

Displasia arritmogênica do ventrículo direito: relato de caso e revisão dos critérios diagnósticos e atuais das indicações de cardiodesfibrilador implantável (CDI)

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: case report and review of diagnostic criteria and current indications for implantable cardioverter defibrillator (ICD)

Ricardo C. Mingireanov¹, Sissy Lara de Melo², Eduardo Argentino Sosa³, Mauricio I. Scanavacca⁴

Resumo: A displasia arritmogênica do ventrículo direito é uma forma de cardiomiopatia geneticamente determinada, que afeta primariamente o ventrículo direito. Caracteriza-se pela substituição dos miócitos por tecido fibrogorduroso. É considerada uma doença cardíaca potencialmente letal e tem sido associada a arritmias, insuficiência cardíaca e morte súbita. Relata-se o caso clínico de um paciente jovem, em que a síncope foi a primeira manifestação da doença.

Descritores: Síncope; Displasia Arritmogênica Ventricular Direita; Desfibriladores Implantáveis.

Abstract: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia is a genetically determined form of cardiomyopathy that primarily affects the right ventricle. It is characterized by a gradual replacement of the myocytes by adipose and fibrous tissue. It is considered a potentially lethal heart disease and has been associated with arrhythmias, heart failure, and sudden death. In this paper, we report a clinical case of a young man that presented syncope as first manifestation of the disease.

Keywords: Syncope; Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia; Defibrillators, Implantable.

Introdução

A displasia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD), descrita em 1977 por Fontaine et al.¹, é uma doença cardíaca crônica, progressiva, potencialmente letal, de transmissão autossômica dominante e com amplo espectro de fenótipos. Caracteriza-se pela substituição parcial ou difusa do tecido miocárdico normal por tecido fibrogorduroso, preferencialmente no ventrículo direito. Essa alteração propicia um substrato arritmogênico para a instabilidade elétrica e provoca arritmias ventriculares, desde ectopias ventriculares com

padrão de bloqueio de ramo esquerdo até taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular e morte súbita cardíaca.

É a principal causa de morte súbita cardíaca na população com idade inferior a 35 anos, principalmente atletas jovens. Sua prevalência na população geral é estimada em 1/5.000, sendo os homens mais afetados que as mulheres, numa proporção de 3:1. A apresentação clínica é muitas vezes desproporcional à extensão das alterações estruturais, da contratilidade miocárdica e da função ventricular.

Trabalho realizado no Departamento de Arritmia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil.

1 - Médico, estagiário do Setor de Eletrofisiologia e Arritmia Clínica Invasiva do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). **2** - Doutora, responsável pelo Laboratório de Eletrofisiologia e Cardiologia Invasiva do InCor-HCFMUSP. **3** - Doutor, médico assistente da Unidade Clínica de Arritmia do InCor-HCFMUSP. **4** - Livre-docente, diretor da Unidade Clínica de Arritmia do InCor-HCFMUSP.

Correspondência: Mauricio I. Scanavacca. Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Cerqueira César – São Paulo, SP, Brasil – CEP 05403-000

E-mail: mauricio.scanavacca@incor.usp.br

Artigo submetido em 3/2014 e publicado em 6/2014.

Relato do caso

Paciente com 20 anos de idade, do sexo masculino, solteiro, procedente de Cotia-SP, referiu um primeiro episódio de palpitação, seguido de tontura e síncope, enquanto estava de pé. A perda de consciência durou aproximadamente um minuto, com recuperação total após o evento. Depois disso, passou a observar dispnéia aos grandes esforços, tonturas ao se levantar rapidamente e cianose labial esporádica. Os antecedentes incluíam apendicectomia havia 4 anos. Negava história familiar de morte súbita, tabagismo ou tonturas durante atividades esportivas extenuantes.

O exame físico era normal, com índice de massa corporal de 22 kg/m², pressão arterial de 110 mmHg x 80 mmHg e frequência cardíaca de 75 bpm. O eletrocardiograma (ECG) (Figura 1) mostrava ritmo sinusal, com intervalos PR de 153 ms, QRS de 123 ms e QT de 411 ms, e presença de onda épsilon em V1 e V2, com inversão da onda T em V1 a V4.

Avaliação familiar, por meio de ECG, foi realizada no irmão mais velho, que apresentou ectopia ventricular com padrão de bloqueio de ramo esquerdo, enquanto no irmão mais novo, com 4 anos de idade, observou-se inversão da onda T de V1 a V3. Ambos foram triados para investigação.

A principal hipótese diagnóstica foi de DAVD, sendo então solicitados exames complementares. No ecocardiograma transtorácico observou-se ven-

trículo direito dilatado, com disfunção sistólica significativa e dilatação aneurismática na região apical. O Holter de 24 horas registrou 443 ectopias ventriculares monomórficas, com padrão de bloqueio de ramo esquerdo. O teste ergométrico foi submáximo, interrompido por exaustão e tontura, sem arritmias. O eletrocardiograma de alta resolução (ECGAR) identificou potenciais tardios. A ressonância magnética cardíaca, observada na Figura 1, demonstrou átrio direito dilatado, ventrículo direito com dilatação moderada, disfunção sistólica e adelgaçamento da parede anterior, com movimento discinético. Não foram visualizados sinais de infiltração fibrogordurosa no ventrículo direito e a função do ventrículo esquerdo estava preservada.

Foi solicitado estudo eletrofisiológico e, após os protocolos de estimulação na ponta e na via de saída de ventrículo direito, não foram induzidas arritmias, mesmo com sensibilização com isoproterenol. Os intervalos básicos foram: ciclo de 830 ms, PA de 53 ms, AH de 80 ms, HV de 50 ms, PW de 480 ms, e TRNS de 850 ms.

Com base nos achados clínicos e eletrocardiográficos, chegou-se ao diagnóstico de DAVD. Foi utilizado cardiodesfibrilador implantável (CDI) para profilaxia primária de morte súbita cardíaca (classe IIa, nível de evidência C) e mantido o uso de sotalol 160 mg/dia, além de restrição absoluta de atividade física.

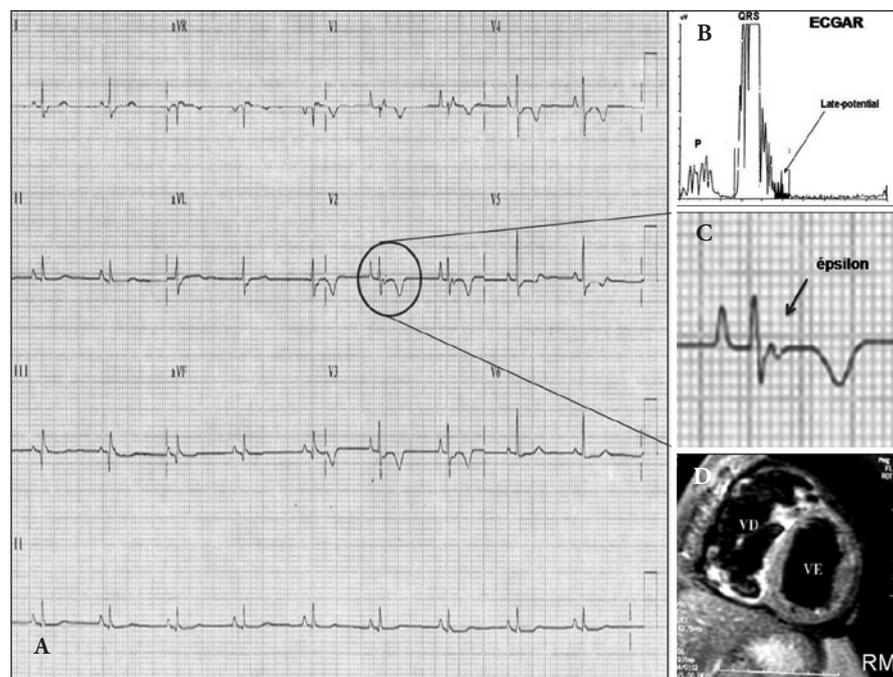


Figura 1: Em A, eletrocardiograma de 12 derivações, em ritmo sinusal. Em B, eletrocardiograma de alta resolução. Em C, derivação V2 ampliada (onda épsilon). Em D, ressonância magnética cardíaca demonstrando dilatação e afinamento da parede do ventrículo direito. ECGAR: eletrocardiograma de alta resolução; RM: ressonância magnética cardíaca; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

No seguimento clínico de 4 anos, o paciente continua a fazer uso de sotalol 160 mg/dia, sem síncope, mantendo quadro clínico estável e classe funcional II da New York Heart Association (NYHA). Não apresenta taquicardia ventricular não sustentada ao Holter de 24 horas ou terapias pelo CDI, mas a dilatação ventricular é mantida no ecocardiograma de controle.

Discussão

O diagnóstico clínico de DAVD é difícil, em decorrência da natureza não específica da doença e por seu vasto espectro de variação fenotípica, além da falta de um padrão diagnóstico definitivo. Apesar de a morte súbita cardíaca ser a apresentação clínica mais frequente, o quadro mórbido também se manifesta com sintomas de palpitação (67%), síncope (32%), dor torácica atípica (27%) e insuficiência do ventrículo direito (6%) ou os pacientes podem permanecer assintomáticos (6%).

As características patológicas são: atrofia miocárdica, infiltração fibrogordurosa, fibrose e afilamento da parede com dilatação da câmara e formação de aneurisma de forma difusa ou, mais comumente, de forma regional, principalmente entre o infundíbulo anterior, o ápice e a porção diafragmática do ventrículo direito, no chamado “trígono da displasia”.

Em 1994, a Sociedade Europeia de Cardiologia (European Society of Cardiology – ESC) propôs um conjunto de critérios para o diagnóstico da DAVD, que foi classificada em 6 categorias, com diferentes características. Esses critérios foram revisados em 2010 e, com o intuito de aumentar a chance de detecção precoce da doença, foram incorporados novos avanços tecnológicos e genéticos (Figura 2). O diagnóstico é estabelecido quando estão presentes dois critérios maiores ou um maior e dois menores ou ainda quatro critérios menores.

Major	Minor
<p>I. Global or regional dysfunction and structural alterations*</p> <p>By 2D echo</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm and 1 of the following (end diastole): <ul style="list-style-type: none"> PLAX RVOT \geq 32 mm (corrected for body size [PLAX/BSA] \geq 19 mm/m²) PSAX RVOT \geq 36 mm (corrected for body size [PSAX/BSA] \geq 21 mm/m²) or fractional area change \leq 33% <p>By MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> Ratio of RV end-diastolic volume to BSA \geq 110 mL/m² (male) or \geq 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>II. Tissue characterization of wall</p> <ul style="list-style-type: none"> Residual myocytes $<$ 60% by morphometric analysis (or $<$ 50% if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in \geq 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy <p>III. Repolarization abnormalities</p> <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 right bundle-branch block QRS \geq 120 ms) <p>IV. Depolarization/conduction abnormalities</p> <ul style="list-style-type: none"> Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V₁ to V₃) <p>V. Arrhythmias</p> <ul style="list-style-type: none"> Nonsustained 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) 	<p>By 2D echo</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia or dyskinesia and 1 of the following (end diastole): <ul style="list-style-type: none"> PLAX RVOT \geq 29 to $<$ 32 mm (corrected for body size [PLAX/BSA] \geq 16 to $<$ 19 mm/m²) PSAX RVOT \geq 32 to $<$ 36 mm (corrected for body size [PSAX/BSA] \geq 18 to $<$ 21 mm/m²) or fractional area change $>$ 33% to \leq 40% <p>By MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> Ratio of RV end-diastolic volume to BSA \geq 100 to $<$ 110 mL/m² (male) or \geq 90 to $<$ 100 mL/m² (female) or RV ejection fraction $>$ 40% to \leq 45% <ul style="list-style-type: none"> Residual myocytes 60% to 75% by morphometric analysis (or 50% to 65% if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in \geq 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy Inverted T waves in leads V₁ and V₂ in individuals $>$ 14 years of age (in the absence of complete right bundle-branch block) or in V₁, V₂, or V₃ Inverted T waves in leads V₁, V₂, V₃, and V₄ in individuals $>$ 14 years of age in the presence of complete right bundle-branch block Late potentials by SAECG in \geq 1 of 3 parameters in the absence of a QRS duration of \geq 110 ms on the standard ECG <ul style="list-style-type: none"> Filtered QRS duration (fQRS) \geq 114 ms Duration of terminal QRS $<$ 40 μV (low-amplitude signal duration) \geq 38 ms Root-mean-square voltage of terminal 40 ms \leq 20 μV Terminal activation duration of QRS \geq 55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V₁, V₂, or V₃ in the absence of complete right bundle-branch block Nonsustained 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 ventricular extrasystoles per 24 hours (Holter)
Major	Minor
<p>VI. Family history</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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

Notes: Definite = 2 major OR 1 major + 2 minor; Borderline = 1 major + 1 minor OR 3 minor; Possible = 1 major OR 2 minor. Modified from: Marcus FI, McKenna WJ, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. Apr 6, 2010;121(13):1533–41. Abbreviations: PLAX, Parasternal Long-Axis; PSAX, Parasternal Short-Axis; RVOT, Right Ventricular Outflow Tract; BSA, body surface area.

Figura 2: Reprodução dos critérios diagnósticos da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2004, revisados em 2010, para o diagnóstico de displasia arritmogênica do ventrículo direito.

No caso relatado, o paciente apresentava síncope de origem não determinada, alterações características ao ECG (onda épsilon, inversão de ondas T em V2 e V3) evidentes em apenas 30% dos casos, com ECGAR positivo, aneurisma e dilatação do ventrículo direito. Com isso, somava dois critérios menores e dois maiores, de acordo com o padrão da ESC, independentemente do resultado da ressonância magnética cardíaca e da documentação de taquicardia ventricular sustentada.

Em 2006, as diretrizes da ACC/AHA/ESC² indicavam o uso do sotalol e da amiodarona como terapia adjuvante para reduzir a incidência de terapias do CDI em paciente com DAVD. Estudos demonstraram a efetividade do sotalol em suprimir a indução de arritmias ventriculares ao exame eletrofisiológico ou reduzir sua densidade ao Holter de 24 horas, sendo o fármaco mais eficaz dentre as demais classes, inclusive amiodarona. Ainda assim, não reduz o risco de morte súbita cardíaca e tampouco é alternativa equivalente ao CDI na população com DAVD.

Na profilaxia secundária da morte súbita cardíaca na DAVD³, o implante de CDI tem melhorado a sobrevida dos pacientes quando comparado com o tratamento farmacológico. No entanto, a prevenção primária ainda não está bem estabelecida, pois depende de um perfil clínico com um ou mais fatores de risco, e apenas os casos de alto risco devem ser considerados candidatos ao implante de CDI.

As Diretrizes Brasileiras de Dispositivos Cardíacos Eletrônicos Implantáveis da Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas/Departamento de Estimulação Cardíaca Artificial (SBC/SOBRAC/DECA) recomendam o implante de CDI na DAVD na presença de: taquicardia ventricular sustentada/fibrilação ventricular sustentada de causa não reversível (classe I, nível de evidência B); doença extensa, com envolvimento do ventrículo esquerdo, associada a história familiar de morte súbita cardíaca em um ou mais membros ou síncope de origem não determinada (classe IIa, nível de evidência C); e casos assintomáticos, sem fatores de risco (classe III, nível de evidência C). Apesar de não haver estudos randomizados prospectivos específicos para a prevenção secundária de morte súbita cardíaca ou comparando a terapia medicamentosa e o CDI na população com DAVD, o impacto do implante do CDI foi avaliado em diversas séries observacionais, com identificação de condições preditivas para arritmias malignas e terapia pelo CDI, entre as quais: história de parada cardíaca ou taquicardia ventricular sustentada instável (10% de incidência por ano), síncope (8% ao ano), jovens e disfunção ventricular esquerda⁴.

Em estudos observacionais⁵, as principais indicações de implante de CDI foram: taquicardia ventricular sustentada documentada (57%), história de parada cardíaca (33%), síncope (8%), e história familiar de parada cardíaca e taquicardia ventricular sustentada induzida ao exame eletrofisiológico (7%). Em um período de 4 anos, 74% dos pacientes receberam ao menos uma terapia, sendo 48% dessas terapias apropriadas (média de 15% ao ano) e 16%, inapropriadas. A taxa de sobrevida em 1 ano, 5 anos e 10 anos foi de 100%, 94% e 76%, respectivamente.

Corrado et al.⁶ acompanharam 106 pacientes com DAVD e CDI por 58 meses, e observaram que 25% receberam terapias pelo CDI, na presença de um ou mais dos fatores de risco para morte súbita cardíaca (síncope, taquicardia ventricular não sustentada, morte súbita cardíaca familiar e arritmia induzida ao exame eletrofisiológico), mesmo na ausência de taquicardia ventricular sustentada ou fibrilação ventricular, demonstrando a eficácia do CDI na prevenção tanto primária como secundária de morte súbita cardíaca.

A DAVD é uma doença progressiva, sem manifestação clínica padrão, e significativa causa de morte súbita em jovens e atletas. A morte súbita cardíaca pode ser prevenida com o implante de CDI, mas depende da estratificação de risco para identificação precoce dos candidatos em potencial para morte súbita cardíaca.

Referências

- Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. In: Kulbertus He, ed. Re-entrant arrhythmias: mechanisms and treatment. Baltimore: University Park Press; 1977. p. 334-50.
- European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):e247-346.
- 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(1):29-37.
- Romero J, Mejia-Lopez E, Manrique C, Lucariello R. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC/D): A Systematic Literature Review. *Clin Med Insights Cardiol*. 2013;7:97-114.

5. Olde Nordkamp LR, Wilde AA, Tijssen JG, Knops RE, van Dessel PF, de Groot JR. The ICD for primary prevention in patients with inherited cardiac diseases: indications, use, and outcome: a comparison with secondary prevention. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(1):91-100.

6. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation.* 2010;122:1144-52.