

# Kliničke manifestacije i dijagnostika aritmogene displazije desnog ventrikula

---

Živko, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:407866>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**MATEA ŽIVKO**

**KLINIČKE MANIFESTACIJE I DIJAGNOSTIKA  
ARITMOGENE DISPLAZIJE DESNOG VENTRIKULA**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Nikole Bulja i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

2D – dvodimenzionalno

3D – trodimenzionalno

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim (engl. angiotensin converting enzyme)

ADDV – aritmogena displazija desnog ventrikula

CT – kompjutorizirana tomografija (engl. computed tomography)

DV – desni ventrikul

EKG – elektrokardiogram

ICD – implantabilni kardioverter defibrilator (engl. implantable cardioverter defibrillator)

ISS – iznenadna srčana smrt

LV – lijevi ventrikul

MR – magnetska rezonancija

PET – pozitronska emisijska tomografija

PVK – preuranjene ventrikularne kontrakcije

RV-FAC – frakcijska promjena površine desnog ventrikula (engl. fractional area change of the right ventricle)

RVOT – izlazni trakt desnog ventrikula (engl. right ventricular outflow tract)

TAPSE – trikuspidalna anularna sistolička ekscurzija (engl. tricuspid annular plane systolic excursion)

TEB – transvenska endomiokardijalna biopsija

VF – ventrikularna fibrilacija

VT – ventrikularna tahikardija

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD .....	1
4. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
5. PATOGENEZA.....	3
5.1. PATOHISTOLOGIJA SRČANOG MIŠIĆA .....	3
5.2. GENETIKA.....	3
5.3. PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI .....	5
6. KLINIČKE MANIFESTACIJE .....	6
7. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI .....	7
8. DIJAGNOSTIKA .....	11
8.1. ELEKTROKARDIOGRAM .....	11
8.2. 2D EHOKARDIOGRAFIJA .....	12
8.3. DESNOSTRANA VENTRIKULOGRAFIJA .....	13
8.4. KARDIOVASKULARNI MR .....	13
8.5. KARDIOVASKULARNI CT .....	14
8.6. BIOPSIJA I HISTOLOŠKA ANALIZA SRČANOG MIŠIĆA.....	14
8.7. GENETSKO TESTIRANJE .....	15
8.8. PET SCAN .....	15
9. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	16
10. LIJEČENJE .....	17
10.1. PROMJENA ŽIVOTNOG STILA .....	17
10.2. BETA BLOKATORI .....	17
10.3. ANTIARITMICI.....	17
10.4. KATETERSKA ABLACIJA .....	18
10.5. IMPLANTABILNI KARDIOVERTER DEFIBRILATOR.....	18
10.6. TERAPIJA ZATAJENJA SRCA .....	19
10.7. BUDUĆNOST LIJEČENJA – TRANSLACIJSKE TERAPIJE .....	19
11. ZAKLJUČAK.....	20
12. POPIS LITERATURE.....	21
13. ŽIVOTOPIS .....	32

## 1. SAŽETAK

### KLINIČKE MANIFESTACIJE I DIJAGNOSTIKA ARITMOGENE DISPLAZIJE DESNOG VENTRIKULA

Matea Živko

Aritmogena displazija desnog ventrikula je nasljedna, progresivna i nepredvidiva bolest srčanog mišića koja se često dijagnosticira nakon iznenadne srčane smrti pacijenta. Bolest je uvrštena u klasifikaciju kardiomiopatija. Češće zahvaća muškarce nego žene, a pojavnost simptoma je najviša u mlađoj odrasloj dobi. Patohistološki se radi o programiranoj smrti srčanih mišićnih stanica koje bivaju nadomještene fibrozno-masnim tkivom. Bolest najčešće zahvaća desni ventrikul, no može započeti i u lijevom ventrikulu te obostrano. Genetske dezmosomalne mutacije nasljeđuju se uglavnom autosomalno dominantno i povezane su s razvojem bolesti. Klinička slika obuhvaća sinkope, palpitacije, pojavu aritmija te iznenadnu srčanu smrt. U dijagnostici bolesti koriste se Task Force dijagnostički kriteriji koji obuhvaćaju 2D ehokardiografiju, kardiovaskularni MR, desnostranu ventrikulografiju, elektrokardiogram, biopsiju s histološkom analizom srčanog mišića i obiteljsku anamnezu s genetskim testiranjem. Potrebno je uzeti u obzir i diferencijalnu dijagnostiku, posebice sarkoidozu srca, miokarditis te Burgadin sindrom koji kliničkom slikom nalikuju na ADDV. Liječenje bolesti predstavlja veliki izazov. Presudna je modifikacija stila života u vidu zabrane tjelesnog napora, kao i druge terapijske metode, ovisno o kliničkoj slici. Koriste se kateterska ablacija, farmakoterapija te ugradnja implantabilnog kardioverter defibrilatora u svrhu primarne ili sekundarne prevencije iznenadne srčane smrti. Translacijske metode liječenja su budućnost kod pacijenata s ADDV-om, ali potrebno je još mnogo istraživanja da bi ušle u kliničku praksu.

Ključne riječi: aritmogena displazija desnog ventrikula, dezmosomi, implantabilni kardioverter defibrilator, iznenadna srčana smrt, kardiomiopatija, Task Force dijagnostički kriteriji

## **2. SUMMARY**

### **CLINICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSTICS OF ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR DYSPLASIA**

**Matea Živko**

Arrhythmogenic right ventricular dysplasia is a hereditary, progressive and unpredictable disease of the heart muscle that is often diagnosed after a patient's sudden cardiac death. The disease is classified as a cardiomyopathy. It affects men more often than women, and the incidence of symptoms is highest in young adulthood. Pathohistologically, it is the programmed death of cardiac muscle cells that are replaced by fibrous-fatty tissue. The disease most often affects the right ventricle, but it can also start in the left ventricle and bilaterally. Genetic desmosomal mutations are inherited mainly in an autosomal dominant manner and are associated with the development of the disease. The clinical presentation includes syncope, palpitations, arrhythmias and sudden cardiac death. In the diagnosis of the disease, the Task Force diagnostic criteria are used, which include 2D echocardiography, cardiovascular MR, right-sided ventriculography, electrocardiogram, biopsy with histological analysis of the heart muscle and family history with genetic testing. It is also necessary to consider the differential diagnosis, especially cardiac sarcoidosis, myocarditis and Brugada syndrome, which resemble arrhythmogenic right ventricular dysplasia in their clinical picture. Treating the disease is a big challenge. It is crucial to modify the lifestyle in the form of a ban on physical exertion, as well as other therapeutic methods, depending on the clinical findings. Catheter ablation, pharmacotherapy and implantation of an implantable cardioverter defibrillator are used for primary or secondary prevention of sudden cardiac death. Translational treatment methods are the future in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia, but much more research is needed for it to enter clinical practice.

Key words: arrhythmogenic right ventricular dysplasia, cardiomyopathy, desmosomes, implantable cardioverter defibrillator, sudden cardiac death, Task Force diagnostic criteria

### 3. UVOD

Aritmogena displazija desnog ventrikula, poznata i kao aritmogena kardiomiopatija, nasljedna je bolest srčanog mišića koju karakterizira patohistološki nalaz apoptoze miocita ventrikula i njihovo nadomještanje fibrozno-masnim tkivom. Bolest najčešće zahvaća desnu klijetku(1), no određeni broj pacijenata se prezentira s patognomoničnim promjenama u stijenci lijevog ventrikula, najčešće u lateralnom i stražnjem zidu mišićne stijenske.(2) Otkad su u originalnom radu iz 1982. godine, Marcus i sur.(3) prikazali 24 pacijenta s ADDV-om, sama se bolest intenzivno istraživala te danas o njoj poznajemo mnogo više. Otkrićem da se radi o genetskoj mutaciji dezmosoma u miocitima, ADDV biva okarakterizirana kao kardiomiopatija i ulazi u klasifikaciju istih od strane American Heart Association.(4) Mutacije u proteinima dezmosoma su identificirane u oko 50% pacijenata koji boluju od ADDV-a, a njihova varijabilnost determinira i različite fenotipske manifestacije koje su u ovoj bolesti česte. S obzirom da se ADDV u obiteljima najčešće otkriva nakon iznenadne smrti probande, probir asimptomatskih pacijenata je ključan.(5) Bolest se najčešće prezentira kod mlađih odraslih pacijenata te pacijenata srednje životne dobi s nespecifičnim simptomima; primjerice vrtoglavicom, palpitacijama i/ili iznenadnom srčanom smrću. Kod pacijenata s prezentacijom u kasnijoj fazi bolesti može se vidjeti zatajenje lijevog ili desnog ventrikula.(6) Karakterističan nalaz na ventrikulografiji DV-a je „trokut displazije“ koji zahvaća izlazni trakt desne klijetke, ulazni trakt desne klijetke i vrh srca.(7) Originalno istraživanje Basso i sur. (8) patohistološki je analiziralo 30 srčanih mišića preminulih pacijenata koji su bolovali od ADDV-a te je pokazala fibrozno-masnu infiltraciju desnog ili lijevog ventrikula. Klinički kriteriji za dijagnostiku ADDV-a – Task Force Criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia - definirani su 1994. godine te potom nadopunjeni i revidirani 2010. godine. Kriteriji obuhvaćaju 2D ehokardiografiju, MR srčanog mišića, desnostranu ventrikulografiju, patohistološku analizu srčanog mišića, abnormalnosti na EKG-u, pojavnost aritmija i obiteljsku anamnezu, dok je svaki kriterij dodatno podijeljen u major i minor potkategoriju. Na temelju kombinacije kriterija, dijagnoza ADDV-a može biti definitivna, granična ili moguća.(7) U diferencijalnoj dijagnostici ADDV bitno je isključiti sarkoidozu srčanog mišića, miokarditis, kao i Burgada sindrom koji kliničkom slikom nalikuju na ADDV.(9)



#### 4. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija ADDV-a na globalnoj razini iznosi 1:5000, dok je puno veća učestalost zabilježena u Njemačkoj i Italiji gdje bilježi 1:2000, a u regiji Veneto u Italiji bilježi u pojedinim bolnicama 1:1000.(10,11) Bolest je često bila vezana uz sjeveroistočnu Italiju zbog visoke prevalencije te je bila i nazivana „Venecijanskom bolešću“, no visoka prevalencija se pripisuje razvijenom probiru te je u sličnom udjelu danas prisutna u cijeloj Italiji i Europi.(12–14) Bolest se javlja najčešće između 20. i 60. godine života i rijetko se događa da se prvi klinički simptomi bolesti javljaju prije 12. godine, odnosno nakon 60. godine života.(15) Iako postoje slučajevi gdje se bolest naslijedila autosomno recesivno, glavni i najčešći način nasljeđivanja je autosomno dominantno. Oko 50% pacijenata koji boluju od ADDV-a imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu, ali varijabilna fenotipska ekspresija je česta zbog nepotpune penetracije. Muškarci razvijaju bolest češće od žena, no razlog nije u potpunosti jasan. Pretpostavljen je utjecaj muških spolnih hormona(16,17) te razlike u intenzitetu i učestalosti treninga u muškaraca i žena.(18) Kako je čest prvi simptom bolesti iznenadna srčana smrt, procijenjeno je da u općoj populaciji postoji još 30% nedijagnosticiranih pacijenata.(12) Prevalencija ADDV-a među pacijentima koji su preminuli iznenadnom srčanom smrću je relativno visoka. U *post mortem* istraživanju 60 mladih pacijenata (prosječna dob 22.3 godine) na području regije Veneto u razdoblju od 7 godina, 12 pacijenata (20%) imalo je ADDV. (1) U sličnoj američkoj studiji, od 100 *post mortem* analiza, 31 pacijent (31%) imao je nalaz koji ide u prilog dijagnozi ADDV-a.(15) Među sportašima, 10-15% iznenadne srčane smrti može se pripisati ADDV-u.(19,20)

## 5. PATOGENEZA

### 5.1. PATOHISTOLOGIJA SRČANOG MIŠIĆA

Glavna patohistološka značajka ADDV-a je odumiranje miocita ventrikula i njihovo nadomještanje fibrozno-masnim tkivom. Proces započinje atrofijom srčanog mišića koja napreduje s vremenom, a određuju je genetski čimbenici. Atrofija započinje u epikardu te se proteže do endokarda, na koncu određivši transmuralnu atrofiju. Kao posljedicu toga, javljaju se ventrikularne aneurizme, jedinstvene ili multiple, a najčešće se promjene vide u „trokutu displazije“ koji je omeđen izlaznim traktom desnog ventrikula, ulaznim traktom desnog ventrikula i vrškom srca.(1,3,8) Iako je bolest opisana tako da zahvaća DV, brojne *post mortem* studije (do 76% njih), prikazale su zahvaćenost i LV-a gdje su promjenama uglavnom zahvaćeni subepikardijalni i srednji slojevi srčanog mišića.(21) Patološke značajke zahvaćenih srčanih mišića variraju – na *post mortem* analizama možemo vidjeti od gotovo očuvanog integriteta srca, gdje samo detaljna i ciljana dijagnostika može dokazati promjene, do značajne bilateralne zahvaćenosti i degeneracije vidljive već makroskopski.(5,22) Na histološkom prikazu tkiva srčanog mišića uočavaju se otoci miocita, koji su još uvijek funkcionalni, isprepleteni fibroznom i masnim tkivom.(1,3,8) U diferencijalnoj dijagnozi treba razlikovati *adipositas cordis* i određenu masu intramiokardijalnog masnog tkiva koje je fiziološko i povećava se s dobi i volumenom tijela.(8,23) Nepravilne nakupine upalnih infiltrata, predominantno T limfocita, često se uočavaju oko apoptotičnih miocita što sugerira da bi mogla biti u pitanju upalna etiologija bolesti.(8,21)

### 5.2. GENETIKA

Mutacije dezmosomalnih proteina igraju ključnu ulogu u patogenezi ADDV-a. Dezmosomi su ključni za adheziju stanica te osiguravaju kontinuitet tkiva. Smatra se da je 50% do 60% slučajeva ADDV-a uzrokovano varijantama koje utječu na gene koji kodiraju dezmosomalne proteine.(24) Sumnja da je ADDV uzrokovan genetskom mutacijom prvi puta je postavljena nakon studije na pacijentima koji su bolovali od Naxosove bolesti.(25) Naxos je otok u Grčkoj na kojem je uočena iznadprosječna incidencija palmoplantarne keratodermije u obiteljima. Nakon provedene višegodišnje kohorte, uočena je i visoka pojavnost iznenadne srčane smrti u tim obiteljima. Naxosova bolest se prenosi autosomalno recesivno, a pacijenti boluju od aritmogene displazije desnog ventrikula, palmoplantarne keratodermije te karakteristične

vunaste dlake. Povezanost srca, kože i dlake objašnjava se time što ta tkiva dijele iste, odnosno slične, pričvrstne ploče – dezmosome.(10) Plakoglobin (JUP) je prvi protein za koji je pronađena mutacija gena kod pacijenata s Naxosovom bolesti.(25) Mutacije gena za druge proteine dezmosoma češće se vežu uz pacijente koji boluju od nesindromskog ADDV-a, a ne od Naxosove bolesti. Radi se o genima za dezmosoplakin (DSP)(12), plakofilin 2 (PKP2)(26), dezoglein 2 (DSG2)(13) i dezokolin 2 (DSC2)(14). Danas poznajemo i više gena koji su potencijalno odgovorni za razvoj ADDV-a.(Tablica 1) Gen PKP2 je odgovoran za između 20% i 46% kliničkih slučajeva ADDV-a, dok DSP i DSG2 čine oko 10% svaki, DSC2 čini ~5%, a JUP čini <1%.(27–29) Mutaciju DSP gena, koja se nasljeđuje autosomno recesivno, vežemo i za Carvajalov sindrom – još jedan sindrom koji uključuje kožu i srce.(30) Iako se većina mutacija koje su prisutne kod nesindromskog ADDV-a nasljeđuju autosomno dominantno, postoji i autosomno recesivni obrazac nasljeđivanja, kao što je prikazano s Naxosovom bolešću.(16,24,31) Prevalencija probandi s više dezmosomskih mutacija i fenotipom ADDV-a varira od 4% do 16%.(16,32,33) Također, pacijenti s više dezmosomskih mutacija imaju veći rizik od aritmija i iznenadne srčane smrti.(16)

**Tablica 1.** Geni čije mutacije vežemo uz aritmogenu displaziju desnog ventrikula.(34)

<b>GEN</b>	<b>KODIRANI PROTEIN</b>	<b>SUBCELULARNA LOKALIZACIJA</b>	<b>KROMOSOMALNI LOKUS</b>
<i>JUP</i>	Plakoglobin	Dezmosom	17q21.2
<i>DSP</i>	Dezmosoplakin	Dezmosom	6p24.3
<i>PKP2</i>	Plakofilin-2	Dezmosom	12p11.21
<i>DSG2</i>	Dezmoglein-2	Dezmosom	18q12.1
<i>DSC2</i>	Dezmokolin-2	Dezmosom	18q12.1
<i>TMEM43</i>	Transmembranski protein 43	Jezgrin kora	3p25.1
<i>LMNA</i>	Lamin A/C	Jezgrina kora	1q22
<i>DES</i>	Dezmin	Intermedijarni filament	10q21.3
<i>CTNNA3</i>	Alfa-T-katenin	Area composita	10q21.3
<i>PLN</i>	Fosfolamban	SERCA	6q22.31
<i>TGFB3</i>	Transformirajući faktor rasta-3	Faktor rasta	14q24.3
<i>TTN</i>	Titin	Sarkomera	2q31.2
<i>SCN5A</i>	Natrijski voltažni kanal, alfa podjedinica 5	Natrijski kanal	3p22.2
<i>CDH2</i>	Kaderin C	Area composita	18q12.1

### 5.3. PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI

Mnogi detalji patofiziologije ADDV-a zahtijevaju daljnja istraživanja, ali postoje neke značajke koje su postale činjenice. Tjelesna aktivnost potencijalno potiče mehanički uzrokovano odvajanje međustaničnih spojnica jer se prilikom tjelovježbe značajno povisuju tlak u ventrikulu, kao i afterload.(35) Sportaši koji su od malena trenirali sportove čija je glavna karakteristika izdržljivost, a boluju od ADDV-a, pokazuju raniju dobnu kliničku prezentaciju i lošije preživljenje ventrikularnih aritmija i zatajenja srca.(18) No, studije na transgeničnim miševima, koji su ekspimirali mutirane gene dezmosoma vezane uz ADDV, nisu pokazale značajan pad integriteta međustaničnih spojeva nakon tjelovježbe te samim time i oštećenje tkiva.(36) Nadalje, dezmosomi ne služe samo kao mehanička spona, već sudjeluju i u staničnoj signalizaciji. Imunohistokemijska istraživanja pokazala su da se mutirani protein plakoglobin, usko vezan uz patogenezu ADDV-a, ne može ugraditi u kompleks dezmosoma te samim time utječe na transkripciju i jezgrinu signalizaciju reguliranu preko  $\beta$ -katenina.(37) Kod miševa s mutiranim DSP genom istraživanja su pokazala inhibiciju signalnog puta jezgre preko Wnt- $\beta$ -katenina, što je rezultiralo poticanjem ekspresije gena za lipogenezu i fibrogenezu. Prethodno bi moglo objasniti ugradnju fibrozno-masnog tkiva u miocitne lezije zahvaćenog srčanog mišića.(38) Enigma odakle dolaze adipociti u srčanom mišiću počela se raspletati nakon 2009. godine. U istraživanjima na miševima metodom praćenja loze, pokazalo se da masne stanice dolaze iz srčanih progenitornih stanica sekundarnog srčanog polja. Nadalje, nakupljanje plakoglobina inhibira Wnt signalni put, potiče lipogenezu i smanjuje ekspresiju inhibitora lipogeneze.(39,40) Prijašnje studije su identificirale podskupinu progenitorskih stanica srčanog mišića koje na sebi nose receptor  $\alpha$  za faktor rasta podrijetla trombocita.(41) Analize su pokazale da te stanice imaju potencijal diferencijacije u adipocite, kao i u fibroblaste, tako da se smatraju fibroadipocitnim progenitorima.(42) Wnt signalni put je prepoznat kao ciljni mehanizam za terapijsku modulaciju, tako da lijekovi koji potiču ovu signalizaciju poboljšavaju ishod pacijentima koji boluju od ADDV-a. U istraživanjima na zebra-ribama koje su bolovale od Naxosove bolesti (defekt plakoglobina), kemijski probir identificirao je SB216763, inhibitor glikogen sintaze kinaze 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ), kao lijek koji poboljšava ishode ADDV-a. GSK3 $\beta$  inhibira Wnt signalni put tako da njegova inhibicija potiče stanično signaliziranje putem Wnt puta.(37) Nadalje, više istraživanja na nokaut miševima, homozigotima za mutacije dezmosoma, pokazala su da ti miševi uglavnom ne preživljavaju embrionalnu fazu razvoja. No, heterozigoti uglavnom preživljavaju, ali ekspresija fenotipa je potaknuta je intenzivnom tjelovježbom.(43,44)

## 6. KLINIČKE MANIFESTACIJE

Klinička slika ADDV-a se javlja najčešće između drugog i petog desetljeća života. (12, 16, 17, 44–46) Pacijenti s ADDV-om se najčešće klinički prezentiraju ventrikularnim aritmijama i priležecom simptomatologijom: sinkopama (najčešće tijekom i poslije tjelovježbe), palpitacijama (osjećajem „treperanja i preskakanja“ srca) te iznenadnim srčanim zastojem. Ventrikularne aritmije mogu se eksprimirati kao pokoji preuranjeni ventrikularni otkucaj pa sve do ventrikularne tahikardije koja može degenerirati u ventrikularnu fibrilaciju. (1, 21, 45, 46) Iznenadna srčana smrt se javlja bez prethodnih simptoma često u mladih pacijenata, sportaša, kod kojih se nikada nije sumnjalo da imaju srčanu bolest. (1, 47–49) Ponekad prvi simptomi bolesti mogu nalikovati na akutni miokarditis zbog bolova u prsištu s kratkotrajnim promjenama ST-segmenta i promjenama T vala te povišenjem serumskog troponina, sa ili bez ventrikularnih aritmija. (23) Dijagnoza ADDV-a kod pacijenata s obostranom zahvaćenošću miokarda, ili kod onih gdje je predominantno zahvaćena lijeva klijetka, može doći do pogrešne dijagnoze dilatativne kardiomiopatije zbog atipične kliničke prezentacije srčanog zatajenja tek u posljednjoj fazi kliničkog razvoja bolesti. (21, 50) U tijeku razvoja ADDV-a, primarno desnostranog, bilježimo nekoliko faza. (51) Faza 1, skrivena faza, pacijenti nemaju simptome, eventualno su prisutne asimptomatske epizode ventrikularnih aritmija. Strukturalne promjene srčanog mišića su suptilne ili ih nema. Pacijenti su u riziku za iznenadnu srčanu smrt bez obzira na prethodno navedeno. Faza 2, evidentna ili „električna“ faza, pacijenti počinju biti simptomatski – ventrikularne aritmije, palpitacije, sinkope. Strukturalne promjene DV-a mogu, ali i ne moraju biti detektabilne slikovnim dijagnostičkim metodama. Faza 3 bilježi progresivnu degeneraciju srčanog mišića uz srčano zatajenje, gubitak kontraktilnosti DV-a, ali uz relativno očuvan integritet LV-a. Faza 4 karakterizirana je biventrikularnim zatajenjem srca sa značajnom sistoličkom disfunkcijom. U ovoj fazi pacijenti mogu biti pogrešno dijagnosticirani kao dilatativna kardiomiopatija jer mogu nastati karakteristične komplikacije – fibrilacija atrijska i tromboembolijski incidenti. Iznenadna srčana smrt je kod ovih pacijenata izazvana ventrikularnom tahikardijom s pulsom ili ventrikularnom fibrilacijom kada nastaje aritmogeni srčani zastoj. (52, 53) Ventrikularne aritmije se pogoršavaju tijekom i nakon tjelesne aktivnosti zbog adrenergične stimulacije i neroautonomnih disbalansa. (46, 48) Uvid u nedavna istraživanja na životinjskim modelima pokazao je da modulacija međustaničnih veza, mutacije i poremećaji u signalizaciji dezmosoma s mutacijama natrijskih voltažnih kana precipitiraju letalne aritmije, a da prethodno nije došlo do patološke promjene srčanog mišića (ugradnja fibrozno-masnog tkiva). (54–56) Zaključno, klinička slika pacijenata koji boluju od ADDV-a značajno fenotipski varira. Postoje pacijenti koji su u potpunosti asimptomatski sa skrivenim strukturalnim defektima miokarda i otkrivaju se tek nakon iznenadne smrti probanda, a s druge

strane su pojedinci koji u mladosti umiru od iznenadne srčani smrti ili završavaju na transplantaciji srca zbog uznapredovalosti bolesti.(7,12,21,51,57,58)

## 7. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Za dijagnostiku ADDV-a ne postoji zlatni standard u vidu jedne pretrage ili anamnestičkog podatka koji bi sa sigurnošću bolest i potvrdio. Stoga je potrebno kombinirati više kliničkih testova – histopatologiju, genetiku, elektrokardiografiju, morfologiju itd. – kako bi se sa što većom sigurnošću moglo reći da se radi baš o ADDV-u. 1994. godine prvi puta su predloženi kriteriji za dijagnozu ADDV-a. Predložila ih je Radna skupina „International Task Force“ te na temelju dijagnostičke točnosti pojedinog testa, podijelila kriterije u „major“ i „minor“ podskupine.(59) 2010. godine ovi kriteriji su revidirani i nadopunjeni preciznim kvantitativnim opisima(Tablica 2.). Kriteriji obuhvaćaju 6 kategorija: repolarizacija/depolarizacija na EKG-u, ventrikularne aritmije, morfološke i funkcionalne promjene, histopatologija, genetika i obiteljska anamneza. Kako bi dijagnoza ADDV-a bila definitivna, potrebno je zadovoljiti 2 major kriterija, 1 major i 2 minor kriterija ili 4 minor kriterija iz različitih skupina. Granična je dijagnoza kada su pozitivni 1 major i 1 minor kriterij ili 3 minor kriterija iz različitih skupina. Moguća dijagnoza uključuje 1 major kriterij i 2 minor kriterija iz različitih skupina.(7) Bez obzira na detaljnost ovih kriterija, postavljanje dijagnoze ADDV-a i dalje ostaje zahtjevno. Razlog tomu su nejasni rezultati genetskih istraživanja, mnogi mogući razlozi iza pojave ventrikularnih aritmija, niska specifičnost abnormalnosti na EKG-u i teškoće pri slikovnim pretragama ventrikularne strukture. Dijagnozu je najteže postaviti kod djece jer su vrlo često asimptomatska s jako suptilnim promjenama u srčanom mišiću. MR se pokazala kao najosjetljivija slikovna metoda kod pregleda pedijatrijske populacije.(60) U diferencijalnoj dijagnostici, čak i uz jasno definirane kriterije, teško je od ADDV-a razlučiti sarkoidozu srca, idiopatsku tahikardiju izlaznog trakta desnog ventrikula i urođenu srčanu grešku koja dovodi do volumnog preopterećenja DV-a.(61,62) Dilatativnu kardiomiopatiju gotovo je nemoguće razlikovati od predominantno lijevostranog zahvaćanja ADDV-a ili opsežnog biventrikularnog zahvaćanja. Stoga je teško procijeniti koliko je uistinu često srčano popuštanje kod bolesnika koji boluju od ADDV-a.(21,50,61)

**Tablica 2.** Task Force kriteriji za ADDV, modificirani 2010. godine.(63)

Globalna i regionalna disfunkcija te strukturalne promjene	MAJOR	2D ECHO	Regionalna akinezija, diskinezija ili aneurizma DV-a + barem jedna od sljedećih mjera s kraja dijastole: 1.PLAX(RVOT) $\geq$ 32mm (BSA ispravljen $\geq$ 19mm/m <sup>2</sup> ) 2.PLAX(RVOT) $\geq$ 36mm (BSA ispravljen $\geq$ 21mm/m <sup>2</sup> ) 3.Promjena frakcijske površine $\leq$ 33%
		MR	Regionalna akinezija, diskinezija ili asinkrona kontrakcija DV-a + barem jedna od sljedećih mjera: 1.omjer volumena u DV na kraju dijastole i BSA $\geq$ 110 ml/m <sup>2</sup> (muškarci) ili $\geq$ 100 ml/m <sup>2</sup> (žene) 2.ejekcijska frakcija DV-a $\leq$ 40%
		DV ANGIOGRAFIJA	Regionalna akinezija, diskinezija ili aneurizma DV-a
	MINOR	2D ECHO	Regionalna akinezija, diskinezija ili DV-a + barem jedna od sljedećih mjera s kraja dijastole: 1. PLAX(RVOT) $\geq$ 29mm i <32 mm (BSA ispravljen $\geq$ 16 i <19 mm/m <sup>2</sup> ) 2. PLAX(RVOT) $\geq$ 32mm i <36mm (BSA ispravljen $\geq$ 18 i <21 mm/m <sup>2</sup> ) 3. Promjena frakcijske površine >33% i $\leq$ 40%
		MR	Regionalna akinezija, diskinezija ili asinkrona kontrakcija DV-a + barem jedna od sljedećih mjera: 1.omjer volumena u DV na kraju dijastole i BSA $\geq$ 100 i <110 ml/m <sup>2</sup> (muškarci) ili $\geq$ 90 i <100 ml/m <sup>2</sup> (žene) 2.ejekcijska frakcija DV-a >40% i $\leq$ 45%
	Karakter tkiva srčanog zida	MAJOR	Preostali miociti <60% morfolometrijskom analizom ili <50% procijenjeno; s nadomještanjem zida DV-a fibroznim tračcima u $\geq$ 1 uzorku, s ili bez masnih infiltrata tkiva na endomiokardijalnoj biopsiji
MINOR		Preostali miociti 60-75% morfolometrijskom analizom ili 50-65% procijenjeno; s nadomještanjem zida DV-a fibroznim tračcima u $\geq$ 1 uzorku, s ili bez masnih infiltrata tkiva na endomiokardijalnoj biopsiji	

**Tablica 2. Nastavak**

Abnormalnosti repolarizacije	MAJOR	Inverzni T valovi u desnim prekordijalnim odvodima (V1, V2 i V3) ili dodatno i ostali odvodi kod pojedinaca starijih od 14 godina (bez kompletnog bloka desne grane i $QRS \geq 120ms$ )
	MINOR	Inverzni T valovi u desnim prekordijalnim odvodima V1 i V2 ili V4 ili V5 ili V6 kod pojedinaca starijih od 14 godina (bez kompletnog bloka desne grane) ili inverzni T valovi u V1, V2, V3 i V4 kod pojedinaca starijih od 14 godina s kompletnim blokom desne grane
Abnormalnosti depolarizacije/provođenja	MAJOR	Epsilon val u desnim prekordijalnim odvodima (V1-V3)
	MINOR	Kasni potencijali na SAECG u $\geq 1$ od 3 parametra bez trajanja QRS kompleksa $\geq 110ms$ na standardnom EKG-u ili filtrirani $QRS \geq 114ms$ ili trajanje terminalnog QRS-a $< 40\mu V \geq 38ms$ ili root-mean-square voltaža od zadnjih 40ms $\leq 20\mu V$ ili terminalna aktivacija trajanja $\geq 55ms$ mjerena od nadira S vala do zadnje deflekcije depolarizacije
Aritmije	MAJOR	Nepostojana (non-sustained) ili postojana (sustained) VT s blokom lijeve grane i superiornom osi
	MINOR	Nepostojana (non-sustained) ili postojana (sustained) VT s RVOT konfiguracijom, blok lijeve grane s inferiornom ili nepoznatom osi $> 500$ PVK na 24-satnom holteru



**Tablica 2. Nastavak.**

Obiteljska anamneza	MAJOR	Dijagnoza ADDV-a u kod člana obitelji pacijenta u prvom koljenu potvrđena Task Force kriterijima ili ADDV potvrđen patohistološki na obdukciji člana obitelji u prvom koljenu ili dijagnosticirana genetska mutacija kod pacijenta koja se usko veže uz ADDV
	MINOR	Dijagnoza ADDV-a kod člana obitelji pacijenta u prvom koljenu za kojeg se ne zna ispunjava li Task Force kriterije ili preuranjena iznenadna srčana smrt (<35 god.) člana obitelji u prvom koljenu sa sumnjom na ADDV ili ADDV potvrđen patološki ili pomoću Task Force kriterija kod pacijentovog rođaka u 2. koljenu

## 8. DIJAGNOSTIKA

### 8.1. ELEKTROKARDIOGRAM

Električna aktivnost desnog ventrikula najbolje se prikazuje u V1, V2, V3 i V4 prekordijalnim odvodima 12-kanalnog elektrokardiograma. Elektrofiziološke abnormalnosti povezane s ADDV-om najčešće uočavamo u tim odvodima. Razlikujemo greške repolarizacije i depolarizacije te ventrikularne aritmije.

U greške repolarizacije ubrajamo abnormalnosti T vala, najčešće inverziju T vala. Vidljiva je u V1-V4 odvodima i najčešća je abnormalnost EKG-a koju nalazimo kod pacijenata s ADDV-om. Prevalencija je u rasponu od 19 do 94%, a učestalija je u pacijenata s jasnom kliničkom slikom.(57,58,64) Širenje inverzije T vala u lateralne odvode (V5, V6) označava opsežnu dilatativnu zahvaćenost DV-a kao i LV-a.(65) Ako su prisutni samo u lateralnim odvodima, to upućuje na moguću izoliranu zahvaćenost LV-a.(66)

U greške depolarizacije ubrajamo epsilon val, produljenje QRS-a s prolongiranim upstroke-om S vala, blok desne grane(češće nepotpuni) i fragmentaciju QRS-a.(67,68) Epsilon val znak je sporog provođenja kroz DV i postekscitacije miocita DV-a zbog ožiljkavanja. Ujedno i EKG znak koji pronalazimo u oko 30% pacijenata te je negativan prognostički čimbenik.(69) Uočavamo i proširenje QRS segmenta na 110ms u odvodima V1, V2 i V3 s prolongiranim „upstroke-om“ S vala do 55ms (vidljivo kod 95% pacijenata). Blok lijeve grane s paroksizmalnim epizodama VT-a mora se razlučiti od idiopatske VT.(70) Saguner i sur.(71) u svome su istraživanju pokazali da su inverzije T vala česte u inferiornim odvodima i da su povezane s opsežnom zahvaćenošću DV-a te ADDV-om. Fragmentacija QRS-a je pojava koja se ne ubraja u Task Force kriterije, ali se često viđa. Radi se o malim deflekcijama na samom početku QRS-a ili superponirane na R val. Također može se pojaviti nadir S vala u desnim prekordijalnim odvodima ili u više od jednom bilo kojem odvodu.(72,73) QRS fragmentacija nije specifična za ADDV, već se može vidjeti kod svih kardiomiopatija vezanih uz ožiljkavanje srčanog mišća.(74)

Ventrikularne aritmije vezane su uz ovu bolest, a mogu se javljati u raznim fenotipima – od preuranjenih ventrikularnih otkucaja pa do VT i terminalno VF koja vodi u asistoliju.(1,8,12,21,57,58,64) Kod pacijenta s ADDV-om najčešće uočavamo VT s blokom lijeve grane i gornjom električnom osi. Lijevostrane manifestacije bolesti se prezentiraju blokom desne grane.(66) Naglo nastala VT može voditi k iznenadnom srčanom zastoju što je češći događaj kod mlađih bolesnika.(17,48) Prethodna tvrdnja može potvrditi teoriju da do iznenadne srčane smrti dolazi zbog aktivne upalne bolesti u srčanom mišiću, dok se

monomorfna VT češće javlja kod starijih bolesnika koji ju hemodinamski dobro toleriraju jer se radi o „re-entry“ mehanizmu aritmije koji se formira oko ožiljka – fibroznog tkiva.(48)

## 8.2. 2D EHOKARDIOGRAFIJA

U dijagnostici ADDV-a ehokardiografija je primarna slikovna metoda koja se koristi u obradi pacijenata sa sumnjom na bolest.(75) Ujedno, ehokardiografija je neinvazivna pa se koristi i za probir asimptomatskih članova obitelji.(76) Kod pacijenata s ADDV-om dolazi do opsežne ugradnje fibrozno-masnog tkiva na mjesta srčanog mišića gdje su miociti odumrli, stoga novi izgled zida DV-a mijenja njegovu globalnu sistoličku funkciju i pokretljivost samog zida.(3) Posljedično dolazi do remodeliranja DV-a u vidu dilatacije DV-a i dijastoličke disfunkcije.(76,77) U usporedbi sa zdravim kontrolama, pacijenti s ADDV-om imaju povećane vrijednosti ulaznog trakta DV-a, longitudinalne dimenzije i RVOT na 2D ehokardiografiji.(76–80) Također, parametri koji daju uvid u sistoličku funkciju DV-a su sniženi – TAPSE, vršna sistolička brzina prstena DV-a i RV-FAC.(76–79,81) U istraživanju Yoerger i sur. (76) pokazalo se da su abnormalnosti RVOT i RV-FAC najučestalije (62%) među pacijentima, stoga su uvrštene u revidirane Task Force kriterije iz 2010. godine. Dakle, parametri u službenim kriterijima su: vizualni prikaz kretnje DV-a, dimenzije izlaznog trakta DV-a i RV-FAC. Kriterij je zadovoljen ako se uočavaju vizualni poremećaji kretnje slobodnog mišićnog zida DV-a (akinezija, diskinezija ili aneurizma DV-a) zajedno s RVOT dilatacijom ili smanjenom RV-FAC. S obzirom na to koliko su dilatacija RVOT-a ili smanjenje RV-FAC-a izraženi, pripisuje se ispunjenje major ili minor kriterija.(7) Ehokardiografija s kontrastom se koristi kako bi se dodatno potvrdila delineacija slobodnog zida DV-a.(82) Ukoliko pacijent ima abnormalne parametre koji ne zadovoljavaju Task Force kriterije, potrebno je napraviti MR ili ponoviti ehokardiografiju za godinu dana.(71,83,84) Zahvaćenost LV-a inicijalno je smatrana terminalnom manifestacijom bolesti, no nije tako. Značajan broj pacijenata ima znakove zahvaćenosti LV-a i na početku bolesti.(85–87) Snižena ejekcijska frakcija LV-a je najsnažniji individualni negativni prediktor tijeka bolesti.(83,84) 3D ehokardiografija, novija dijagnostička metoda, mogla bi omogućiti bolju osjetljivost i specifičnost ehokardiografije kod oboljelih od ADDV-a, no potrebno je detaljno definirati kriterije i mjere u uznapredovanoj bolesti s jako proširenim DV-om.(88)

### **8.3. DESNOSTRANA VENTRIKULOGRAFIJA**

Desnostrana ventrikulografija koristi se kao alternativna dijagnostička metoda za mjerenje volumena, ejekcijske frakcije i regionalne abnormalnosti u pokretljivosti DV-a, često kada MR nije dostupna. Može se kombinirati s biopsijom srčanog mišića i elektrofiziološkim ispitivanjem. U istraživanju korelacije MR-a i ventrikulografije, linearnom regresijom pokazana je značajna povezanost kod mjere ejekcijske frakcije i volumena. (89) Ventrikulografija je zahtjevna pretraga, jako ovisi o spretnosti liječnika, ali ostaje prvi izbor kod ispitivanja trabekularne strukture. Mikroaneurizme i trabekularna zadebljanja koja nalikuju na „hrpu novčića“, jasno vidljivi na ventrikulografiji, mogu dati dodatnu potvrdu dijagnozi ADDV-a. (90)

### **8.4. KARDIOVASKULARNI MR**

MR srca najkompletnija je pretraga za dijagnostiku ADDV-a jer nudi uvid u funkciju i morfologiju srčanog mišića, kao i u abnormalnosti miokarda. Pretragom možemo odrediti volumene LV-a i DV-a, globalnu i regionalnu ventrikularnu dilataciju, abnormalnosti kretnje slobodnog zida te fibrozno-masne infiltracije srčanog mišića. Kako je ADDV progresivna bolest, izostanak abnormalnosti na pretrazi ne znači da ih pacijent neće razviti tijekom života. (91) Najkonfuzniji nalaz je masna infiltracija u i oko srca - teško je odrediti radi li se o fiziološkom masnom tkivu ili lezijama ADDV-a. (92) U retrospektivnom kliničkom istraživanju s pacijentima koji su bolovali od ADDV-a, gledala se povezanost ozbiljnosti i progresije bolesti u odnosu na nalaze MR-a. Najčešći nalazi, koji ne čine Task Force kriterije, su bili masna infiltracija srčanog mišića (28,9%) i late gadolinium enhancement (35,5%). (93) U istraživanju sa 74 pacijenta s potvrđenim dezmosomalnim mutacijama, 96% pacijenata imalo je značajne abnormalnosti DV-a na MR-u. 94% pacijenata imalo je diskineziju bazalnog donjeg dijela slobodnog zida DV-a te 87% diskineziju bazalnog prednjeg dijela. U istoj studiji 52% pacijenata imalo je evidentnu zahvaćenost LV-a. (85) MR je jako dobar negativni prognostički prediktor za 99% velikih kliničkih incidenata vezanih uz ADDV. U praćenju 369 pacijenata za koje se sumnjalo da boluju od ADDV-a, u razdoblju od 4.3 godine, patološki MR nalaz bio je neovisni prediktor događaja koji su zajedno imali utjecaj na više anomalija, uključujući abnormalnosti zida DV-a, morfologiju, ugradnju fibrozno-masnog tkiva itd. (94)

## **8.5. KARDIOVASKULARNI CT**

Iako kardiovaskularni CT nije uvršten u Task Force kriterije iz 2010. godine(7), mišljenjem stručnjaka CT se u svrhu dijagnostike ADDV-a smatra korisnim.(95) CT ima izvrsnu prostornu rezoluciju (0,5 mm), a noviji niskodozni uređaji (1-2 mSv) više ne predstavljaju veliki zdravstveni rizik. CT je ujedno i lakše snimiti od MR-a i zahtjeva manje vremena. Dobra je metoda za razlikovanje etiologije ventrikularnih aritmija, primjerice kod koronarne bolesti srca.(96) Također, CT se koristi kada pacijenti imaju ugrađen defibrilator koji nije kompatibilan MR-om ili su klaustrofobični. Tipičan CT nalaz srca pacijenta s ADDV-om uključuje: dilataciju DV-a, masno tkivo u trabekulama (prednji zid, vršak srca i donji zid) te ispučenje slobodnog zida DV-a.(97)

## **8.6. BIOPSIJA I HISTOLOŠKA ANALIZA SRČANOG MIŠIĆA**

U dijagnostici ADDV-a se od prvih kriterija 1994. godine koristi transvenska endomiokardijalna biopsija srčanog mišića.(98) Kod biopsije je najbitnije mjesto odakle se uzima sam uzorak. Poznato je da je septum često nezahvaćen, stoga će biopstat iz septuma dati lažno negativan rezultat. Najsigurnije je biopirati slobodni zid DV-a gdje su promjene transmuralne te će se moći uzorkovati endomiokardijalnim putem. Kako bi se izbjegla perforacija srčanog mišića, preporučljivo je koristiti angiološko voltažno mapiranje ili MR.(98,99) S obzirom da je teško kvantificirati koliko se masnog tkiva fiziološki nalazi u čijem srčanom mišiću(99), Task Force kriteriji se baziraju na količini izgubljenih miocita i ožiljkavanja fibroznim tkivom.(7) TEB nije preporučljivo izvoditi rutinski svim pacijentima zbog rizika koje sama pretraga nosi, a mogu biti letalni. Stoga se ova pretraga koristi predominantno kod pacijenata gdje još postoje nedoumice oko same dijagnoze ADDV-a, najčešće probande sa sporadičnim oblikom bolesti gdje se još uvijek sumnja na sarkoidozu, miokarditis ili dilatativnu kardiomiopatiju.(98) Razvijen je imunohistokemijski test koji identificira promjene u distribuciji dezmosomalnih proteina i time dodatno potvrđuje dijagnozu ADDV-a.(37) Imunohistokemijsko ispitivanje uzoraka ima osjetljivost 91% i specifičnost 82% kod dijagnoze ADDV-a.(37,100)

## **8.7. GENETSKO TESTIRANJE**

Genotipizacija je postala standardna dijagnostička pretraga nakon revizije Task Force kriterija 2010. godine, a danas daje vrlo jasan uvid u genom pacijenta i samim time predispoziciju za razvoj ADDV-a. Genotipizacijom danas otkrivamo asimptomatske članove obitelji i potvrđujemo bolest kod probande. Mutirani geni za dezmosome kao i drugi nedezmosomalni geni doprinose patogenezi bolesti. No, usprkos istraživanjima i genotipizaciji, otprilike 50% pacijenata s ADDV-om nemaju mutacije u označenim genima.(101) Fenotipski se ADDV preklapa s drugim bolestima srca – dilatativna kardiomiopatija, Burgadin sindrom, sarkoidoza itd.(102) Postoji 8 poznatih mutacija koje se naslijeđuju autosomno dominantno, a u polovini slučajeva radi se o mutaciji JUP, DSP, PKP2, DSG2 i DSC2 gena.(7) 27% od 120 probandi iz istraživanja u Zapadnoj Europi su imale mutaciju PKP2 gena.(103)

## **8.8. PET SCAN**

PET SCAN u dijagnostici ADDV-a se najviše koristi kako bi se isključile diferencijalne dijagnoze upalne etiologije, najspecifičnije sarkoidoza srca. Predilekcijska mjesta lezija sarkoidoze preklapaju se s lezijama ADDV-a – slobodni mišićni zid zid DV-a, epikard, izlazni trakt DV-a itd.(104)

## 9. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Sarkoidoza srca se može prezentirati ventrikularnim aritmijama podrijetla DV-a zbog čega je je ova bolest najčešća koju se pogrešno dijagnosticira kao ADDV, ali i obrnuto.(105) Abnormalnosti provođenja i uključenost pulmonalne patologije specifična je za sarkoidozu srca, ali blok desne ili lijeve grane također je čest u pacijenata s ADDV-om.(106)

Burgadin sindrom rijetka je bolest koja se javlja 8 puta češće u muškaraca, najčešće srednje životne dobi. Bolest se nasljeđuje autosomalno recesivno. Čest prvi simptom bolesti je ISS, a mogu biti i sinkope i maligne aritmije (najčešće neodrživa VT). Do sada nije otkriven značajna strukturalna abnormalnost koja bi bila krivac, a dijagnosticira se suptilnim promjenama u EKG-u koje mogu biti i skrivene.(107)

Uhlova anomalija je rijetka bolest koju karakterizira izostanak miocita u parijetalnom zidu DV-a zbog čega je sam zid tanak kao list papira.(108) Simptomi se javljaju u ranoj pedijatrijskoj populaciji, a najčešće nalikuju simptomima srčanog desnostranog popuštanja. Uvođenjem ehokardiografije u rutinsku kardiološku praksu se ova bolest relativno lako dijagnosticira, dok je prije bio puno veći izazov.(109)

Adipositas cordis je benigno stanje gdje se zapaža ugradnja masnog tkiva u srčani mišić – stanje nije povezano s iznenadnom srčanom smrću ili većoj sklonosti ventrikularnim aritmijama.(110)

Neishemijske kardiomiopatije koje zahvaćaju DV često mogu ličiti na ADDV. Abnormalnosti pokretljivosti zida DV-a češće su kod ADDV-a, posebno kada se radi o očuvanoj ventrikularnoj funkciji.(21)

Miokarditis se isto tako može pogrešno dijagnosticirati kao ADDV. U istraživanju Pieroni i sur., od 30 pacijenata sa sumnjom na ADDV, za 15 se na elektrofiziološkom ispitivanju potvrdilo da ipak boluju od miokarditisa.(111)

## **10. LIJEČENJE**

### **10.1. PROMJENA ŽIVOTNOG STILA**

Tjelesna aktivnost najvažniji je nezavisni promotor fenotipske ekspresije ADDV-a zbog čega je ograničavanje tjelesne aktivnosti pacijentima jedna od najvažnijih terapijskih mjera. (49,112–115) Smjernice upućuju da se i nosioci dezmosomalne mutacije trebaju suzdržati od natjecateljskog treniranja kao i od sportova koji iziskuju izdržljivost. (116) U sportove izdržljivosti, prema 36. Bethesda konferenciji klasifikacije sportova, ubrajamo sportove s visokom dinamičkim zahtjevom - >70% maksimalnog iskorištenja kisika. (117)

### **10.2. BETA BLOKATORI**

Beta blokatori su dodatna antiadrenergična potpora pacijentima s ADDV-om kako bi se minimizirao rizik od nastanka VT-a uslijed fizičke aktivnosti. Također, imaju ulogu usporavanja progresije bolesti srčanog mišića i smanjenja intrakardijalnih tlakova. Iako trenutno ne postoje prospektivne studije koje dokazuju da beta blokatori uistinu smanjuju rizik od iznenadne srčane smrti i progresije bolesti, preporučuje se njihova terapijska primjena kod svih pacijenata s dokazanom ADDV zbog njihovog antiaritmičkog učinka. (116) Kod pacijenata koji su refraktorni na terapiju beta blokatorima, a imaju manifestne ventrikularne tahiaritmije, korisna je metoda simpatičke denervacije LV-a. Metoda se inače koristi kod pacijenata s kanalopatijama. (118)

### **10.3. ANTIARITMICI**

Prema podacima iz stručnih radova, antiaritmici ne smanjuju rizik od iznenadne srčane bolesti. (119) Trenutne preporuke su da se antiaritmici koriste kod pacijenta koji imaju simptomatske preuranjene ventrikularne kontrakcije ili neodrživu VT. (116) Korisni su i u kombinaciji sa terapijskom kateterskom ablacijom i ugradnjom ICD-a kako bi smanjili incidenciju ventrikularnih aritmija. Amiodaron i sotalol, sa ili bez beta blokatora, su najefikasnija kombinacija antiaritmika. Dugoročna terapija amiodaronom se ne provodi zbog ekstrakardijalne toksičnosti lijeka. (120,121)



#### **10.4. KATETERSKA ABLACIJA**

Kateterska ablacija se koristi kod pacijenata s ADDV-om koji imaju monomorfne održive VT, najčešće zbog „macro-re-enty“ strujnog kruga oko ožiljka. U počecima korištenja terapijskog postupka, elektrofiziološkim mapiranjem i endokardijalnim putem izvedena kateterska ablacija donosila je uspjeh i akutno rješavanje aritmije, ali u praćenju se javljala visoka stopa recidiva.(122–124) Razlog tomu je vrlo vjerojatno progresija bolesti i samim time formiranje novih ožiljaka i novih re-enty krugova. Također, dio strujnih krugova se nalaze u epikardu, a endokardijalnim se putem tamo ne može pristupiti. Epikardijalni pristup preko perikardijalnog tkiva često daje bolje rezultate - prethodno bi moglo objasniti zašto.(125–127) Bez obzira na pristup, aritmije se ponovno javljaju u tijeku progresije bolesti.(127) Radna skupina „International Task Force“ je donijela dokument 2015. godine o indikacijama za katetersku ablaciju kod pacijenata s ADDV-om. Indikacije su: neprekidna VT ili česte epizode VT koje pokreću ICD, a refraktorne su na maksimalnu dozu farmakoterapije antiaritmicima, uključujući amiodaron. Ukoliko endokardijalnim putem izvedena kateterska ablacija ne bude uspješna, preporučuje se epikardijalni pristup, ali samo u centrima koji imaju već iskustva treba odmah provesti endo-epikardijalnu ablaciju. Kako se ovdje ne radi o definitivnoj terapiji prevencije ISS, potrebno je uključiti terapiju ICD-om.(116)

#### **10.5. IMPLANTABILNI KARDIOVERTER DEFIBRILATOR**

Radna skupina je 2015. donijela smjernice za opravdanu ugradnju ICD-a pacijentima koji boluju od ADDV-a. Određene su 3 kategorije rizika prema procjeni godišnje stope pojavnosti malignih aritmija u pacijenata. Kategorija visokog rizika (skupina I) su pacijenti čija je godišnja stopa veća od 10%. Tu se uglavnom radi o pacijentima s preživjelim srčanim arestom (VF), održivom VT ili pacijentima sa značajnom disfunkcijom DV-a i/ili LV-a. Za pacijente ove skupine preporučena je ugradnja ICD-a. U skupinu umjerenog rizika spadaju pacijenti s godišnjom stopom pojavnosti malignih aritmija od 1 do 10% (skupina II). Uključuje pacijente s  $\geq 1$  čimbenikom rizika i bez prethodnih epizoda malignih aritmija. Rizični čimbenici podskupine IIa su neobjašnjive sinkope, neodrživa VT i umjerena disfunkcija DV-a i/ili LV-a. ICD bi trebao biti uzet u obzir kod ovih pacijenata. Rizični čimbenici podskupine IIb su: status probande, muški spol, česti preuranjeni ventrikularni otkucaji ( $>1000/24h$ ), inducibilnost prilikom elektrofiziološke studije, proširenje negativnih T valova, količina fibrozno-masnog tkiva u ventrikulu i multiple dezmosomalne mutacije. Kod ovih pacijenata ugradnja ICD-a bi mogla biti uzeta u obzir. Kod skupine II bitno je pristupiti svakom pacijentu kao individui i procijeniti benefite i rizike ugradnje ICD-a. Treba uzeti u obzir socioekonomski status, sveukupno

zdravlje, psihološki učinak te najbitnije – preference i izbor samog pacijenta. Posljednja je kategorija niskog rizika, godišnja stopa <1%. Radi se o asimptomatskim pacijentima koji nemaju genetske mutacije vezane uz ADDV i za koje ugradnja ICD-a nije preporučena.(116)

Iako je su za ICD brojna istraživanja potvrdila veliki pozitivni učinak, posebice na prevenciju ISS-a(119,128–131), u praćenju pacijenata poslije ugradnje uređaja uočeni su novonastali morbiditeti vezani uz ICD. Visoka je stopa incidencije komplikacija vezanih uz elektrode i uređaj (4,4% godišnje) te neprimjerene aktivacije uređaja (3,7% godišnje).(132)

U meta-analizi s oko 600 pacijenata s ADDV-om koji su spadali u skupinu I visokog rizika i ugrađen im je ICD, godišnja stopa smrtnosti bila je 0,9%, čime se dodatno potvrđuje njihov pozitivni učinak.(132)

## **10.6. TERAPIJA ZATAJENJA SRCA**

Kod pacijenata s ADDV-om koji razviju desnostrano ili obostrano srčano popuštanje uključuje se farmakološka terapija ACE inhibitorima, blokatorima angiotenzinskih receptora i diureticima.(116) Antitrombotska terapija se uključuje kod pacijenata koji su prethodno imali tromboembolijske incidente ili imaju fibrilaciju atrijske. Posljednja metoda liječenja je transplantacija srca za kojom se poseže u pacijenata refraktornim na dosad opisane metode liječenja, a s progresivnim pogoršanjem. Post-transplantacijsko preživljenje u praćenju nakon 1 godine iznosi 94%, a nakon 6 godina 88%.(133)

## **10.7. BUDUĆNOST LIJEČENJA – TRANSLACIJSKE TERAPIJE**

Na životinjskom modelu zebra-riba započela su i razvijala se istraživanja signalnih molekula i puteva koji bi se mogli koristiti za ciljano liječenje pacijenata s ADDV-om. Radi se od disfunkcijama koje su nastale uslijed dezmosomalnih mutacija.(134,135) Lijekovi koji blokiraju GSK3 $\beta$ , promoviraju Wnt signalni put i pokazali su se efikasni u životinjskim modelima, no primjena u ljudi mogla bi promovirati karcinogenezu. Drugi ciljevi translacijske terapije su PPAR $\alpha$  i PPAR $\gamma$ .(136) PPAR molekule se povezuju s hipertenzijom, hiperlipidemijom i diabetesom mellitusom, stoga njihova manipulacija treba biti dodatno istražena uz oprez.(137) Budućnost su translacijske terapije koje će ciljati isključivo srce i neće imati značajne ekstrakardijalne nuspojave. Osim ciljanih signalnih molekula, vrše se istraživanja na STEM stanicama srčanog mišića kao i faktorima koji se facilitiraju tijekom progeneze stanica što bi bila korisna terapija u svim kardiomiopatijama.(138) Mnogi su novi lijekovi za kardiomiopatije u povojima, primjerice: inhibitori neprilezina, promotori sinteze sarkomere, blokatori

neurohormona (p38-MAP) itd.(139) Preostaje daljnji razvitak ovih novih lijekova i nada da će se jednog dana uspješno primjenjivati u pacijenata s ADDV-om.(140)

## 11. ZAKLJUČAK

Aritmogena displazija desnog ventrikula nasljedna je bolest srčanog mišića koja može rezultirati iznenadnom srčanom smrću u mlađoj odrasloj životnoj dobi. Kvaliteta života pacijenata značajno je snižena zbog progresivne naravi bolesti. Velika mana u dijagnosticiranju ove bolesti je što ne postoji efikasni program probira kako ne bi otkivanje zahvaćenih pacijenata započinjalo tek nakon iznenadne srčane smrti probande. I nakon postavljanja dijagnoze, liječenje je veliki izazov jer se liječe posljedice, a ne uzroci. Uzroci ADDV-a su brojni – i genetski, i okolišni, a i još uvijek nedefinirani. Tranzicija prema genskoj terapiji u pacijenata s dokazanim mutacijama omogućila bi potencijalno značajno produljenje života i bolju kvalitetu života jer bi se radilo o liječenju uzroka, ali mnoge ekstrakardijalne negativne manifestacije lijekova treba temeljito razlučiti i istražiti. Sportska medicina mogla bi igrati značajnu ulogu u prevenciji i otkrivanju bolesnika kada bi se uveo temeljitiji kardiološki pregled profesionalnih i rekreativnih sportaša. Veliki udio probandi biva otkriveno uslijed intezivnog bavljenja sportom. Preostaje još puno istraživanja i unaprijeđenja skrbi za bolesnike s ADDV-om kako bismo smanjili incidenciju iznenadne srčane smrti zbog ovog razloga, ali i produžili život uz zadovoljavajuću kvalitetu.

## 12. POPIS LITERATURE

1. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People. *N Engl J Med*. 1988 Jan 21;318(3):129–33.
2. Germain P, Ghannudi SE, Jeung MY, Ohlmann P, Epailly E, Roy C, et al. Native T1 Mapping of the Heart – A Pictorial Review. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014 Jan;8s4:CMC.S19005.
3. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982 Feb;65(2):384–98.
4. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807–16.
5. Sen-Chowdhry S, Lowe MD, Sporton SC, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Clinical presentation, diagnosis, and management. *Am J Med*. 2004 Nov;117(9):685–95.
6. Suzuki H, Sumiyoshi M, Kawai S, Takagi A, Wada A, Nakazato Y, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy With an Initial Manifestation of Severe Left Ventricular Impairment and Normal Contraction of the Right Ventricle. *Jpn Circ J*. 2000;64(3):209–13.
7. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010 Apr 1;31(7):806–14.
8. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Dysplasia, Dystrophy, or Myocarditis? *Circulation*. 1996 Sep;94(5):983–91.
9. Philips B, Madhavan S, James CA, Te Riele ASJM, Murray B, Tichnell C, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy and Cardiac Sarcoidosis: Distinguishing Features When the Diagnosis Is Unclear. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Apr;7(2):230–6.
10. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol*. 2004 Dec;97(3):499–501.
11. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, Buja G, Daliento L, Fasoli G, et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23–q24. *Hum Mol Genet*. 1994;3(6):959–62.
12. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, Te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015 Jun;8(3):437–46.
13. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and Genetic Characterization of Families With Arrhythmogenic Right Ventricular

- Dysplasia/Cardiomyopathy Provides Novel Insights Into Patterns of Disease Expression. *Circulation*. 2007 Apr 3;115(13):1710–20.
14. Fressart V, Duthoit G, Donal E, Probst V, Deharo JC, Chevalier P, et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *EP Eur*. 2010 Jun;12(6):861–8.
  15. Dalal D, Nasir K, Bomma C, Prakasa K, Tandri H, Piccini J, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia: A United States Experience. *Circulation*. 2005 Dec 20;112(25):3823–32.
  16. Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, Zorzi A, Pilichou K, Mazzotti E, et al. Compound and Digenic Heterozygosity Predicts Lifetime Arrhythmic Outcome and Sudden Cardiac Death in Desmosomal Gene–Related Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013 Dec;6(6):533–42.
  17. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JDH, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*. 2015 Apr 7;36(14):847–55.
  18. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise Increases Age-Related Penetrance and Arrhythmic Risk in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy–Associated Desmosomal Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct;62(14):1290–7.
  19. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and Epidemiology of Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: From the United States National Registry. *Am J Med*. 2016 Nov;129(11):1170–7.
  20. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of Sudden Death in Sports. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May;67(18):2108–15.
  21. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of Clinicopathologic Manifestations of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov;30(6):1512–20.
  22. Bauce B, Basso C, Rampazzo A, Beffagna G, Daliento L, Frigo G, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J*. 2005 Aug 1;26(16):1666–75.
  23. Thiene G, Corrado D, Nava A, Rossi L, Poletti A, Boffa GM, et al. Right ventricular cardiomyopathy: Is there evidence of an inflammatory aetiology? *Eur Heart J*. 1991 Aug 2;12(suppl D):22–5.
  24. Xu T, Yang Z, Vatta M, Rampazzo A, Beffagna G, Pilichou K, et al. Compound and Digenic Heterozygosity Contributes to Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Feb;55(6):587–97.
  25. Norman M, Simpson M, Mogensen J, Shaw A, Hughes S, Syrris P, et al. Novel Mutation in Desmoplakin Causes Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2005 Aug 2;112(5):636–42.

26. Bomma C, Rutberg J, Tandri H, Nasir K, Roguin A, Tichnell C, et al. Misdiagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004 Mar;15(3):300–6.
27. Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug;72(7):784–804.
28. Austin KM, Trembley MA, Chandler SF, Sanders SP, Saffitz JE, Abrams DJ, et al. Molecular mechanisms of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Sep;16(9):519–37.
29. James CA, Syrris P, Van Tintelen JP, Calkins H. The role of genetics in cardiovascular disease: arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2020 Apr 7;41(14):1393–400.
30. Van Der Zwaag PA, Van Rijsingen IAW, Asimaki A, Jongbloed JDH, Van Veldhuisen DJ, Wiesfeld ACP, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2012 Nov;14(11):1199–207.
31. Awad MM, Dalal D, Tichnell C, James C, Tucker A, Abraham T, et al. Recessive arrhythmogenic right ventricular dysplasia due to novel cryptic splice mutation in *PKP2*. *Hum Mutat*. 2006 Nov;27(11):1157–1157.
32. Groeneweg JA, Van Der Zwaag PA, Olde Nordkamp LRA, Bikker H, Jongbloed JDH, Jongbloed R, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy According to Revised 2010 Task Force Criteria With Inclusion of Non-Desmosomal Phospholamban Mutation Carriers. *Am J Cardiol*. 2013 Oct;112(8):1197–206.
33. Zhou X, Chen M, Song H, Wang B, Chen H, Wang J, et al. Comprehensive analysis of desmosomal gene mutations in Han Chinese patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur J Med Genet*. 2015 Apr;58(4):258–65.
34. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):784–802.
35. La Gerche A, Heidbüchel H, Burns AT, Mooney DJ, Taylor AJ, Pfluger HB, et al. Disproportionate Exercise Load and Remodeling of the Athlete’s Right Ventricle. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Jun;43(6):974–81.
36. Hariharan V, Asimaki A, Michaelson JE, Plovie E, MacRae CA, Saffitz JE, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy mutations alter shear response without changes in cell–cell adhesion. *Cardiovasc Res*. 2014 Nov 1;104(2):280–9.
37. Asimaki A, Tandri H, Huang H, Halushka MK, Gautam S, Basso C, et al. A New Diagnostic Test for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2009 Mar 12;360(11):1075–84.
38. Garcia-Gras E. Suppression of canonical Wnt/ -catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2006 Jul 3;116(7):2012–21.
39. Lombardi R, Dong J, Rodriguez G, Bell A, Leung TK, Schwartz RJ, et al. Genetic Fate Mapping Identifies Second Heart Field Progenitor Cells As a Source of Adipocytes in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2009 May 8;104(9):1076–84.

40. Lombardi R, Da Graca Cabreira-Hansen M, Bell A, Fromm RR, Willerson JT, Marian AJ. Nuclear Plakoglobin Is Essential for Differentiation of Cardiac Progenitor Cells to Adipocytes in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2011 Dec 9;109(12):1342–53.
41. Joe AWB, Yi L, Natarajan A, Le Grand F, So L, Wang J, et al. Muscle injury activates resident fibro/adipogenic progenitors that facilitate myogenesis. *Nat Cell Biol*. 2010 Feb;12(2):153–63.
42. Lombardi R, Chen SN, Ruggiero A, Gurha P, Czernuszewicz GZ, Willerson JT, et al. Cardiac Fibro-Adipocyte Progenitors Express Desmosome Proteins and Preferentially Differentiate to Adipocytes Upon Deletion of the Desmoplakin Gene. *Circ Res*. 2016 Jun 24;119(1):41–54.
43. Eshkind L, Tian Q, Schmidt A, Franke WW, Windoffer R, Leube RE. Loss of desmoglein 2 suggests essential functions for early embryonic development and proliferation of embryonal stem cells. *Eur J Cell Biol*. 2002 Nov;81(11):592–8.
44. Grossmann KS, Grund C, Huelsken J, Behrend M, Erdmann B, Franke WW, et al. Requirement of plakophilin 2 for heart morphogenesis and cardiac junction formation. *J Cell Biol*. 2004 Oct 11;167(1):149–60.
45. Marcus FI, Zareba W, Calkins H, Towbin JA, Basso C, Bluemke DA, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: Results from the North American Multidisciplinary Study. *Heart Rhythm*. 2009 Jul;6(7):984–92.
46. Denis A, Sacher F, Derval N, Lim HanS, Cochet H, Shah AJ, et al. Diagnostic Value of Isoproterenol Testing in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Aug;7(4):590–7.
47. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med*. 1990 Nov;89(5):588–96.
48. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec;42(11):1959–63.
49. 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 Oct 4;296(13):1593.
50. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural History and Risk Stratification of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):1879–84.
51. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *The Lancet*. 2009 Apr;373(9671):1289–300.
52. Corrado D, Basso C, Leoni L, Tokajuk B, Bauce B, Frigo G, et al. Three-Dimensional Electroanatomic Voltage Mapping Increases Accuracy of Diagnosing Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation*. 2005 Jun 14;111(23):3042–50.
53. Migliore F, Zorzi A, Silvano M, Bevilacqua M, Leoni L, Marra MP, et al. Prognostic Value of Endocardial Voltage Mapping in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Feb;6(1):167–76.

54. Cerrone M, Noorman M, Lin X, Chkourko H, Liang FX, Van Der Nagel R, et al. Sodium current deficit and arrhythmogenesis in a murine model of plakophilin-2 haploinsufficiency. *Cardiovasc Res*. 2012 Sep 1;95(4):460–8.
55. Sato PY, Coombs W, Lin X, Nekrasova O, Green KJ, Isom LL, et al. Interactions Between Ankyrin-G, Plakophilin-2, and Connexin43 at the Cardiac Intercalated Disc. *Circ Res*. 2011 Jul 8;109(2):193–201.
56. Corrado D, Zorzi A, Cerrone M, Rigato I, Mongillo M, Bauce B, et al. Relationship Between Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Brugada Syndrome: New Insights From Molecular Biology and Clinical Implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Apr;9(4):e003631.
57. Zorzi A, Rigato I, Pilichou K, Perazzolo Marra M, Migliore F, Mazzotti E, et al. Phenotypic expression is a prerequisite for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. 2016 Jul;18(7):1086–94.
58. Protonotarios A, Anastasakis A, Panagiotakos DB, Antoniadou L, Syrris P, Vouliotis A, et al. Arrhythmic risk assessment in genotyped families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. 2016 Apr;18(4):610–6.
59. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-Lundqvist C, Fontaine G, et al. 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. *Heart*. 1994 Mar 1;71(3):215–8.
60. Etoom Y, Govindapillai S, Hamilton R, Manlhiot C, Yoo SJ, Farhan M, et al. Importance of CMR Within the Task Force Criteria for the Diagnosis of ARVC in Children and Adolescents. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar;65(10):987–95.
61. Morin DP, Mauer AC, Gear K, Zareba W, Markowitz SM, Marcus FI, et al. Usefulness of Precordial T-Wave Inversion to Distinguish Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy from Idiopathic Ventricular Tachycardia Arising from the Right Ventricular Outflow Tract. *Am J Cardiol*. 2010 Jun;105(12):1821–4.
62. Steckman DA, Schneider PM, Schuller JL, Aleong RG, Nguyen DT, Sinagra G, et al. Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Differentiate Cardiac Sarcoidosis from Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012 Aug;110(4):575–9.
63. Haugaa KH, Haland TF, Leren IS, Saberniak J, Edvardsen T. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis. *Europace*. 2016 Jul;18(7):965–72.
64. Marcus FI, Zareba W, Calkins H, Towbin JA, Basso C, Bluemke DA, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: Results from the North American Multidisciplinary Study. *Heart Rhythm*. 2009 Jul;6(7):984–92.
65. Zorzi A, Migliore F, Elmaghawry M, Silvano M, Marra MP, Niero A, et al. Electrocardiographic Predictors of Electroanatomic Scar Size in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Implications for Arrhythmic Risk Stratification: ECG Predictors of Electroanatomic Scar in ARVC. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Dec;24(12):1321–7.



66. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec;52(25):2175–87.
67. Cox MGPJ, Nelen MR, Wilde AAM, Wiesfeld AC, Smagt J Jvd, Loh P, et al. Activation Delay and VT Parameters in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Toward Improvement of Diagnostic ECG Criteria. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Aug;19(8):775–81.
68. Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, Corrado D, Svendsen JH, Wichter T, et al. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2016 Jan;13(1):208–16.
69. Khaji A, Zhang L, Kowey P, Martinez-Lage M, Kocovic D. Mega-epsilon waves on 12-lead ECG—just another case of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy? *J Electrocardiol*. 2013 Nov;46(6):524–7.
70. Marcus FI, Zareba W. The electrocardiogram in right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. How can the electrocardiogram assist in understanding the pathologic and functional changes of the heart in this disease? *J Electrocardiol*. 2009;42(2):136.e1-5.
71. Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, Baldinger SH, Akdis D, Saguner AR, et al. Electrocardiographic features of disease progression in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Jan 19;15:4.
72. Canpolat U, Kabakçi G, Aytemir K, Dural M, Sahiner L, Yorgun H, et al. Fragmented QRS complex predicts the arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Nov;24(11):1260–6.
73. Peters S, Trümmel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia–cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2008 Oct;5(10):1417–21.
74. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a Fragmented QRS Complex Versus a Q Wave in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2006 May 30;113(21):2495–501.
75. Buxt LM. RADIOLOGY OF THE RIGHT VENTRICLE. *Radiol Clin North Am*. 1999 Mar;37(2):379–400.
76. Yoerger DM, Marcus F, Sherrill D, Calkins H, Towbin JA, Zareba W, et al. Echocardiographic findings in patients meeting task force criteria for arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Mar;45(6):860–5.
77. Blomström-Lundqvist C, Beckman-Surrküla M, Wallentin I, Jonsson R, Olsson SB. Ventricular dimensions and wall motion assessed by echocardiography in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Eur Heart J*. 1988 Dec;9(12):1291–302.
78. Teske AJ, Cox MG, De Boeck BW, Doevendans PA, Hauer RN, Cramer MJ. Echocardiographic Tissue Deformation Imaging Quantifies Abnormal Regional Right Ventricular Function in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Aug;22(8):920–7.
79. Lindstrom L. Echocardiographic assessment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2001 Jul 1;86(1):31–8.

80. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685–713.
81. Wang J, Prakasa K, Bomma C, Tandri H, Dalal D, James C, et al. Comparison of novel echocardiographic parameters of right ventricular function with ejection fraction by cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2007 Sep;20(9):1058–64.
82. Tosoratti E, Badano LP, Gianfagna P, Baldassi M, Proclemer A, Capelli C, et al. Improved delineation of morphological features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with the use of contrast-enhanced echocardiography. *J Cardiovasc Med Hagerstown Md*. 2006 Jul;7(7):566–8.
83. Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *Heart Br Card Soc*. 2005 Sep;91(9):1167–72.
84. Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, Merlo M, Pivetta A, Barbati G, et al. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *Eur Heart J*. 2011 May;32(9):1105–13.
85. Te Riele ASJM, James CA, Philips B, Rastegar N, Bhonsale A, Groeneweg JA, et al. Mutation-positive arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: the triangle of dysplasia displaced. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 Dec;24(12):1311–20.
86. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and Genetic Characterization of Families With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Provides Novel Insights Into Patterns of Disease Expression. *Circulation*. 2007 Apr 3;115(13):1710–20.
87. Teske AJ, Cox MGPJ, Peterse MC, Cramer MJ, Hauer RNW. Case report: echocardiographic deformation imaging detects left ventricular involvement in a young boy with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2009 Jun 12;135(1):e24-26.
88. Prakasa KR, Dalal D, Wang J, Bomma C, Tandri H, Dong J, et al. Feasibility and Variability of Three Dimensional Echocardiography in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006 Mar;97(5):703–9.
89. Indik JH, Dallas WJ, Gear K, Tandri H, Bluemke DA, Moukabary T, et al. Right ventricular volume analysis by angiography in right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012 Jun;28(5):995–1001.
90. Ramcharitar S, Foley PWX, Manghat NE. “Stack of coins” indicative of arrhythmogenic right-ventricular dysplasia. *Heart*. 2010 Nov 1;96(21):1743–1743.
91. Li W, Liu W, Zhong J, Yu X. Early manifestation of alteration in cardiac function in dystrophin deficient mdx mouse using 3D CMR tagging. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 2009 Oct 22;11(1):40.
92. Prunte R, Restrepo CS, Ocazonez D, Suby-Long T, Vargas D. Fatty lesions in and around the heart: a pictorial review. *Br J Radiol*. 2015 Jul;88(1051):20150157.

93. Vermes E, Strohm O, Otmani A, Childs H, Duff H, Friedrich MG. Impact of the revision of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia task force criteria on its prevalence by CMR criteria. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Mar;4(3):282–7.
94. Deac M, Alpendurada F, Fanaie F, Vimal R, Carpenter JP, Dawson A, et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2013 Oct;168(4):3514–21.
95. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JMcB, Mark D, Min J, O’Gara P, et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Nov;56(22):1864–94.
96. Te Riele ASJM, Tandri H, Sanborn DM, Bluemke DA. Noninvasive Multimodality Imaging in ARVD/C. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 May;8(5):597–611.
97. Doğan H, Kroft LJM, Bax JJ, Schuijf JD, van der Geest RJ, Doornbos J, et al. MDCT assessment of right ventricular systolic function. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Jun;186(6 Suppl 2):S366-370.
98. Angelini A, Basso C, Nava A, Thiene G. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1996 Jul;132(1):203–6.
99. Basso C, Ronco F, Marcus F, Abudurehman A, Rizzo S, Frigo AC, et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria. *Eur Heart J*. 2008 May 30;29(22):2760–71.
100. Asimaki A, Saffitz JE. The Role of Endomyocardial Biopsy in ARVC: Looking Beyond Histology in Search of New Diagnostic Markers. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Jan;22(1):111–7.
101. Fedida J, Fressart V, Charron P, Surget E, Hery T, Richard P, et al. Contribution of exome sequencing for genetic diagnostic in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Al-Aama JY, editor. *PLOS ONE*. 2017 Aug 2;12(8):e0181840.
102. James CA, Tichnell C, Murray B, Daly A, Sears SF, Calkins H. General and Disease-Specific Psychosocial Adjustment in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy With Implantable Cardioverter Defibrillators: A Large Cohort Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Feb;5(1):18–24.
103. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2004 Nov 1;36(11):1162–4.
104. Tung R, Bauer B, Schelbert H, Lynch JP, Auerbach M, Gupta P, et al. Incidence of abnormal positron emission tomography in patients with unexplained cardiomyopathy and ventricular arrhythmias: The potential role of occult inflammation in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*. 2015 Dec;12(12):2488–98.
105. Philips B, Madhavan S, James CA, Te Riele ASJM, Murray B, Tichnell C, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy and Cardiac Sarcoidosis: Distinguishing Features When the Diagnosis Is Unclear. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Apr;7(2):230–6.

106. Jain R, Dalal D, Daly A, Tichnell C, James C, Evenson A, et al. Electrocardiographic Features of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *Circulation*. 2009 Aug 11;120(6):477–87.
107. Gourraud JB, Barc J, Thollet A, Le Marec H, Probst V. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017 Mar;110(3):188–95.
108. Gerlis LM, Schmidt-Ott SC, Ho SY, Anderson RH. Dysplastic conditions of the right ventricular myocardium: Uhl's anomaly vs arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Br Heart J*. 1993 Feb;69(2):142–50.
109. Richardson JD, Teo KSL, Bertaso AG, Wong DTL, Disney P, Worthley SG. Uhl's anomaly. *Int J Cardiol*. 2012 Jan;154(2):e36–7.
110. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? *Cardiovasc Pathol*. 2005 Jan;14(1):37–41.
111. Pieroni M, Dello Russo A, Marzo F, Pelargonio G, Casella M, Bellocchi F, et al. High Prevalence of Myocarditis Mimicking Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Feb;53(8):681–9.
112. Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor- $\beta$ 3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res*. 2005 Feb 1;65(2):366–73.
113. Bertoli-Avella AM, Gillis E, Morisaki H, Verhagen JMA, De Graaf BM, Van De Beek G, et al. Mutations in a TGF- $\beta$  Ligand, TGFB3, Cause Syndromic Aortic Aneurysms and Dissections. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr;65(13):1324–36.
114. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schäfers M, Zellerhoff S, et al. Age- and Training-Dependent Development of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Heterozygous Plakoglobin-Deficient Mice. *Circulation*. 2006 Oct 24;114(17):1799–806.
115. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, García-Prieto J, García-Ruiz JM, Pizarro G, et al. Exercise Triggers ARVC Phenotype in Mice Expressing a Disease-Causing Mutated Version of Human Plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr;65(14):1438–50.
116. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation*. 2015 Aug 4;132(5):441–53.
117. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP. Task Force 8: Classification of sports. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr;45(8):1364–7.
118. Coleman MA, Bos JM, Johnson JN, Owen HJ, Deschamps C, Moir C, et al. Videoscopic Left Cardiac Sympathetic Denervation for Patients With Recurrent Ventricular Fibrillation/Malignant Ventricular Arrhythmia Syndromes Besides Congenital Long-QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Aug;5(4):782–8.
119. Corrado D, Leoni L, Link MS, Bella PD, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Prevention of Sudden Death in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation*. 2003 Dec 23;108(25):3084–91.

120. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, et al. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug;54(7):609–15.
121. 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 Jul;86(1):29–37.
122. Marchlinski FE, Zado E, Dixit S, Gerstenfeld E, Callans DJ, Hsia H, et al. Electroanatomic Substrate and Outcome of Catheter Ablative Therapy for Ventricular Tachycardia in Setting of Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2004 Oct 19;110(16):2293–8.
123. Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, et al. Long-Term Efficacy of Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul;50(5):432–40.
124. Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA, Tomassoni G, Rossillo A, Marrouche NF, et al. Short- and Long-Term Success of Substrate-Based Mapping and Ablation of Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3209–16.
125. Garcia FC, Bazan V, Zado ES, Ren JF, Marchlinski FE. Epicardial Substrate and Outcome With Epicardial Ablation of Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation*. 2009 Aug 4;120(5):366–75.
126. Berruezo A, Fernández-Armenta J, Mont L, Zeljko H, Andreu D, Herczku C, et al. Combined Endocardial and Epicardial Catheter Ablation in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia Incorporating Scar Dechanneling Technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Feb;5(1):111–21.
127. Philips B, Madhavan S, James C, Tichnell C, Murray B, Dalal D, et al. Outcomes of Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Jun;5(3):499–505.
128. 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 Sep 21;122(12):1144–52.
129. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Gagarin D, Philips B, et al. Incidence and Predictors of Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Undergoing Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep;58(14):1485–96.
130. Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, et al. Implantable Cardioverter/Defibrillator Therapy in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Single-Center Experience of Long-Term Follow-Up and Complications in 60 Patients. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1503–8.
131. Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, et al. Ventricular Arrhythmias in the North American Multidisciplinary Study of ARVC. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul;64(2):119–25.

132. Schinkel AFL. Implantable Cardioverter Defibrillators in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Patient Outcomes, Incidence of Appropriate and Inappropriate Interventions, and Complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Jun;6(3):562–8.
133. Tedford RJ, James C, Judge DP, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 17;59(3):289–90.
134. Chelko SP, Asimaki A, Andersen P, Bedja D, Amat-Alarcon N, DeMazumder D, et al. Central role for GSK3 $\beta$  in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *JCI Insight*. 2016 Apr 21;1(5):e85923, 85923.
135. Asimaki A, Kapoor S, Plovie E, Karin Arndt A, Adams E, Liu Z, et al. Identification of a New Modulator of the Intercalated Disc in a Zebrafish Model of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Sci Transl Med [Internet]*. 2014 Jun 11 [cited 2023 May 15];6(240). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3008008>
136. Kim C, Wong J, Wen J, Wang S, Wang C, Spiering S, et al. Studying arrhythmogenic right ventricular dysplasia with patient-specific iPSCs. *Nature*. 2013 Feb 7;494(7435):105–10.
137. Friedland SN, Leong A, Filion KB, Genest J, Lega IC, Mottillo S, et al. The Cardiovascular Effects of Peroxisome Proliferator-activated Receptor Agonists. *Am J Med*. 2012 Feb;125(2):126–33.
138. Broughton KM, Sussman MA. Empowering Adult Stem Cells for Myocardial Regeneration V2.0: Success in Small Steps. *Circ Res*. 2016 Mar 4;118(5):867–80.
139. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):731–48.
140. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Jarcho JA, editor. *N Engl J Med*. 2017 Jan 5;376(1):61–72.

### 13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 2. travnja 1998. u Zagrebu gdje sam završila Osnovnu školu Dragutina Kušlana i XV. gimnaziju (MIOC). Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2017.godine. Dekanovu nagradu za uspjeh primila sam 2018. godine, a Rektorovu nagradu za individualni znanstveni rad pod naslovom „Arahnoidne granulacije kod ljudi: brojnost, veličina i distribucija od rođenja do 80. godine života“ primila sam 2020. godine. Od 2021. godine sudjelujem u provedbi projekta pod nazivom „Hot Science Balloon“ koji se bavi promicanjem umrežavanja kolega iz područja biomedicinskih znanosti, kao i približavanje znanstvene građe širim društvenim masama. Od 2021. godine pa do završetka fakulteta bila sam demonstrator na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u sklopu predmeta Klinička propedeutika. Govorim talijanski jezik za koji sam položila internacionalni ispit 2015. godine, razinu B2. Također sam položila Cambridge Proficiency exam (C2) za engleski jezik u lipnju 2020. godine