

## Por qué definir y clasificar las miocardiopatías

Celina Morales<sup>1</sup> y Mirian Matoso<sup>2</sup>

### RESUMEN

Los progresos en el conocimiento de las patologías cardiovasculares obligaron a los grupos de trabajo a modificar conceptos referidos a la definición, etiología y fisiopatogenia de las miocardiopatías (MCP). En 2008, el "Grupo de Trabajo de Enfermedades Miocárdicas y Pericárdicas" de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) propuso definir a las "miocardiopatías" como "un trastorno miocárdico en el cual el músculo cardíaco está morfológica y funcionalmente alterado en ausencia de enfermedad arterial coronaria, hipertensión, enfermedad valvular o enfermedades congénitas cardíacas". Siguiendo los criterios de la ESC, las MCP se agrupan en fenotipos específicos funcionales y morfológicos; luego, cada fenotipo se subclasifica en familiar/genética y no familiar/no genéticas. En referencia a las clasificaciones mencionadas, los tipos de MCP reconocidas de acuerdo con el fenotipo morfológico y funcional son cinco (hipertrofica, dilatada, arritmogénica, restrictiva y no clasificadas), y asimismo teniendo en cuenta si el corazón es o no el blanco de otra enfermedad. Cada una de estas entidades tienen una expresión macro y microscópica en general bien definida. Las mismas son descritas en este trabajo, y el patólogo puede valerse de ellas, no solo en el diagnóstico de los corazones de autopsia, sino también en los corazones explantados (postransplante) y en las biopsias endomiocárdicas.

**Palabras clave:** miocardiopatías, miocardiopatía dilatada, hipertrofica, arritmogénica y restrictiva.

### ABSTRACT

The progress made in understanding cardiovascular diseases forced working groups to alter concepts related to the definition, etiology and pathogenesis of cardiomyopathies (MCP). In 2008, the "Working Group Myocardial and Pericardial Disease" of the European Society of Cardiology (ESC) proposed to define "cardiomyopathy" as "a myocardial disorder in which the heart muscle is morphologically and functionally altered in the absence of coronary artery disease, hypertension, valvular disease or congenital heart disease". Following the criteria of the ESC, the MCP are grouped into specific functional and morphological phenotypes, then each phenotype is subclassified into familial/genetic and non-familial/non-genetic. In reference to these rankings, MCP types that are recognized in accordance with the morphological and functional phenotype are five (hypertrophic, dilated, arrhythmogenic, restrictive and unclassified), and also take into account whether or not the heart is the target of another disease. Every one of these entities has a macro and microscopic expression that is generally well defined. These are described in this paper, so that the pathologist can make use of them, not only in the diagnosis of autopsy hearts, but also in the hearts explanted (post transplant) and the endomyocardial biopsy.

**Key words:** Cardiomyopathies. Dilated cardiomyopathy, hypertrophic, restrictive and arrhythmogenic.

<sup>1</sup> Profesora Titular del Departamento de Patología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires  
Subdirectora del Instituto de Fisiopatología Cardiovascular (INFICA)

<sup>2</sup> Médica Patóloga Legista. Morgue Judicial de la Nación. Bs As

Correspondencia: Prof. Dra. Celina Morales. Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. JE Uriburu 950. Piso 2 Sector B, CABA 1114 Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: celinamorales2004@yahoo.com.ar

Este artículo debe citarse como: Morales C y Matoso M. Por qué definir y clasificar las miocardiopatías. Patología Rev Latinoam 2013;51(2):115-122.

[www.revistapatologia.com](http://www.revistapatologia.com)

**S**e sabe que una definición correcta y una clasificación adecuada de las diferentes patologías permiten un mejor entendimiento entre pares. Al mismo tiempo, facilitan una discusión sistematizada y jerarquizada entre grupos que trabajan sobre los mismos temas.

El desarrollo científico y tecnológico ha promovido la estandarización de la nomenclatura de las enfermedades, agrupándolas según compartan similares apariencias morfológicas, funcionales o anomalías bioquímicas o genéticas particulares.

Desde la primera clasificación oficial de las miocardiopatías (MCP) de la Organización Mundial de la Salud

(OMS), en 1980,<sup>1,2</sup> los progresos en el conocimiento de las patologías cardiovasculares obligaron a los grupos de trabajo a modificar conceptos referidos a la etiología y a la fisiopatogenia. El mayor avance en el campo de las MCP surgió de la rápida evolución de la biología molecular en cardiología. El uso de la hibridación *in situ* y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permitieron demostrar que los adenovirus y los enterovirus son cardiotrópicos.<sup>3</sup> Al mismo tiempo, se pudo establecer un mejor entendimiento de las patologías cardíacas de etiología genética, familiar, o ambas. Hoy se sabe que un tercio de las miocardiopatías dilatadas (MCD) son heredofamiliares y vinculadas con alteraciones del código genético de proteínas, como la distrofina.<sup>4</sup> Por otro lado, en la miocardiopatía restrictiva primaria se ha identificado una mutación genética en la troponina I<sup>2</sup> y en la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho los trastornos se encuentran a nivel de los genes que codifican los desmosomas.<sup>5</sup>

Otro cambio importante en la clasificación fue la inclusión de las enfermedades del miocardio asociadas con la disfunción cardíaca. En este caso, la disfunción miocárdica puede ser puramente eléctrica, vinculada a un daño estructural (miocarditis o miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho) o no estructural (enfermedades de los canales iónicos).<sup>6</sup> Con excepción de la enfermedad de Lev-Lenègre, los síndromes del QT corto y largo, el de Brugada y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminoadrenérgica están asociadas con un corazón estructuralmente normal. El sustrato se encuentra a nivel de mutaciones moleculares y las alteraciones se ven sólo en el ECG.<sup>2</sup>

Teniendo presente lo antes mencionado, en 2006, la *American Heart Association* (AHA) avanzó en una nueva definición y clasificación, considerando a las “miocardiopatías como un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio asociadas con disfunción mecánica y/o eléctrica, que habitualmente (pero no de manera invariable) muestran una dilatación o hipertrofia ventricular inapropiada y que son debidas a variadas causas, frecuentemente genéticas. Otras cardiopatías están confinadas al corazón o son parte de enfermedades sistémicas generalizadas, a menudo llevando a la muerte o a la falla cardíaca progresiva”.<sup>7</sup>

En 2007 y 2008,<sup>8</sup> el “Grupo de Trabajo de Enfermedades Miocárdicas y Pericárdicas” (*Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases*) de la *European Society of Cardiology* (ESC) propuso definir a las MCP

como “un trastorno miocárdico en el cual el músculo cardíaco está morfológica y funcionalmente alterado en ausencia de enfermedad arterial coronaria, hipertensión, enfermedad valvular o enfermedades congénitas cardíacas”. Mientras, se refuerzan los criterios de clasificación de la AHA en dividir a las MCP en familiares/genéticas y no familiares/no genéticas. Al mismo tiempo, el concepto de disfunción eléctrica pura fue eliminado y, de esta manera, las enfermedades del sistema de conducción y de los canales iónicos entraron en la clasificación de las miocardiopatías.

Un tema en el que la ESC no coincidió con lo propuesto por la AHA fue en eliminar las llamadas MCP no clasificadas, entre las que se encuentran la MCP no compactada y el síndrome de Takatsubo.<sup>2</sup>

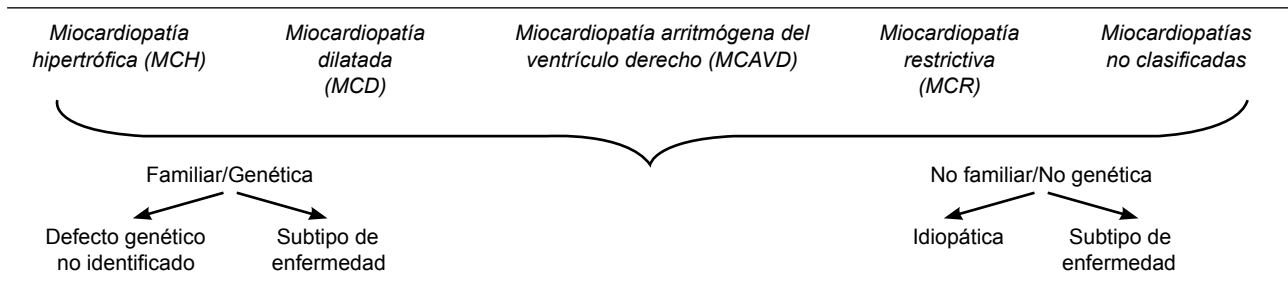
Siguiendo los criterios de la ESC, las MCP se agrupan en fenotipos específicos funcionales y morfológicos; luego, cada fenotipo se subclasifica en familiar y no familiar (cuadro 1).<sup>8</sup> Dentro del grupo familiar se consideran las MCP que ocurren en más de un miembro de la familia. Muchas MCP familiares son alteraciones monogénicas, es decir, un defecto genético que es suficiente en sí mismo para causar la cardiopatía. Una cardiopatía monogénica puede ser esporádica cuando la causa de la mutación es *de novo*. En estos casos, a los pacientes se los considerará dentro de las MCP familiares, pudiendo posteriormente transmitir la patología a su descendencia.

Las MCP no familiares se definen clínicamente por la ausencia de antecedentes de enfermedad en otros miembros de la familia. A su vez, se subdividen en idiopáticas (de causa no identificable) y adquiridas, en las cuales la disfunción ventricular es la complicación de otra patología.

En el subtipo de miocardiopatías se incluirían aquellas cardiopatías sin hallazgos particulares o que no están asociadas específicamente con determinadas enfermedades, pero en las que el miocardio puede verse afectado (cuadro 2). El objetivo de incluir este ítem en la clasificación fue el de incorporar un amplio espectro de enfermedades que pueden causar MCP y que son parte de la práctica clínica.

En referencia a las clasificaciones mencionadas, los tipos de MCP reconocidas de acuerdo con el fenotipo morfológico y funcional son cinco (hipertrofica, dilatada, arritmógena, restrictiva y no clasificadas), pero también pueden clasificarse en familiares y no familiares, y asimismo teniendo en cuenta si el corazón es o no el blanco de otra enfermedad.<sup>9</sup>

**Cuadro 1.** Clasificación de las miocardiopatías



**Cuadro 2.** Diferentes causas de las miocardiopatías

<i>Miocardopatía hipertrófica (MCH)</i>	<i>Miocardopatía dilatada (MCD)</i>	<i>Miocardopatía arritmógena del ventrículo derecho (MCAVD)</i>	<i>Miocardopatía restrictiva (MCR)</i>	<i>Miocardopatías no clasificadas</i>
<p><b>Familiares, genéticas desconocidas</b>  <b>Mutación de proteínas sarcoméricas</b>                      Cadena pesada de la β-miosina                      Miosina cardíaca unida a la proteína C                      Troponina I cardíaca                      Troponina T                      α-tropomiosina                      Cadena liviana de miosina esencial                      Cadena liviana de miosina reguladora                      Actina cardíaca                      Cadena pesada de α-miosina                      Titina                      Troponina C                      Enfermedad por acumulación de glucógeno (p. ej., Pompe, Forbes, Danon)                      Enfermedad por acumulación lisosómica (p. ej., Anderson-Fabry, Hurler)                      Alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos                      Deficiencia de carnitina                      Citopatías mitocondriales</p> <p><b>Otras</b>                      Promotores de fosfolambán                      Amiloidosis familiar</p> <p><b>No familiares</b>                      Obesidad                      Niños de madres diabéticas                      Atletas</p>	<p><b>Familiares, genéticas desconocidas</b>  <b>Mutación de proteínas sarcoméricas</b>                      Proteína de la banda Z                      Proteína muscular LIM</p> <p><b>Genes del citoesqueleto</b>                      Distrofina                      Desmina                      Metavinculina                      Complejo sarcoglicano                      Epicardina</p> <p><b>Membrana nuclear</b>                      Lámina A/C                      Emerina                      MC levemente dilatada                      Mutación de las proteínas de los discos intercalares                      Citopatía mitocondrial</p> <p><b>No familiares</b>                      Miocarditis (infecciosa/tóxica/inmune)                      Enfermedad de Kawasaki                      Eosinofílica (síndrome de Churg-Strauss)                      Persistencia viral                      Drogas                      Gestación                      Patologías endocrinas</p> <p><b>Nutricionales:</b> tiamina, carnitina, selenio, hipofosfatemia, hipocalcemia                      Alcohol                      Miocardopatía por taquicardia</p>	<p><b>Familiares, genéticas desconocidas</b>  <b>Mutación de las proteínas de los discos intercalares</b>                      Placoglobina                      Desmoplaquina                      Placofilina 2                      Desmogleína 2                      Desmocolina 2                      Receptor cardíaco de rianodina (R y R2)                      Factor transformador de crecimiento β3 (TGF-β3)</p> <p><b>No familiares</b>                      ¿Inflamación?</p>	<p><b>Familiares, genéticas desconocidas</b>  <b>Mutación de proteínas sarcoméricas</b>                      Troponina I (MCR β/2 MCH)                      Cadena liviana de miosina esencial                      Amiloidosis familiar                      Transtirretina (MCR β neuropatía)                      Apolipoproteína (MCR β nefropatía)                      Desminopatía                      Seudoxantoma elástico                      Hemocromatosis                      Enfermedad de Anderson-Fabry                      Enfermedad por acumulación de glucógeno</p> <p><b>No familiares</b>                      Amiloidosis (AL/prealbúmina)                      Esclerodermia                      Fibrosis endomiocárdica                      Síndrome hipereosinofílico idiopático                      Causas cromosómicas                      Drogas (serotonina, metisergida, ergotamina, agentes mercuriales, bisulfán)                      Enfermedad cardíaca carcinoide                      Metástasis de carcinoma                      Radiaciones                      Drogas (antraciclinas)</p>	<p>No compactación del ventrículo izquierdo                      Síndrome de Barth                      Lámina A/C                      ∞-distrobrevina</p> <p><b>No familiares</b>                      Miocardopatía Takatsubo</p>

El rápido avance de la proteómica en la medicina cardiovascular nos permite identificar, categorizar y clasificar las proteínas con respecto a su función y a las interacciones que establecen entre ellas. De este modo, se podrán caracterizar las redes funcionales que establecen las proteínas y su dinámica durante los procesos fisiológicos y patológicos.

Por lo tanto, el objetivo de una clasificación es que sea dinámica, que pueda ser útil a todas las disciplinas interesadas y que sea universalmente aceptada.

### **Miocardiopatía dilatada idiopática**

La miocardiopatía dilatada idiopática (MCDI) es una enfermedad del músculo cardíaco que se caracteriza por la presencia de dilatación de uno o ambos ventrículos, disfunción sistólica, síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva y muerte por falla miocárdica o arritmias.<sup>10</sup>

Desde el punto de vista de la morfología, esta remodelación cardíaca se caracteriza por un aumento de la relación entre el radio de la cavidad ventricular izquierda y el espesor de la pared.<sup>11</sup>

En los pacientes con MCDI predomina la fibrosis de tipo reactiva (intersticial y perivascular). Mientras que en estadios avanzados, la fibrosis reparativa o de reemplazo sustituye la pérdida de los miocitos.<sup>12,13</sup>

Otro hallazgo histopatológico que también afecta a la MCDI es la fibrosis del endocardio, definida como un engrosamiento difuso del endocardio a expensas de fibras colágenas y elásticas; y asociada con mal pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca.<sup>14</sup>

En cuanto a los miocitos cardíacos en la MCDI, los hallazgos microscópicos no son específicos, pero orientan el diagnóstico. Es habitual encontrar un rango en la variación del tamaño de los cardiomiocitos. En un mismo campo microscópico se pueden observar tanto miocitos atróficos como hipertróficos, con núcleos de tamaño variable y bazarria en su forma, mientras que a nivel ultraestructural Schaper y sus colaboradores<sup>15</sup> describieron la presencia de numerosas mitocondrias de tamaño pequeño, proliferación de los túbulos T y acumulación de lípidos y glucógeno. Con la utilización de técnicas de inmunomarcación también se observaron alteraciones en las proteínas del citoesqueleto, como desmina, tubulina, vinculina y titina, entre otras.<sup>16</sup>

Las arterias coronarias son normales cuando se evalúan macroscópicamente. Es posible encontrar lesiones atero-

matosas no obstructivas en esta cardiopatía, pero en estos casos es probable que la enfermedad aterosclerótica no sea la causante de la disfunción ventricular izquierda.<sup>17</sup>

Histopatológicamente, en la MCDI no es frecuente encontrar células inflamatorias en el intersticio ni necrosis del miocardio. Por otra parte, a nivel valvular, la insuficiencia mitral puede ser el resultado de la disfunción del músculo papilar secundaria a la dilatación ventricular y a los cambios en la forma de la pared ventricular, a diferencia de la regurgitación tricuspídea que puede deberse a una dilatación anular.<sup>18</sup>

Los trombos murales son frecuentes en el ventrículo izquierdo (VI), pero también pueden hallarse en fragmentos de miocardio en las muestras para BEM del ventrículo derecho (VD). En estos casos pueden verse adheridos al miocardio subendocárdico con daño del endocardio (no patognomónico) y son de utilidad diagnóstica en los corazones con dilatación acentuada que compromete a ambos ventrículos.

### **Miocardiopatía hipertrófica**

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se define como “una enfermedad miocárdica primaria hereditaria con un patrón autosómico dominante”.<sup>19</sup>

En adultos jóvenes tiene una prevalencia de 1 en 500, y una mayor incidencia de muertes prematuras, de entre 2 y 3%.<sup>20</sup> En su etiología se reconoce el defecto de por lo menos uno de los 10 genes que codifican las proteínas del aparato miofibrilar, entre las que podemos mencionar: la cadena pesada de la  $\beta$ -miosina ( $\beta$ -MCH) (~35%), la cadena pesada de la  $\alpha$ -miosina (~15%), la troponina T (~15%), la  $\alpha$ -tropomiosina (< 5%), la troponina I, la cadena liviana esencial de la miosina y la cadena liviana reguladora de la miosina (< 1%), la  $\alpha$ -actina cardíaca y la titina.<sup>21</sup>

*Patología de la MCH:* la forma anatómica clásica descrita por Teare<sup>22</sup> se refería al engrosamiento del *septum* anterior-basal a modo de protuberancia hacia la válvula aórtica, causando un estrechamiento del tracto de salida del VI. Sin embargo, hoy se sabe que esta miocardiopatía puede presentar tanto una forma simétrica como asimétrica.<sup>23</sup> La forma simétrica se puede observar en 42% de los casos y se caracteriza por una hipertrofia concéntrica del VI, con disminución del diámetro de la cavidad. El patrón concéntrico se encuentra con mayor frecuencia en pacientes adultos, mientras que en sujetos jóvenes predominan las formas asimétricas.<sup>24</sup>

La forma asimétrica de la hipertrofia puede confirmarse comparando el espesor del *septum* con el de la pared libre del VI y se caracteriza por una relación espesor septal/pared libre igual o mayor de 1,3.<sup>23</sup>

En ambas formas de hipertrofia se pueden observar zonas blanquecinas o grisáceas, que corresponden a cicatrices, y que se disponen tanto en el *septum* como en la pared libre del VI. Estas cicatrices corresponden a zonas de fibrosis de reemplazo y no suelen ocurrir en el territorio de las arterias epicárdicas. La presencia de estas áreas fibróticas, si bien no son específicas de esta miocardiopatía, cuando están localizadas dentro del *septum*, sugieren una MCH.<sup>23</sup>

Por otra parte, también podemos observar fibrosis endocárdica inmediatamente subyacente a la válvula aórtica, que provoca una lesión de impacto en la zona subaórtica mitral. La válvula mitral también se debe evaluar.<sup>25</sup> Maron y sus colegas realizaron 94 autopsias en pacientes con MCH y llegaron a la conclusión de que la válvula mitral, en sí misma, es estructuralmente anormal.<sup>26</sup>

**Fenotipo microscópico:** los hallazgos histopatológicos son la piedra angular para el diagnóstico en la MCH y los caracteres distintivos a nivel microscópico son: a) la desorganización (*disarray*) de los miocitos, en donde se manifiesta una desorganización arquitectural del miocardio. En este caso, los miocitos hipertróficos se disponen de modo perpendicular u oblicuo alrededor de un centro de colágeno intersticial,<sup>27</sup> b) la hipertrofia de los miocitos, que es máxima en la región subendocárdica. En la MCH, los miocitos hipertróficos presentan núcleos pleomórficos e hiper cromáticos y, al mismo tiempo, también hay desorganización arquitectural de las miofibrillas que se pueden hacer más evidentes con la técnica de hematoxilina fosfotúngstica, y c) la fibrosis es otro de los hallazgos para tener presente en la MCH, la cual puede ser pericelular, en parches o dispuesta de manera difusa, y a menudo es más grave en el *septum* que en la pared libre del VI.<sup>23</sup>

En la MCH, las arterias y los capilares intramiocárdicos también pueden presentar distintos cambios histopatológicos y pueden ser la causa de la reducción de la reserva coronaria. En estos casos, las alteraciones más frecuentes son la fibrosis perivascular y la hiperplasia de la capa íntima y de la muscular.

### **Miocardiopatías restrictivas**

Las miocardiopatías restrictivas (MCR) siempre han sido difíciles de definir porque la fisiología ventricular res-

trictiva se puede deber a un amplio rango de patologías diferentes. Las causas pueden ser agrupadas en: a) idiopática, b) familiar y c) secundaria a trastornos sistémicos (amiloidosis, sarcoidosis), tumor carcinoide cardíaco, esclerodermia y toxicidad por antraciclina.<sup>28</sup>

La MCR idiopática se caracteriza por un incremento leve a moderado en el peso del corazón, con aumento del tamaño de ambas aurículas y, en ocasiones, presencia de trombos en las orejuelas auriculares. Las cavidades ventriculares y el espesor de las paredes suelen tener características normales, mientras que la función sistólica global puede ser normal o reducida. Desde el punto de vista microscópico, se observa fibrosis endocárdica a modo de parches con extensión al miocardio.<sup>29</sup>

La MCR también puede ser secundaria a trastornos sistémicos como, por ejemplo, la amiloidosis cardíaca, que es una de las causas más frecuentes de cardiopatía restrictiva.<sup>30</sup>

La amiloidosis cardíaca generalmente se presenta durante la amiloidosis primaria (amiloidosis tipo AL), es más común en los hombres que en las mujeres y es una enfermedad poco frecuente en personas menores de 40 años. En esta miocardiopatía infiltrativa se observa un aumento en el espesor de la pared del VI, una cavidad ventricular izquierda normal o reducida y finalmente falla cardíaca con predominio derecho.<sup>30</sup> En el examen histopatológico, los depósitos de amiloide son de localización intersticial, no sólo en las cuatro cámaras, sino que también pueden verse en el pericardio, las válvulas cardíacas y las arterias coronarias.<sup>31</sup> El reconocimiento se hace mediante la tinción con rojo Congo y el tejido debe examinarse bajo luz polarizada para observar el dicroísmo verde, característico del amiloide. En caso de que se necesite definir el tipo de amiloide, también se puede utilizar el método inmunohistoquímico, con anticuerpos específicos.

### **Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho**

La miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (MCAVD) es una enfermedad del músculo cardíaco determinada genéticamente, que se caracteriza por un reemplazo fibroadiposo progresivo del miocardio ventricular.<sup>32</sup>

Esta miocardiopatía es una enfermedad familiar en al menos 50% de los casos y se transmite fundamentalmente en forma autosómica dominante con una penetrancia variable.<sup>33</sup> El descubrimiento de las mutaciones genéticas

como causa primordial de esta cardiopatía permitió identificar a los genes que codifican proteínas de las uniones intercelulares (desmosomas), como la desmoplaquina y la placoglobina, entre otras, las cuales son importantes además para la conexión con la actina sarcomérica y los filamentos intermedios de los miocitos cardíacos.<sup>34</sup>

El compromiso de estos genes y de otros que codifican proteínas desmosómicas en la MCAVD sugieren que estos defectos moleculares primarios serían la causa de la alteración en la adhesión celular.<sup>35</sup> De esta manera, la patogénesis está relacionada con el reemplazo progresivo del miocardio ventricular derecho por tejido fibroadiposo, que comienza desde el epicardio o desde el mesomiocardio para terminar siendo transmural. Esta progresión lleva a un adelgazamiento y a un aneurisma del ventrículo y se localiza preferentemente en la zona inferior, apical e infundibular de la pared del VD, en el llamado “triángulo de la displasia”, e interfiere en la conducción del impulso eléctrico.<sup>33</sup>

Pero el espectro de las expresiones fenotípicas de esta entidad se ha ampliado para dar paso a manifestaciones difusas en el VD y alteración biventricular en la fase dilatada, en muchos casos indistinguible de la MCD.<sup>36</sup>

Hoy no se descarta el compromiso del VI, dado que en general se presenta en más de la mitad de los casos de MCAVD y su localización es de manera preferente en el subepicardio de la pared posterolateral del VI.<sup>33</sup>

Con respecto al examen histopatológico, hoy en día se considera que la BEM es un procedimiento que está bien establecido para efectuar el diagnóstico de las enfermedades del músculo cardíaco y es particularmente útil en la MCAVD.

La atrofia miocárdica que se observa como “islas de miocitos sobrevivientes” en el miocardio remanente puede considerarse como el parámetro morfológico más importante en el diagnóstico *in vivo*,<sup>33</sup> mientras que la identificación del reemplazo fibroadiposo intercalado entre los miocitos atroficos a nivel del subendocardio se encuentra en el listado de los criterios mayores,<sup>35</sup> tanto en el estudio de los corazones explantados, como en las muestras de las BEM.<sup>35</sup> Aunque la presencia de tejido adiposo se considera el hallazgo histopatológico más sugestivo, su presencia en forma aislada en el VD es el parámetro diagnóstico menos preciso, incluso si se observa en la región apical y anterolateral, pues puede estar presente aun en corazones normales y depender de la edad y del peso del paciente.<sup>37</sup>

Hasta aquí podemos decir que la presencia del tejido fibroso y adiposo en reemplazo del miocardio, sumada a los cambios atroficos de los miocitos, son los hallazgos histopatológicos necesarios para hacer un diagnóstico claro de MCAVD.<sup>32</sup>

Estos cambios también pueden estar asociados con “parches” de infiltrado inflamatorio, pero aún no se conoce si estas células inflamatorias son una reacción a la muerte de los cardiomiocitos (por necrosis o apoptosis)<sup>38</sup> o la consecuencia de mecanismos inmunitarios o infecciosos.<sup>39</sup> Otros hallazgos adicionales son las anomalías nucleares y citoplasmáticas de miocitos hipertróficos y la presencia de pequeñas células vacías con núcleos periféricos, las que se consideran una etapa temprana de la adipogénesis.

La sensibilidad de la BEM en el diagnóstico de la MCAVD es baja si las muestras se toman desde el *septum*, una región que habitualmente no está comprometida por esta enfermedad, mientras que los sitios más afectados son la pared inferior, anteroapical, y el tracto de salida del VD.<sup>40</sup> En la mitad de los casos, sólo una o dos muestras de la BEM en general son diagnósticas y la región anteroapical es la más informativa y compromete casi al 90% de los casos.<sup>40</sup>

Estos hallazgos enfatizan la necesidad de realizar múltiples tomas durante la BEM y la interpretación final requerirá el conocimiento preciso de la localización de cada fragmento y la aplicación de las observaciones histopatológicas antes detalladas.<sup>41</sup>

Finalmente, el papel de la BEM, sus indicaciones y los diagnósticos genéticos, son motivos de permanente revisión en la clasificación de las miocardiopatías.

#### Abreviaturas

<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>BEM</b>	Biopsia endomiocárdica
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>MCP</b>	Miocardiopatía
<b>MCD</b>	Miocardiopatía dilatada
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>MCDI</b>	Miocardiopatía dilatada idiopática
<b>MCH</b>	Miocardiopatía hipertrófica
<b>MCR</b>	Miocardiopatías restrictivas
<b>MCAVD</b>	Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho

## REFERENCIAS

1. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J* 1980;44:672-3.
2. Thiene G, Corrado D, Basso C. Revisiting definition and classification of cardiomyopathies in the era of molecular medicine. *Eur Heart J* 2008;29:144-6.
3. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res* 2003;60:11-25.
4. Bowles NE, Bowles KR, Towbin JA. The 'final common pathway' hypothesis and inherited cardiovascular disease. The role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2000;25:168-75.
5. Marcus FI, Nava A, Thiene G, editors. *Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia*. Milan, Italy: Springer Verlag; 2007. p. 29-44.
6. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur Heart J* 2004;25:1772-5.
7. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. 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;113:1807-16.
8. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-6.
9. Basso C, Thiene G. Modern Classification of Cardiomyopathies. Companion meeting / 25th Anniversary of the Cardiovascular Pathology: An update on Endomyocardial Biopsy March 21, 2010.
10. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyrfas I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization: "International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and Classification of Cardiomyopathies". *Circulation* 1996;93:841-2.
11. Deschamps AM, Spinale FG. Matrix modulation and heart failure: new concepts question old beliefs. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:211-6.
12. Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994;331(23):1564-75.
13. Leeuw N, Ruiters D, Balk Aggie HMM, Jorge N, Melchers W JG, Galama J. Histopathologic finding in explanted heart tissue from patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Transp Int* 2001;14:299-306.
14. Yamada T, Fukunami M, Ohmori M. New approach to the estimation of the extent of myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy: Use of signal-averaged electrocardiography. *Am Heart J* 1993;16(3):626-31.
15. Schaper J, Froede R, Hein S, Back A, Hashizume H, Speiser B, Friedl A, Bleese N. Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of cytoskeleton in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991;83:504-14.
16. Itoh-Satoh M, Hayashi T, Nishi H, Koga Y, Arimura T, Koyanagi T, et al. Titin mutations as the molecular basis for dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;291:385-93.
17. Repetto A, Dal Bello B, Pasotti M, Agozzino M, Viganò M. Coronary atherosclerosis in end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy: an innocent bystander? *Eur Heart J* 2005;26:1519-27.
18. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987;60(16):1340-55.
19. Maron BJ, Gardin J, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. *Circulation* 1995;92:785-9.
20. Fatkin D, Graham RM. Mechanisms of inherited cardiomyopathies. *Physiol Rev* 2002;82:945-80.
21. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001;104:557-67.
22. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-18.
23. Hughes SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology* 2004;44:412-27.
24. Litovsky SH, Rose AG. Clinicopathologic heterogeneity in hypertrophic cardiomyopathy with regard to age, asymmetric septal hypertrophy, and concentric hypertrophy beyond the pediatric age group. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:434-41.
25. Klues HG, Maron BJ, Dollar AL, Roberts WC. Diversity of structural mitral valve alterations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1651-60.
26. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:545-57.
27. Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy pathology and pathogenesis. *Histopathology* 1995;26:493-500.
28. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-6.
29. Kushwaha S, Fallon J, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336(4):267-76.
30. Wald DS, Gray HH. Restrictive cardiomyopathy in systemic amyloidosis. *QJM* 2003;96(5):380-2.
31. Koyama J, Falk RH. Prognostic significance of strain Doppler imaging in light-chain amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2010;3:333-42.
32. Hesse A, Altland K, Linke RP, et al. Cardiac amyloidosis: a review and report of a new transthyretin (prealbumin) variant. *Br Heart J* 1993;70:111-5.
33. Angelini A, Basso C, Nava A, Thiene G. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J* 1996;132:203-6.
34. Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An update. *Cardiovasc Pathol* 2001;10:109-11.
35. Rampazzo A. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002;71:1200-6.

35. Basso C, Czarnowska E, Della Barbera M, Bauce B, Boffagna G, Wlodarska EK, et al. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J* 2006;27:1847-54.
36. Burke AP, Farb A, Tashko G, Virmani R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases? *Circulation* 1998;97:1571-80.
37. 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;14:37-41.
38. Valente M, Calabrese F, Thiene G. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1998;152:479-84.
39. Calabrese F, Basso C, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol* 2006;15:11-7.
40. 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;29:2760-71.
41. 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. *Circulation* 2010;121:1533-41.