

CARDIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO. RUOLO DELLA GENETICA E DELLA RM PER UN MODERNO INQUADRAMENTO

M. Graziosi, C. Rapezzi

**Cardiologia, Dipartimento di Medicina Specialistica
Diagnostica e Sperimentale, Alma Mater Studiorum,
Università degli Studi di Bologna.**

Sintesi delle conoscenze “classiche”

La cardiopatia aritmogena del ventricolo destro (CMPAVDx) è una malattia miocardica a base genetica caratterizzata dalla sostituzione fibroadiposa di parte del miocardio ventricolare (prevalentemente destro ma anche sinistro)^{1,2}. Questa sostituzione patologica del tessuto miocardico dà luogo a disfunzione contrattile distrettuale o globale del ventricolo destro e ad aritmie ventricolari potenzialmente responsabili di morte improvvisa. In un sottogruppo di pazienti compaiono manifestazioni cliniche di scompenso cardiaco destro o biventricolare. La prevalenza della malattia nella popolazione generale non è nota con precisione; vengono comunque riportati valori compresi fra 1:1.000 e 1:5.000.

In circa il 50% dei casi è riconoscibile una chiara familiarità, con modalità di trasmissione autosomica dominante. In un'esigua minoranza di casi, abitanti dell'isola greca di Naxos o affetti da sindrome di Carvajal, la trasmissione è recessiva (e la CMP associata a manifestazioni cutanee).

Specifiche mutazioni geniche sono state identificate in circa un terzo dei soggetti con CMPAVDx e riguardano soprattutto geni che codificano per le proteine dei desmosomi (le strutture che realizzano l'adesione fra le singole miocellule e la trasmissione delle forze meccaniche ed elettriche): desmoplachina, placofillina, placoglobina, desmogleina, desmocollina. In una piccola minoranza di casi sono stati identificati anche geni non desmosomiali: recettore ryanodinico-2, TGFβ3 e TMEM43.

Patogenesi, aspetti morfo-funzionali e istologici

La sostituzione del normale miocardio con tessuto adiposo o fibroadiposo è graduale e si propaga dagli strati subepicardici a quelli subendocardici. L'entità del processo patologico è estremamente variabile, da casi con sostituzione

dell'intera quota miocardica ed esclusione funzionale del ventricolo destro a casi con localizzazione a zone limitate del ventricolo. Le zone infiltrate si assottigliano e, sotto il profilo funzionale, si presentano come acinetiche, discinetiche o aneurismatiche. Tipicamente, la loro distribuzione topografica interessa tre porzioni del ventricolo destro (triangolo delle displasie). La sostituzione fibrosa o fibroadiposa ha soprattutto conseguenze elettriche, con comparsa all'ECG di superficie di onde epsilon, ritardi della conduzione intraventricolare destra dello stimolo, potenziali tardivi, aritmie ventricolari da rientro.

Il fenomeno può inoltre interessare anche zone più o meno estese del ventricolo sinistro. La progressione delle alterazioni istologiche non avviene in maniera continua, bensì tende a verificarsi a "ondate", cioè a fasi di attività intervallate da periodi di "riparazione" o di quiescenza. Nelle fasi attive della malattia è relativamente frequente la presenza di infiltrati infiammatori.

A livello di modello generale di malattia, è possibile che la debolezza strutturale causata dalle mutazioni delle proteine desmosomiali si traduca in un danno cellulare "innescato" dallo sforzo fisico e che questo a sua volta innesci processi infiammatori e, successivamente, riparativi fibroadiposi o fibrosi.

Quadro clinico e strumentale

L'interesse per la malattia, già nota dai primi anni '60, si è recentemente rinnovato in seguito all'osservazione di molti casi di morte improvvisa in giovani atleti affetti da forme minori, misconosciute in vita, della cardiomiopatia.

Nei casi conclamati il *quadro clinico* e strumentale è sufficientemente tipico e riconoscibile. Sono colpiti pazienti di entrambi i sessi (con una leggera prevalenza di quello maschile) di età generalmente compresa fra 7 e 40 anni. Più frequentemente, i soggetti affetti sono asintomatici o riferiscono episodi di cardiopalmo come unico sintomo; l'obiettività fisica è generalmente normale, tranne nei casi con evoluzione verso lo scompenso cardiaco congestizio.

L'*elettrocardiogramma* (quando patologico) è caratterizzato dalla negatività dell'onda T nelle derivazioni precordiali, generalmente V1-V3, dalle onde epsilon (fra la fine del QRS e l'inizio della T), dal ritardo selettivo di durata dell'onda S in V1-V3. Sono inoltre rilevabili potenziali tardivi al "signal-averaged ECG". Le aritmie ipercinetiche ventricolari, facilmente rilevabili all'*esame Holter* e frequentemente innescate dall'esercizio fisico, rappresentano la principale caratteristica della malattia. Battiti ectopici ventricolari, tachicardie ventricolari sostenute e non, hanno in comune la morfologia a blocco di branca sinistra del complesso QRS. Tale dato, in un soggetto giovane e con onde T negative nelle derivazioni precordiali destre, rappresenta in genere il primo elemento di sospetto, in grado di avviare l'iter diagnostico.

Nelle forme conclamate, il ventricolo destro è dilatato e diffusamente ipocinetico e ciò è facilmente rilevabile all'*ecocardiogramma*.

Più problematico risulta il riconoscimento morfologico delle forme iniziali o comunque lievi della malattia. In tale contesto risultano particolarmente utili alcuni «segni» altamente caratteristici:

- acinesie, discinesie o aneurismi distrettuali, preferenzialmente localizzati a livello dell'apice ventricolare, del tratto di efflusso o della superficie diaframmatica («triangolo delle displasie»);

- aspetto trabecolato, «a pila di piatti», del profilo ventricolare del VDx.

La *RM cardiaca* ha un ruolo importante nell'iter diagnostico, che è legato soprattutto:

- alla visualizzazione ottimale (rispetto all'ecocardiogramma) del VDx, con possibilità sia di quantizzare i volumi sia di identificare alterazioni contrattili distrettuali anche circoscritte;
- alla possibilità (mediante l'accumulo tardivo di gadolinio) di identificare zone di fibrosi intramiocardica anche prima che l'alterazione strutturale determini alterazioni della cinetica.

La RM possiede anche la capacità di identificare zone di infiltrazione adiposa attraverso le peculiari caratteristiche di segnale del grasso. Questo però, di per sé, non si traduce in una facilitazione diagnostica, data la ridotta specificità del rilievo di grasso miocardico, soprattutto negli strati epicardici (possibile anche nei cuori normali).

In sede di studio elettrofisiologico, il mappaggio tridimensionale elettroanatomico consente di identificare aree di bassi voltaggi elettrici corrispondenti alle zone di sostituzione fibroadiposa.

Diagnosi

Allo stato attuale non è disponibile un singolo “gold standard” diagnostico. La diagnosi è quindi necessariamente il risultato di un approccio complessivo al paziente, che tiene conto del quadro clinico, della familiarità, dell'ECG standard e dinamico, delle metodiche di imaging ed eventualmente della biopsia endomiocardica.

In un soggetto in cui si sospetti la malattia, l'applicazione di uno “score system” facilita il processo diagnostico. In pratica, la diagnosi si basa sul rilievo dei criteri maggiori e minori riportati nella tabella I³. La diagnosi è ragionevolmente certa in presenza di due criteri maggiori oppure di uno maggiore e due minori, oppure di quattro criteri minori appartenenti però a differenti categorie dello score system (alterazioni morfofunzionali, caratterizzazione tissutale, anomalie della ripolarizzazione, anomalie della depolarizzazione, aritmie, storia familiare).

Diagnosi differenziale

La CMPAVDx può porre problemi di diagnosi differenziale sia con condizioni patologiche diverse dalle cardiomiopatie sia con altre cardiomiopatie. Il primo gruppo comprende cardiopatie congenite con shunt pre-tricuspidale e sovraccarico di volume del ventricolo destro (come il DIA ed il RVAPP), la malattia di Uhl, il pregresso infarto del ventricolo destro.

Le malattie miocardiche in grado di simulare la cardiomiopatia aritmogena sono la miocardite e, in particolare, la sarcoidosi. Entrano spesso in diagnosi differenziale anche aritmie a base genetica, quale la sindrome di Brugada e la tachicardia ventricolare idiopatica del tratto di efflusso del VDx. In genere, un'accurata valutazione clinica e strumentale non invasiva, nonché l'applicazione dello score system, consentono la diagnosi corretta.

Tabella I - "Score System" per la diagnosi di Cardiomiopatia Aritmogena del VDX³.

	Criteria maggiori	Criteria minori
<i>I. Alterazioni morfologiche e funzionali:</i>		
Ecocardiogramma	<ul style="list-style-type: none"> - Aneurisma, discinesia o acinesia regionale del ventricolo destro e uno dei seguenti: - diametro RVOT ≥ 32 mm - diametro RVOT ≥ 36 mm - FA $\leq 33\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> - Acinesia o discinesia regionale del ventricolo destro e uno dei seguenti: - diametro RVOT $\geq 29 < 32$ mm - diametro RVOT $\geq 32 < 36$ mm - FA $> 33\% \leq 40\%$.
Risonanza magnetica	<ul style="list-style-type: none"> - Acinesia, discinesia o dissincronia nella contrazione regionale del ventricolo destro e uno dei seguenti: - volume telediastolico Vdx/BSA ≥ 110 mL/m² nei maschi e ≥ 100 mL/m² nelle femmine; - frazione di eiezione del Vdx $\leq 40\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> - Acinesia, discinesia o dissincronia nella contrazione regionale del ventricolo destro e uno dei seguenti: - volume telediastolico Vdx/BSA $\geq 100 < 110$ mL/m² nei maschi e $\geq 90 < 100$ mL/m² nelle femmine; - frazione di eiezione del Vdx $> 40\% \leq 45\%$.
Ventricolografia destra	<ul style="list-style-type: none"> - Aneurisma, acinesia o discinesia regionale 	
<i>II. Caratterizzazione tissutale: biopsia endomiocardica</i>		
	<ul style="list-style-type: none"> - Miociti residui $< 60\%$ all'analisi morfometrica (o $< 50\%$ se stimato) con sostituzione fibrosa del miocardio della parete libera del ventricolo destro in almeno un campione, con o senza sostituzione adiposa. 	<ul style="list-style-type: none"> - Miociti residui tra il 65% e il 75% all'analisi morfometrica (o tra il 50% e il 65% se stimato) con sostituzione fibrosa del miocardio della parete libera del ventricolo destro in almeno un campione, con o senza sostituzione adiposa.
<i>III. ECG: alterazioni della ripolarizzazione</i>		
	<ul style="list-style-type: none"> - Onde T invertite da V₁ a V₃ o oltre, in assenza di BBdx completo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Onde T invertite in V₁ e V₂ (in assenza di BBdx completo) o in V₄, V₅ o V₆. - Onde T invertite in V₁, V₂, V₃, e V₄ in presenza di BBdx completo.
<i>IV. ECG: alterazioni della depolarizzazione/conduzione</i>		
	<ul style="list-style-type: none"> - Onda ϵ in V₁-V₃. 	<ul style="list-style-type: none"> - Riconcontro di almeno uno dei tre seguenti parametri nella ricerca dei potenziali tardivi (SAECG): QRS filtrato di durata ≥ 114 msec, porzione terminale del QRS ad ampiezza < 40 μV di durata ≥ 38 msec.

(segue)

Tabella I - "Score System" per la diagnosi di Cardiomiopatia Aritmogena del VDX³ (continua).

	<i>Criteri maggiori</i>	<i>Criteri minori</i>
<i>IV. ECG: alterazioni della depolarizzazione/conduzione</i>	- Onda ε in V ₁ -V ₃ .	- Radice quadrata del voltaggio dei 40 msec terminali del QRS di ampiezza ≤20 μV. - Durata della porzione terminale del QRS ≥55 msec misurato dal nadir dell'onda S fino alla fine del QRS, in assenza di BBDx completo.
<i>V. Aritmie</i>	- Documentazione di tachicardia ventricolare sostenuta o non sostenuta a morfologia a tipo BBS con asse superiore (QRS negativo o indeterminato in DII, DIII e aVF e positivo in aVL).	- Documentazione di tachicardia ventricolare sostenuta o non sostenuta ad origine dal tratto di efflusso del VD, a morfologia a tipo BBS con asse inferiore (QRS positivo in DII e aVF, negativo in aVL) o indeterminato. - >500 extrasistoli ventricolari all'ECG Holter 24 ore.
<i>VI. Storia familiare</i>	- Diagnosi di ARVC/D in un parente di primo grado in accordo coi correnti criteri diagnostici. - Diagnosi di ARVC/D mediante autopsia o chirurgia in un parente di primo grado. - Identificazione nel probando di una mutazione patogena riconosciuta come associata o probabilmente associata ad ARVC/D.	- Anamnesi positiva per ARVC/D in un parente di primo grado senza possibilità di confermarla con i correnti criteri diagnostici. - Morte improvvisa (<35 anni) per sospetta ARVC/D in un parente di primo grado. - Diagnosi di ARVC/D in un parente di secondo grado confermata mediante i correnti criteri diagnostici o anatomopatologicamente.

Diagnosi certa: 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore + 2 criteri minori o 4 criteri minori. *Diagnosi borderline:* 1 criterio maggiore + 1 criterio minore o 3 criteri minori. *Diagnosi possibile:* 1 criterio maggiore o 2 criteri minori.

La diagnosi può essere particolarmente difficile nel bambino e nell'adolescente, sia per la penetranza ancora incompleta della malattia sia per un'embriozione che esiste oggettivamente fra malattia e varianti normali per quanto riguarda l'elettrocardiogramma standard ed alcuni aspetti dell'ecocardiogramma.

Storia naturale

La storia naturale della malattia è condizionata soprattutto dalle aritmie ipercinetiche ventricolari, potenzialmente in grado di provocare morte improv-

visa. È possibile anche la progressione verso lo scompenso cardiaco congestizio, soprattutto nei casi con interessamento biventricolare. Considerando le casistiche dei centri di riferimento, l'età media è circa 27 anni per i casi di morte improvvisa, e circa 45 per quelli con scompenso cardiaco severo. L'incidenza di morte improvvisa varia dallo 0.1% al 3% per anno.

In linea generale, sono riconoscibili almeno 4 fasi cliniche della malattia (non necessariamente presenti in successione nel singolo paziente):

- una fase subclinica con anomalie strutturali ma assenza di sintomi (in cui però la morte improvvisa può aprire e chiudere la scena clinica);
- una fase caratterizzata da aritmie a partenza dal ventricolo destro (quindi con battiti ectopici o tachicardia ventricolare con morfologia a blocco di branca sinistra) responsabili di palpitazione e/o sincope;
- scompenso cardiaco destro sostenuto da progressiva perdita di miocardio funzionante e disfunzione sistolica destra;
- una fase tardiva con scompenso biventricolare e interessamento anche del miocardio ventricolare sinistro.

Come si è visto per il substrato istologico ed il quadro clinico, la progressione della malattia avviene spesso non gradualmente ma attraverso fasi di accelerazione e riaccensione del danno istologico.

Trattamento

Il trattamento ha essenzialmente lo scopo di prevenire la morte improvvisa aritmica e di curare lo scompenso cardiaco eventualmente presente e le sue complicanze. Al paziente con CMPAVDx deve essere vietata la partecipazione ad attività sportive agonistiche. Anche gli sforzi fisici intensi e prolungati vanno disincantati.

Stratificazione del rischio e strategie di prevenzione della morte improvvisa

Un'accurata stratificazione del rischio non è purtroppo sempre possibile. Il rischio è comunque massimo nei soggetti con uno o più dei seguenti elementi: pregresso arresto cardiaco, sincope, storia familiare di morte improvvisa, partecipazione a sport competitivi, tachicardie ventricolari documentate, severa disfunzione del ventricolo destro, interessamento anche del ventricolo sinistro, dispersione del QRS (ECG signal averaging) superiore a 40 msec. In questi casi è indicato l'impianto di un defibrillatore automatico.

All'estremo opposto, i soggetti asintomatici o portatori sani di una mutazione senza familiarità per morte improvvisa rappresentano sottogruppi oggettivamente a rischio basso.

Eventuali aritmie ventricolari non sostenute e ben tollerate possono essere trattate con beta-bloccanti ed eventualmente amiodarone in associazione.

Lo scompenso cardiaco deve essere trattato farmacologicamente in maniera "tradizionale" e può rappresentare l'indicazione al trapianto cardiaco.

La CMPAVDx rappresenta un settore di attiva ricerca clinica e sperimentale. Negli ultimi anni la RM e la genetica hanno contribuito in modo particolare a produrre dati nuovi con impatto sulla clinica.

Nuove acquisizioni di genetica della CMPAVDx

A partire dall'identificazione, nel 2000, della placoglobina, negli ultimi 15 anni, sono state identificate mutazioni di una serie di geni desmosomiali che rendono ragione di più del 60% dei casi (probandi) di ARVC afferenti in genere in centri di riferimento^{4,5,6}.

Mentre negli Stati Uniti il gene malattia più frequente è rappresentato dalla placofillina, seguito dalla desmogleina, dalla desmocollina e dalla desmoplachina, quest'ultima rappresenta il gene più frequentemente identificato sia negli Stati Uniti sia in Italia. La catena di eventi patogenetici che, dalla proteina mutata porta al fenotipo conclamato della malattia, non è completamente nota. Le proteine desmosomiali sono strutture complesse responsabili della continuità sia meccanica sia elettrica di fibrocellule miocardiche adiacenti. Il disaccoppiamento elettrico della giunzione cellulare si pensa possa essere responsabile di per sé di ritardo nella trasmissione del segnale elettrico, con aumento della probabilità di blocco funzionale e di microrientri. D'altra parte, anche il disaccoppiamento meccanico può avere un ruolo patogenetico nella misura in cui determina morte cellulare, reazione infiammatoria, fibrosi regionale.

Ad aumentare la complessità dello scenario genetico e patogenetico vi è poi la recente identificazione di mutazioni patogenetiche in geni non desmosomiali, compresi la desmina, la lamina A/C, il fosfolambano, il recettore della ryanodina-2 e la titina. Da notare che questi ultimi geni malattia sono coinvolti in altre cardiomiopatie, ad esempio la cardiomiopatia dilatativa. Si configura pertanto uno scenario complesso, in cui non è ben chiaro se esistano delle vere CMPAVDx e delle fenocopie con diversa base genetica oppure se "l'entità CMPAVDx" debba essere considerata intrinsecamente multifattoriale e sindromica.

A fronte di un'espansione delle conoscenze genetiche, non sono ancora chiari gli ambiti di applicazione clinica di tali conoscenze. A questo punto valgono due osservazioni drammaticamente discordanti: 1. un membro familiare portatore di mutazione ha una probabilità di 6 volte superiore di esprimere il fenotipo rispetto ad un altro familiare geneticamente negativo; 2. circa il 50% dei portatori della mutazione non svilupperà mai un fenotipo corrispondente. Inoltre, poiché circa il 40% dei probandi affetti non risulta portatore di nessuna delle mutazioni conosciute, un test genetico negativo in un soggetto con fenotipo borderline non esclude la presenza della malattia.

Anche le correlazioni genotipo-fenotipo attualmente conosciute risultano limitate e di scarsa ricaduta clinica, se si escludono due limitate eccezioni: 1. quando il gene malattia è il fosfolambano o la desmoplachina è maggiore la probabilità di un fenotipo biventricolare prevalentemente sinistro con alta probabilità di scompenso; 2. la sopravvivenza sembrerebbe ridotta nei casi di coesistenza di due o più mutazioni nello stesso gene o in geni diversi⁷⁻⁹.

Ruolo della Risonanza Magnetica

Come si è detto, la diagnosi di CMPAVDx non è basata sul singolo gold standard bensì sulla contemporanea dimostrazione di anomalie strutturali, funzionali ed elettrofisiologiche (tab. I). Nonostante ciò, la RM rappresenta la singola metodica non invasiva che ha accentrato il maggior numero di aspettati-

ve, considerata la triplice possibilità di studiare morfologia, funzione e, entro certi limiti, substrato miocardico dei ventricoli¹⁰⁻¹⁵.

In particolare, all'inizio dell'impiego clinico della RM, la ricerca di grasso intramiocardico ventricolare destro è apparsa come un pilastro della diagnosi. Purtroppo, studi successivi hanno chiarito da un lato l'inaccettabile frequenza di pitfall tecnici intrinseci nei software di analisi tissutale disponibili, dall'altro l'esistenza di un ampissimo overlap tra CMPAVDx e soggetti normali oppure con differenti patologie, nella presenza e nell'estensione del grasso epicardico e miocardico. È risultato progressivamente chiaro, pertanto, come il vero valore diagnostico della RM consistesse nella sua eccezionale capacità di delineare con precisione la morfologia e la funzione regionale del ventricolo destro. Non a caso, nella più recente proposta diagnostica della Task Force dedicata, i criteri diagnostici sia maggiori sia minori richiesti alla RM consistono esclusivamente nella presenza di acinesie, discinesie o dissincronie regionali associate ad aumento di volume e ridotta frazione di eiezione del ventricolo destro. Nemmeno la documentazione (indiretta) di fibrosi intramiocardica desumibile dall'accumulo tardivo di gadolinio è considerata un criterio diagnostico di per sé valido.

Viceversa, la RM può contribuire a svelare la presenza di mimics, cioè di simulatori fenotipici della CMPAVDx, quali i casi di compressione del ventricolo destro da parte dello sterno, ritorni venosi polmonari anomali parziali, sclerodermia, sarcoidosi e altre forme infiammatorie croniche; casi che sempre più frequentemente vengono indirizzati ai centri di riferimento data l'estrema frequenza con cui la malattia viene sospettata, a discapito di altre malattie note da più tempo e con maggiore rilevanza epidemiologica ma meno presenti nella letteratura contemporanea¹⁶.

È altamente probabile che in un prossimo futuro le crescenti possibilità di caratterizzazione tissutale della RM verranno incorporate in uno score system maggiormente codificato. Già attualmente è elevato il contributo della RM nell'identificazione dei casi (ad elevato rischio aritmico) con forme left main della malattia che si presentano inizialmente con un fenotipo generico di cardiomiopatia dilatativa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009; 373:1289-1300
- 2) *Thiene G, Corrado D, Basso C.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J rare disease* 2007; 2:45
- 3) *Marcus FI, McKenna WJ, Sherill D et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J* 2010; 3:806-814
- 4) *Campuzano O, Alalde M, Allegue C, Iglesias A, Garcia-Pavia P, Partemi S, Oliva A, Pascali VL, Berne P, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P, Brugada R.* Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet* 2013; 50:280-289
- 5) *Marcus F, Edson S, Towbin JA.* Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a practical guide for physicians. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1945-8

- 6) Murray B. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a review of molecular and clinical literature. *J Genetic Counsel* 2012; 21:494-504
- 7) 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; 50:1813-21
- 8) Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, Zorzi A *et al.* Compound and digenic heterozygosity predicts life-time arrhythmic outcome and sudden death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; 6:533-42
- 9) Fressart V, Duthoit G, Donal E, Probst V *et al.* Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace* 2010; 12:861-868
- 10) Riele A, Tandri H, Bluemke DA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): cardiovascular magnetic resonance update. *J Cardiovasc Magn Resonance* 2014; 16:50
- 11) Liu T, Pursnani A, Sharma UC, Vorasettakarnkij Y, Verdini D, Deeprasertkul P, Lee AM, Lumish H, Sidhu MS, Medina H, Danik S, Abbara S, Holmvang U, Ghoshhajra BB. Effect of the 2010 task force criteria on reclassification of cardiovascular magnetic resonance criteria for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16:47
- 12) Zimmerman SL. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. An update imaging approach. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2015; 23:69-79
- 13) Perazzolo Marra M, Rizzo S, Bauce B, De Lazzari M, Pilichou K, Corrado D, Thiene G, Iliceto S, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Contribution of cardiac magnetic resonance to the diagnosis. *Herz* 2015; 40:600-606
- 14) Chellamuthu S, Smith A, Steven T, Hill C, Brown PWG, Al-Mohammad A. Is cardiac MRI an effective test for Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy diagnosis? *World J Cardiol* July 2014 26; 6(7): 675-681
- 15) Deac M, Alpendurada F, Faniale F, Vimal R, Carpenter JP, Dawson A, Miller C, Roussin I, di Pitero E, Ismail TF, Roughton M, Wong J, Dawson D, Till JA, Shepard MN, Mohiaddin RH, Kilner PJ, Pennel DJ, Prasad SK. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013; 168(4):3514-21
- 16) Quarta G, Husain SI, Flett AS *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mimics: role of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 15:16