprus: genotype-phenotype relations, diagnostic features and prognosis. *European Heart Journal* 2006;27(18):2208–16.

33. Asimaki A, Syrris P, Wichter T, Matthias P, Saffitz JE, McKenna WJ. A novel dominant mutation in plakoglobin causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *American Journal of Human Genetics* 2007;81(5):964–73.

34. Brodehl A, Rezazadeh S, Williams T, Munsie NM, Liedtke D, Oh T, Ferrier R, Shen Y, Jones SJ, Stiegler AL, et al. Mutations in ILK, encoding integrin-linked kinase, are associated with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Translational Research* 2019;0(0).

35. Forleo C, Carosino M, Resta N, Rampazzo A, Valecchi R, Sorrentino S, Iacoviello M, Pisani F, Procino G, Gerbino A, et al. Clinical and functional characterization of a novel mutation in lamin A/C gene in a multigenerational family with arrhythmogenic cardiac laminopathy. *PLoS One* 2015;10(4):e0121723.

36. Vatta M, Marcus F, Towbin JA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a “final common pathway” that defines clinical phenotype. *European Heart Journal* 2007;28:529–530.

37. Fontaine G, Fontaliran F, Herbert JL, Chemla D, Zenati O, Lecarpenter Y, Frank R. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Annual Review of Medicine* 1999;50:17–35.

38. Corrado D, Buja G, Basso C, Thiene G. Clinical diagnosis and management strategies in arrhythmogenic right ventricular cardiomy-

opathy. *Journal of Electrocardiology* 2000;33:49–55.

39. Fontaine G, Sohal PS, Pioto O. Parietal block superimposed on right bundle branch block: a new ECG marker of right ventricular dysplasia. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;29:110.

40. Nasir K, Bomma C, Tandri H, Roguin A, Dalal D, Prakasa K, Tichnell C, James C, Jspevak P, Marcus et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation* 2004;110:1527e34.

41. Turrini P, Angelini A, Thiene G, Buja G, Daliento L, Rizzoli G, Nava A. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology* 1999;83(8):1214–9.

42. Kinoshita O, Fontaine G, Rosas F, Elias J, Iwa T, Tonet J, Lascault G, Frank R. Time and frequency-domain analyses of the signal-averaged ECG in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1995;91(3):715–21.

43. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MGPJ, Daubert JP et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. Proposed Modification of the Task Force Criteria. *Circulation* 2010;121(13):1533-1541.

44. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. An International Task Force Consensus Statement. *Circulation* 2015;132(5):441-453.

45. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in Sudden Cardiovascular Death in Young Competitive Athletes After Implementation of a

Preparticipation Screening Program. *JAMA* 2006;296(13):1593–1601.

46. Corrado D, Schmied C, Basso C, Borjesson M, Schiavon M, Pelliccia A, Vanhees L, Thiene G. Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? *European Heart Journal* 2011;32(8):934–944.

47. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, Estes NA, Marcus F, Scheinman MM. Multidisciplinary Study of Right Ventricular Dysplasia Investigators. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a report from the North American ARVC Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(7):609-615.

48. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igdbashian D, Raviele A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2003;108(25):3084-3091.

49. Fabritz L, Fortmüller L, Yu TY, Paul M, Kirchhof P. Can preload-reducing therapy prevent disease progression in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy? Experimental evidence and concept for a clinical trial. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2012;110(3):340–346.

50. Fabritz L, Hoogendijk MG, Scicluna BP, van Amersfoort SC, Fortmueller L, Wolf S, Laakmann S, Kreienkamp N, Piccini I, Breithardt G, et al. Load-reducing therapy prevents development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in plakoglobin-deficient mice. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;57(6):740-750.