UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI
E SANITA' PUBBLICA

DIRETTORE: CHIAR.MO PROF. FEDERICO REA

TESI DI LAUREA

ANALISI DI CARATTERIZZAZIONE TISSUTALE NEI PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA: UNO STUDIO DI RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

RELATORE: Chiar.mo Prof. Domenico Corrado

CORRELATORE: Dott. Alberto Cipriani
Dott. Nicolò Martini

LAUREANDO: Riccardo Tonelli
MATRICOLA: 1151771

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

RIASSUNTO 7

ABSTRACT 9

1) INTRODUZIONE 11

1.1) DEFINIZIONE 11

1.2) CENNI STORICI 11

1.3) EPIDEMIOLOGIA 13

1.4) EZIOLOGIA E PATOGENESI 14

1.5) GENETICA 17

1.6) STORIA CLINICA 21

1.7) DIAGNOSI 23

1.7.1) PADUA CRITERIA 23

1.7.2) DIAGNOSI DIFFERENZIALE 35

1.8) STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO 36

1.9) TERAPIA 38

1.10) RMC NELL'ACM 41

2) SCOPO DELLO STUDIO 47

3) MATERIALI E METODI 49

3.1) POPOLAZIONE DELLO STUDIO 49

3.2) RMC 51

3.3) ANALISI STATISTICA 54

4) RISULTATI 55

4.1) CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE 55

4.1.1) CARATTERISTICHE GENERALI ED ESITO CLINICO 55

4.1.2) GENETICA 57

4.1.3) ECG 58

4.2) ANALISI DELLA POPOLAZIONE IN RELAZIONE AL FENOTIPO 59

4.3) STUDIO DI RMC 63

4.4) ANALISI RMC-OUTCOME 67

5) DISCUSSIONE 71

5.1) LIMITI DELLO STUDIO 73

6) CONCLUSIONI 75

BIBLIOGRAFIA 77

LEGENDA

ACM	cardiomiopatia aritmogena
ARCV	cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro
CMD	cardiomiopatia dilatativa
VD	ventricolo destro
VS	ventricolo sinistro
MCI	morte cardiaca improvvisa
FA	fibrillazione atriale
BBS	blocco di branca sinistro
BBD	blocco di branca destro
TV	tachicardia ventricolare
FV	fibrillazione ventricolare
PVC	contrazioni ventricolari premature
RMC	risonanza magnetica cardiaca
VTD	volume telediastolico
FE	frazione di eiezione
RVOT	tratto di efflusso del ventricolo destro
PLAX	asse lungo parasternale
PSAX	asse corto parasternale
LGE	late gadolinium enhancement
WMA	wall motion abnormality

RIASSUNTO

Introduzione. La cardiomiopatia aritmogena (ACM) è una patologia ereditaria del muscolo cardiaco la cui caratteristica patologica distintiva è la sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare. Inizialmente si riteneva fosse una malattia del solo ventricolo destro, poi però sono state identificate altre due varianti fenotipiche, a dominanza sinistra e biventricolare.

Le cicatrici fibro-adipose possono diventare substrato di aritmie maligne, rendendo questa patologia una delle principali cause di morte cardiaca improvvisa (MCI) nei giovani. La progressione della patologia può anche condurre a insufficienza cardiaca (IC).

La diagnosi è multiparametrica e si basa su 6 categorie descritte nei "Padua Criteria" del 2020. Una grande novità rispetto ai precedenti criteri del 2010 è l'utilizzo della risonanza magnetica cardiaca (RMC).

La RMC, per la sua non invasività e accuratezza nella valutazione dei parametri morfo-funzionali e strutturali è divenuta fondamentale per la diagnosi di ACM. Altra novità è l'inserimento di criteri specifici per la diagnosi del fenotipo sinistro e biventricolare.

Scopo dello studio. Lo studio si propone di valutare le caratteristiche in RMC dei pazienti con ACM sinistra e biventricolare.

Altro obbiettivo è la valutazione dell'efficacia della RMC anche in ambito prognostico. Tra i parametri analizzati in RMC ci sono fibrosi totale (TF) e fibrosi di zona grigia (GZF), risultati già predittivi per la cardiopatia ischemica, ma mai indagati nell'ACM.

Materiali e metodi. Sono stati valutati pazienti con diagnosi di ACM sinistra e biventricolare secondo i Padua Criteria con RMC. Sono state analizzate caratteristiche generali, cliniche, elettrocardiografiche, genetiche, istologiche e di RMC. Per calcolare TF e GZF è stato usato il software CVI42.

Gli outcome presi in considerazione sono stati la morte cardiaca, i principali eventi aritmici e la riduzione di performance ventricolare con progressione a IC.

Risultati. La popolazione ha incluso 67 pazienti, 42 (63%) maschi e 25 (37%) femmine. L'età mediana di diagnosi è stata di 36 anni. 10 pazienti (15%) erano affetti da ACM a fenotipo sinistro e 57 (85%) biventricolare.

La progressione a insufficienza cardiaca si è verificata in 3 pazienti (5%), 2 (3%) sono arrivati al trapianto cardiaco e 7 (10%) sono morti per causa cardiaca, tutti eventi avvenuti nel solo fenotipo biventricolare. Altri 14 (21%) hanno manifestato aritmie ventricolari tra cui 6 (9%) aritmie ventricolari maggiori e 2 (3%) MCI.

La TF è risultata significativamente associata alla morte cardiaca ($p=0.005$ in FWHM e 3SD e $p=0.008$ in 2SD), mentre la GZF è risultata significativamente associata con le recidive aritmiche ($p=0.012$ in FWHM e $p=0.043$ in 3SD).

La TF è significativamente correlata ($p=0.001$ in FWHM, $p=0.009$ in 2SD, $p=0.02$ in 3SD e $p=0.03$ in 5SD) anche alla ridotta frazione di eiezione (FE VS<45%) e quest'ultima alla progressione a insufficienza cardiaca ($p=0.02$).

Conclusioni. Nel nostro studio TF e GZF sono risultati dei fattori di rischio rispettivamente di morte cardiaca e di recidiva aritmica nel follow-up.

Tali dati potrebbero essere utili nella stratificazione prognostica nei pazienti con ACM.

ABSTRACT

Background. Arrhythmogenic cardiomyopathy is an inherited heart muscle disorder, whose most distinct pathological feature include a progressive loss of myocardium with fibro-fatty substitution.

It was initially believed as a disease only localized in the left ventricle, but during the last decade two phenotypic variations have been identified: left dominant form and biventricular form.

Fibro-fatty scars can lead to malignant arrhythmias, making this disease one of the leading cause of sudden cardiac death (SDC) in young people. The progression of the disease can also lead to heart failure (HF).

The diagnosis is multiparametric, and is based on six categories encompassed in the "Padua Criteria". A great innovation compared to previous criterias is the use of cardiac magnetic resonance (CMR). Thanks to the CMR's non-invasiveness and accuracy in the evaluation of morfo-functional and structural parameters, this technology has become essential in the diagnosis of ACM.

Another change in the new Padua Criteria is the addition of specific criterias for the diagnosis of left dominant and biventricular forms.

Purpose. This study aims to evaluate the characteristics of CMR in patients suffering from left dominant and biventricular ACM.

Another objective is evaluating the effectiveness of CMR in prognosis of the disease. Among the parameters analyzed through CMR are total fibrosis (TF) and grey zone fibrosis (GZF), already predictive for ischaemic heart disease, but never investigated in ACM.

Materials and methods. This study evaluates patients affected by left dominant and biventricular ACM under Padua Criteria with CMR.

Other characteristics that have been analyzed were general and clinical features, EKGs, genetic and hystological features.

TF and GZF were calculated using the software CVI42.

The outcomes taken in consideration were cardiac death, main arrhytmic events and reduction in ventricular performance with a progression to HF.

Results. Population included 67 patients, 42 (63%) males and 25 (37%) females. Average age of diagnosis was 36 years old. 10 patients (15%) were affected by left dominant ACM and 57 (85%) by biventricular form.

Progression to heart failure happened in 3 patients (3%), 2 (3%) received a heart transplant and 7 (10%) died of cardiac causes, all events happened only in the biventricular form. Another 14 (21%) manifested ventricular arrhythmia (VA), 6 of which (9%) being major VA and 2 (3%) SCD.

TF is significantly correlated with cardiac death ($p=0.005$ in FWHM and 3SD and $p=0.008$ in 2SD) and GZF with arrhythmic relapses ($p=0.012$ in FWHM and $p=0.043$ in 3SD). TF is significantly correlated ($p=0.001$ in FWHM, $p=0.009$ in 2SD, $p=0.02$ in 3SD e $p=0.03$ in 5SD) to a reduced ejection fraction (<45%), the latter being significantly correlated to the progression to HF ($p=0.02$).

Conclusions. TF and GZF were risk factors of cardiac death and arrhythmic relapses during follow-up. These findings are useful to improve prognostic stratification of patients with ACM.

1) INTRODUZIONE

1.1) DEFINIZIONE

La cardiomiopatia aritmogena (ACM) è definita come una malattia del muscolo cardiaco che colpisce il ventricolo destro, il ventricolo sinistro, o entrambi, la cui caratteristica patologica distintiva è la sostituzione fibro-adiposa del miocardio. Quest'ultima è substrato patologico della compromissione della funzione ventricolare sistolica e predispone ad aritmie ventricolari potenzialmente letali, indipendentemente dalla gravità del fallimento di pompa (1).

1.2) CENNI STORICI

Giovanni Maria Lancisi fu un anatomista di Roma e archiatra pontificio, noto per i suoi studi sulle morte improvvise. Di grande fama il suo libro postumo del 1728 "De motu cordis et aneurysmatibus" (2).

Al suo interno, riprendendo le parole di Ippocrate, il quale affermava che alcune malattie erano trasmesse di padre in figlio (3), prese in considerazione l'ipotesi che anche le patologie cardiache potessero essere soggette a meccanismi di ereditarietà. Lancisi, noto anche per i suoi studi sugli aneurismi ad origine ereditaria, descrisse una famiglia con una malattia che ricorreva per quattro generazioni manifestandosi con palpitazioni, insufficienza cardiaca, aneurisma del ventricolo destro (VD) all'autopsia e morte improvvisa. L'albero genealogico da lui descritto rappresenta perfettamente un'ereditarietà autosomico dominante.

Descrivendo gli aneurismi egli parla di anomalie di pulsazione del lato destro del cuore anche in persone apparentemente sane ma in grado di percepire disturbi in seguito a sforzi fisici.

Si tratta sicuramente di una descrizione di ACM, probabilmente la prima della storia, ed è interessante come in maniera visionaria egli non escluda la possibilità di ritrovare nelle cavità sinistre le osservazioni fatte sul cuore destro (4).

Un secolo dopo, nel 1819, René Laennec nel suo libro "De l'auscultation mediate" descrive un cuore sottile e infiltrato da grasso localizzato in quello che oggi è il noto triangolo di displasia (5).

Nel 1905 anche William Osler descrive un cuore sottile, definito pergamenaceo, in un uomo morto improvvisamente durante lo svolgimento di attività fisica (6).

È a partire dagli anni ’60 che, grazie al contributo dell’Università di Padova, vengono fatti i primi veri passi avanti nello studio della malattia.
Dalla volta e col. parlano di ‘auricolizzazione della curva pressoria del ventricolo destro’, correlando l’insufficienza cardiaca di questi pazienti ad una sostituzione fibro-adiposa (7).
Nel 1982 viene descritto il “Triangolo della displasia”, con le tre classiche porzioni di afflusso, efflusso ed apicale dell’allora forma classica destra, insieme alle prime dettagliate descrizioni elettrocardiografiche, tra cui l’oggi nota onda epsilon (8).
E’ lo stesso anno in cui in Italia viene istituita la visita medico sportiva per l’attività agonistica in forma obbligatoria, che si rivelerà, con il famoso studio pubblicato nel JAMA del 2006, responsabile della riduzione di mortalità del 90% nei soggetti che si sottoponevano alla visita (9).
A fine anni 80’, Thiene e col. riconducono l’ACM alla morte improvvisa di giovani ed agonisti, rivelandosi la causa di un quinto delle morti improvvise nei giovani (10–12).
Sempre in questo decennio si delineano i reperti clinici ed elettrocardiografici, rilevando rispettivamente cardiopalmo e sincopi come sintomi più comuni ed aritmie ventricolari di origine destra con inversioni di onde T, insieme alle già note onde epsilon, come riscontri all’ECG.
Sono Nava e col. i primi ad occuparsi dell’ereditarietà della malattia, identificandola come autosomica dominante e a penetranza incompleta (13).

L’iniziale termine “displasia” viene sostituito dall’OMS nel 1995 con “cardiomiopatia”, in quanto non si trattava di un problema congenito ma ereditario ed acquisito (14).
Viene sostituita anche la denominazione di “cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro” (ARCV), in quanto nel 1997 Corrado e col. osservarono un coinvolgimento del ventricolo sinistro (VS) in più di tre quarti dei pazienti osservati.

Questi riflettevano in parte la progressione di una malattia originata a partire dal VD, ed in altra parte casi di coinvolgimento isolato del VS.
Si acquisì il nome di cardiomiopatia aritmogena, termine più generico che include le tre varianti fenotipiche (15).

1.3) EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza stimata è di circa 1:2000-1:5000, permettendo di classificarla come malattia rara (16).
Poiché la sua manifestazione iniziale può essere la morte cardiaca improvvisa (MCI), gli studi suggeriscono che i soggetti non diagnosticati possano contribuire per un ulteriore 30% (17). A rendere difficile la stima vi sono anche le forme di espressione fenotipica minori o silenti.
La sintomatologia che può condurre all'attenzione medica esordisce generalmente in epoca adolescenziale.
La diagnosi avviene normalmente tra i 20 e i 50 anni, con picco tra i 15 e i 35.
Diagnosi in età tardiva o precoce sono più rare, le seconde spesso dovute alle strategie di screening.
Nonostante si tratti di una malattia rara, un'indagine post-mortem condotta in Veneto ha identificato l'ACM come responsabile del 20% delle morti improvvise in giovani, rendendola una delle principali cause (10).
Altri studi la identificano responsabile del 10-15% delle morti negli atleti (18,19).
La prevalenza nel nordest Italia è sempre stata maggiore, tanto da essere stata chiamata anche "Venetian deasese".
Il fattore è legato alle maggiori strategie di screening. Sono numerosi gli studi che dimostrano la distribuzione della malattia anche nel resto dell'Italia ed Europa (17,20,21).
La maggior parte dei pazienti sono bianchi, anche se sono state individuate coorti ben caratterizzate con individui di origini asiatiche e africane (22).
Gli uomini presentano una maggiore incidenza (rapporto 3:1) e severità della malattia (15).
Il razionale dietro questa distribuzione giustificherebbe il ruolo diretto degli ormoni sessuali sul fenotipo della malattia (23).

Esistono studi che dimostrano come le concentrazioni fisiologiche di 17-β-estradiolo possano inibire l'apoptosi dei cardiomiociti e la sostituzione fibro-adiposa (24,25). Sembra inoltre che il livello di testosterone dei pazienti con ACM sia superiore rispetto ai sani (26).

A questo si aggiunge l'esercizio fisico, importante trigger della malattia, la cui intensità differente con cui questo viene praticato nei due sessi potrebbe essere un altro fattore (27).

1.4) EZIOLOGIA E PATOGENESI

La base patogenetica è rappresentata dalla progressiva sostituzione del miocardio ventricolare con tessuto fibro-adiposo.

Questo è conseguente alla perdita dei cardiomiociti con desmosomi geneticamente difettosi. I desmosomi sono strutture di connessione intercellulare che se alterate comportano una ridotta resistenza meccanica.

La cicatrice è inizialmente sub-epicardica, per via del maggiore stress parietale rispetto al versante sub-endocardico, e in un secondo momento può diventare transmurale. A causa del maggior spessore di parete, l'evoluzione a transmurale nel ventricolo sinistro è più rara.

La progressione della cicatrice porta anche all'assottigliamento della parete e alla formazione di aneurismi.

La sostituzione fibro-adiposa, oltre che a un cedimento di parete e ad un calo delle performance ventricolari, interferisce con la normale conduzione degli impulsi elettrici, generando blocchi unidirezionali e conseguenti circuiti di macro-rientro, substrato di aritmie ventricolari e cause potenziali di MCI.

Alla formazione di questi circuiti contribuisce anche il tessuto infiammatorio conseguente all'apoptosi e necrosi dei cardiomiociti.

Frequentemente si riscontrano linfociti T nell'infiltrato che potrebbero suggerire un ruolo infettivo/immune nella progressione della malattia.

A supporto della tesi si era già notata l'alternanza di fasi attive e quiescenti della malattia (28). Le caratteristiche citologiche dei cardiomiociti comprendono vacuolizzazione, dismorfia nucleare e ipertrofia.

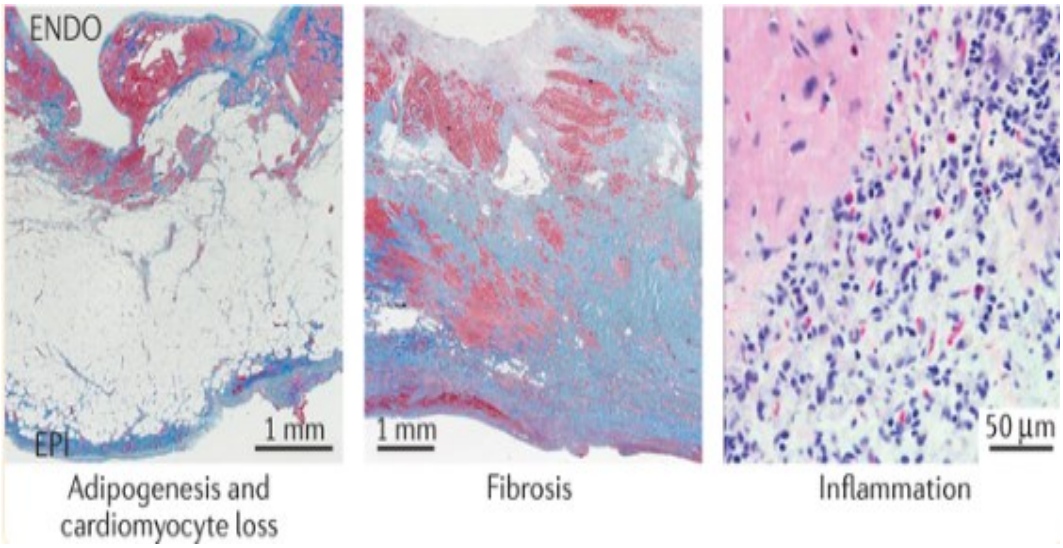


Figura 1 Alterazioni istologiche dell'ACM *Austin & coll., Nat Rev Cardiol. 2019*

La diagnosi istologica non può solo basarsi sulla presenza di grasso intra-miocardico per via della sua fisiologica presenza, correlata a peso ed età, denominata "adipositas cordis".
È frequente il suo riscontro nelle regioni antero-laterali ed apicali del ventricolo destro. In questo caso non si associa mai a sostituzione fibrosa o alterazioni citologiche dei cardiomiociti.

Anche i fattori ambientali influenzano la patogenesi.
L'attività fisica comporta uno stress meccanico che favorisce la sostituzione fibro-adiposa. Tra le altre, le stesse aritmie sono favorite dalla stimolazione adrenergica dell'attività fisica.
Uno dei cardini del trattamento dell'ACM risulta infatti l'astensione dall'attività sportiva.

I desmosomi, oltre ad avere una funzione meccanica, sono anche in grado di modificare la trascrizione genica.
La placoglobina geneticamente alterata è in grado di competere con la β-catenina sullo stesso sito di legame del DNA, favorendo il processo di adipo-fibrogenesi e sfavorendo quello di miogenesi.

Inoltre, lo stesso rimodellamento dei desmosomi, strettamente connesso alle altre giunzioni, potrebbe essere substrato aritmico, così come lo potrebbero essere i canali del sodio legati a queste connessioni (29,30).

La cardiomiopatia aritmogena presenta un coinvolgimento regionale non omogeneo che nella variante classica del VD si colloca nel famoso "triangolo della displasia", rappresentato da (28,31):

1) Tratto di efflusso del VD
2) Apice del VD
3) Tratto di influsso retrotricuspidalico

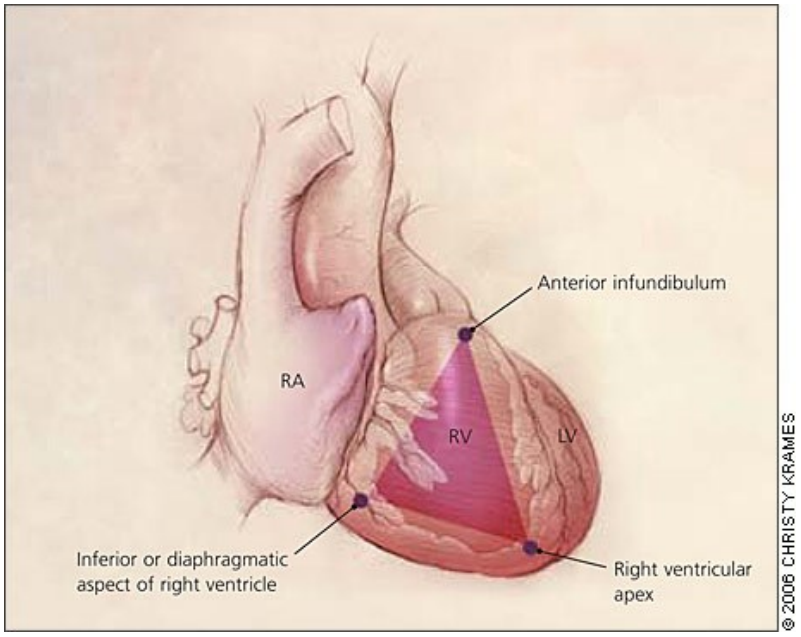


Figura 2 Triangolo della displasia

Oggi questo concetto si è evoluto a "quadriangolo della displasia", includendo anche la parete infero-laterale del VS, comunemente coinvolta in maniera precoce.

1.5) GENETICA

I cardiomiociti presentano connessioni strutturali ed elettriche a livello del disco intercalare, formato da:

1) Desmosomi: legano meccanicamente i cardiomiociti adiacenti tramite l'unione dei filamenti intermedi in una rete citoscheletrica.
   Formano, insieme alle giunzioni aderenti, degli intrecci di adesione in ciò che è stata definita "area composita" (32).
   Intervengo inoltre in meccanismi di trascrizione genica.
   A loro volta sono costituiti da:
   - Proteine armadillo: ne fanno parte le placofilline e la placoglobina, che legano le caderine. La placoglobina è la proteina responsabile del meccanismo di trascrizione genica.
   - Plachine: ne fa parte la desmoplachina, in grado di legare la desmina, proteina non desmosomiale coinvolta nella patologia.
   - Caderine: ne fanno parte le desmogleine e le desmocolline, in grado di legare le proteine armadillo.
2) Giunzioni aderenti: tipiche dei tessuti ad elevato stress meccanico, ancorano citoscheletri ed altre proteine di cellule adiacenti consentendo i cicli di contrazione cellulare.
3) Giunzioni comunicanti: connettono il citoplasma dei cardiomiociti di lavoro consentendo il passaggio di ioni e altre molecole che propagano l'impulso elettrico.

Nel corso degli anni sono stati sequenziati i geni più coinvolti nella malattia e i geni desmosomiali si sono rivelati i più frequentemente mutati.
I geni non desmosomiali coinvolti possono essere componenti di giunzioni aderenti, canali ionici, citoscheletro o anche citochine.

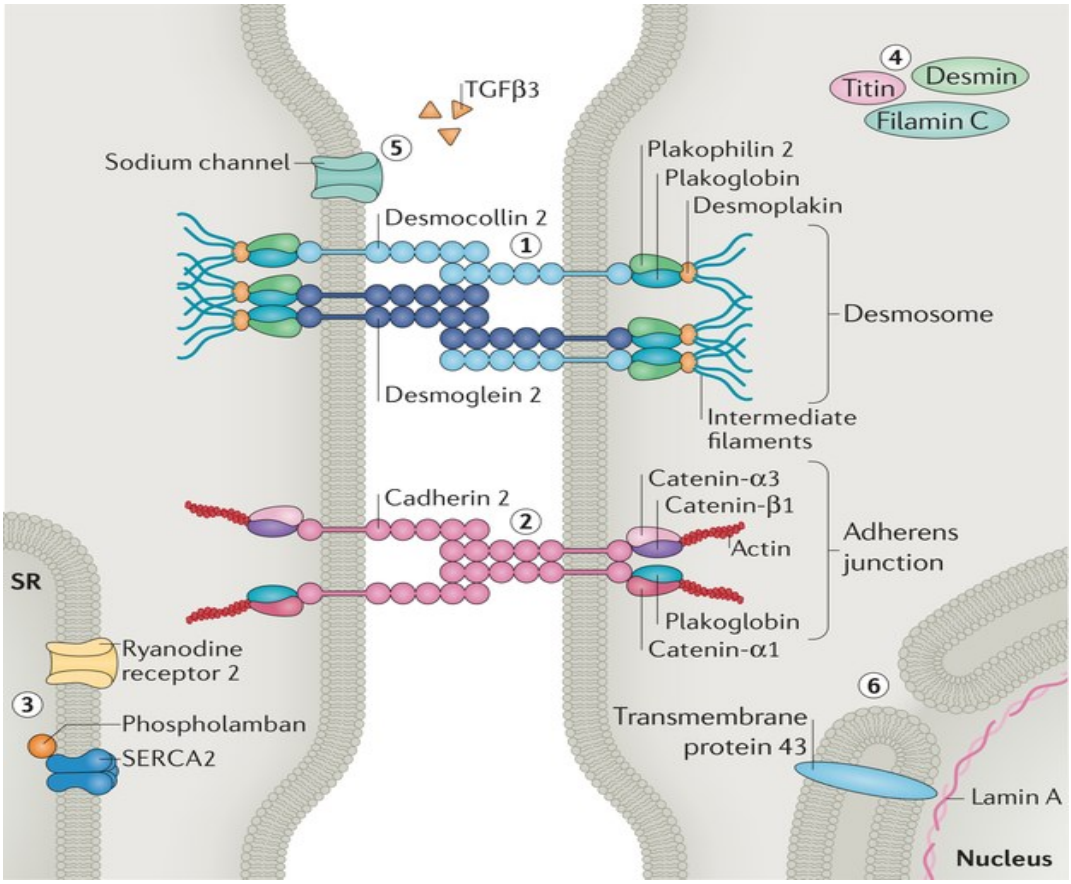


Figura 3 Componenti cellulari implicate nell'ACM *Austin & coll., Nat Rev Cardiol. 2019*

L'identificazione dei geni responsabili avviene fino al 90% dei casi e si possono distribuire in:

1) **Geni desmosomiali: 40-50%**

- Placofillina 2 (PKP2): la mutazione più comune, fino al 19-46% dei casi. Si associa a un esordio precoce ed aritmie maligne (33).
- Desmoplachina (DSP): più comunemente associato al fenotipo sinistro e talvolta associato alla sindrome di Carvajal, una delle due forme autosomico recessiva della malattia (34).
- Desmogleina 2 (DSG2): mutata anche nella cardiomiopatia dilatativa (CMD).
- Desmocollina 2 (DSC2).
- Placoglobina (JUP): molto rara, associata alla malattia di Naxos, altra forma autosomico recessiva (35).

2) **Geni non desmosomiali: 30-40%**

2.1) Giunzioni aderenti:

- Catenina α3 (CTNNA3): proteina citoscheletrica che interagisce con actina e desmosomi.
- Caderina 2 (CDH2): media l'adesione cellulare in presenza di calcio.

2.2) Citoscheletro:

- Laminina A/C (LMNA): proteina della membrana nucleare. Comune nelle forme severe, con molta dilatazione e ad elevato rischio di morte improvvisa (36).
- Desmina (DES): filamento intermedio di tipo III localizzato vicino la linea Z nei sarcomeri. Mantiene parallele le miofibrille muscolari.
  Si associa a malattie del muscolo scheletrico, oltre che a cardiomiopatie restrittive e dilatative (37).
- Filamina C (FLNC): attiva a livello dei dischi Z e del sub-sarcolemma. E' associata a fenotipo sinistro e ad elevato rischio di aritmia (38).
- Proteina transmembrana 43 (TMEM43): proteina coinvolta nella via dell'adipogenesi. La sua mutazione è a penetranza completa ed è coinvolta in una forma peggiore negli uomini (39).
- Titina (TTN): proteina sarcomerica correlata ad un alto rischio di tachicardia sopraventricolare, blocchi, fenotipo biventricolare e insufficienza cardiaca (40).

2.3) Canali ionici:

- Recettore della rianodina 2 (RYR2): regione regolatrice dei canali del calcio, responsabile del suo rilascio dal reticolo sarcoplasmatico (41).
- Subunità α5 del canale del sodio voltaggio-dipendente (SCN5A): la sua mutazione prolunga il QRS (42) e si trova mutata anche nella sindrome di Brugada, nella forma familiare della CMD e nella fibrillazione atriale (FA) (43).

- Fosfolambano (PLN): proteina di membrana regolatrice dell'omeostasi del calcio. Si associa al fenotipo biventricolare e severo, presente anche nella CMD.

2.4) Citochine:

- Fattore di crescita tissutale beta (TGF-β): stimola la produzione di matrice extra-cellulare, sovraespressa nell'ACM (44).

Nei criteri per la diagnosi dell'ACM, la genetica rappresenta una delle 6 categorie diagnostiche già a partire da quelli del 2010, in cui si unirono alla storia familiare già presente nel 1994.
Nella diagnosi del fenotipo sinistro rappresenta un fattore necessario, mentre nelle destre e biventricolari si restringe il campo di genotipizzazione per evitare gli errori diagnostici.
La positività all'analisi genetica per mutazione patogena o probabilmente patogena rappresenta un criterio maggiore mentre l'assenza non esclude la malattia visto che il 10% dei pazienti non si identifica né in forme desmosmiche né in quelle non desmosomiche, probabilmente legate a geni ancora da identificare.
Le mutazioni multiple in eterozigosi all'interno dello stesso gene (compound) e in geni diversi (digenic) si correlano a una prognosi più severa.
L'indagine genetica nei familiari di pazienti con diagnosi genetica di ACM ha un ruolo chiave nelle strategie di screening, in grado di rilevare anche portatori completamente asintomatici della malattia.

La malattia si trasmette in forma autosomica dominante e a penetranza incompleta. Esistono anche due forme autosomiche recessive: la Malattia di Naxos e la sindrome di Carvajal.

1.6) STORIA CLINICA

La storia clinica dell'ACM dipende da due grandi aspetti:

- L'instabilità elettrica cardiaca dovuta ai circuiti di macrorientro generati dalla placca fibro-adiposa.
- Il peggioramento della performance cardiaca dovuta al cedimento strutturale della parete.

La malattia può rimanere completamente asintomatica così può come avere la morte cardiaca improvvisa come primo sintomo.

Si riconoscono quattro grandi fasi della malattia (45):

1) Fase pre-istologica: compresa tra la nascita e l'inizio del processo della malattia.

   Sia l'istologia che la clinica sono ancora silenti, solo l'analisi genetica effettuata per screening può risultare positiva ma insufficiente da sola per porre diagnosi di ACM.
2) Fase pre-clinica: si osservano i primi cambiamenti istologici e citologici del miocardio, tra cui vacuolizzazione, dismorfia nucleare, morte dei cardiomiociti e principi di sostituzione fibro-adiposa. La clinica rimane ancora silente.
3) Fase pre-sintomatica: si manifestano le prime anomali strutturali (dilatazione/disfunzione ventricolare) ed elettriche all'ECG.

   Il monitoraggio ECG holter potrebbe evidenziare extrasistole ventricolare e i soggetti, non essendo spesso ancora stati diagnosticati, potrebbero praticare sport e andare incontro ad arresto cardiaco.
4) Fase sintomatica: caratterizzata da sintomi che comprendono cardiopalmo, sincope, dolore toracico atipico fino ad arrivare ad aritmie fatali e morte cardiaca improvvisa (46,47).

   Nell'ACM a fenotipo destro le aritmie avranno morfologia a blocco di branca sinistro (BBS) (origine destra) con inversione delle onde T nelle derivazioni precordiali destre (V1-V4).

Nel fenotipo sinistro, specularmente, le aritmie avranno morfologia a blocco di branca destro (BBD) (origine sinistra) con inversione dell'onde T nelle derivazioni infero-laterali (V5-V6-D1, aVL).

Tra le anomalie aritmiche vi sono sono contrazioni ventricolari premature (PVC) e tachicardie ventricolari (TV), con possibile evoluzione a fibrillazione ventricolare (FV).

Nella fase sintomatica, oltre agli eventi aritmici, la malattia potrà evolvere in una fase di scompenso cardiaco per atrofia del ventricolo destro (prevalentemente) ed una fase di insufficienza cardiaca biventricolare, fenotipicamente simile ad una CMD.

In questa fase della malattia il paziente presenterà i classici sintomi dello scompenso cardiaco, con forme così estese da predisporre all'insorgenza di FA e rischio trombo-embolico.

Le strategie di screening nelle fasi silenti della malattia risultano fondamentali per la prevenzione secondaria di questi pazienti.

Lo studio pubblicato nel JAMA del 2006 dimostra come l'introduzione della visita medico sportiva nel 1982 abbia portato a una riduzione della mortalità per morte improvvisa in Veneto del 90%, passando da 4/100.000 a 0,4/100.000 (9).

Considerando che l'ACM si stimi essere responsabile di circa ¼ delle morti improvvise nei giovani si intuisce come lo screening tramite ECG ed anamnesi familiare risulti fondamentale.

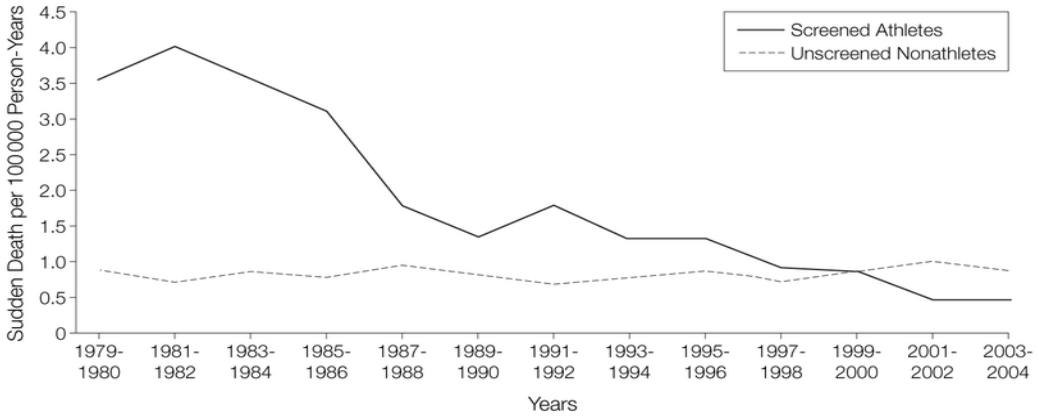


Figura 4 Incidenza di morte improvvisa in giovani atleti in screening e giovani non in screening

Corrado & coll., JAMA, 2006

1.7) DIAGNOSI

1.7.1) PADUA CRITERIA

La prima Task Force volta a stabilire dei criteri formali per la diagnosi dell'ACM a fenotipo originale con coinvolgimento del ventricolo destro fu istituita nel 1994 (48).

Vista la scarsa accuratezza diagnostica delle singole caratteristiche cliniche e strumentali si decise di combinare 6 diverse categorie di criteri diagnostici, classificando ogni parametro di categoria in maggiore o minore.

Questa suddivisione persiste e le categorie oggi sono:

1) Anomalie morfo-funzionali del ventricolo
2) Anomalie strutturali del miocardio
3) Anomalie di ripolarizzazione
4) Anomalie di depolarizzazione
5) Aritmie ventricolari
6) Storia familiare/Genetica

Persiste anche l'uso della combinazione di criteri maggiori e minori per la formulazione dei 3 tipi di diagnosi.

1) Diagnosi certa:
   - 2 criteri maggiori
   - 1 criterio maggiore e 2 criteri minori
   - 4 criteri minori

2) Diagnosi borderline:
   - 1 criterio maggiore e 1 criterio minore
   - 3 criteri minori

3) Diagnosi possibile:
   - 1 criterio maggiore
   - 2 criteri minori

In assenza di criteri maggiori i criteri minori devono appartenere a categorie differenti.
Rimangono le diagnosi di tipo possibile e borderline ma vanno scoraggiate perché possono riflettere vizi dell'attività clinica quotidiana, specie se l'accesso alla risonanza magnetica cardiaca (RMC) è limitato.

Una seconda Task Force venne istituita nel 2010, e dovette affrontare una tra le principali limitazioni della precedente, rappresentate dalla quasi esclusiva valutazione soggettiva e assenza di cut-off quantitativi per le anomalie morfo-funzionali.
Mancavano inoltre le onde epsilon e si poneva la biopsia endocardica come criterio maggiore nonostante gli errori di campionamento.
I criteri del 1994 erano dotati di una forte specificità, utili in particolar modo in chi manifestava clinica evidente e molto meno per i fenotipi minori/precoci.
Si cercò mantenere la specificità migliorando la sensibilità (49).
Vennero dati dei riferimenti quantitativi sull'imaging standardizzati per superficie corporea e associati la dilatazione del VS alla disfunzione sistolica dello stesso per migliorare la specificità morfo-funzionale.
Fornirono anche una definizione e un'istomorfometria quantitativa per una corretta classificazione della sostituzione fibro-adiposa del miocardio in biopsia.
Nella sesta categoria, alla familiarità fu aggiunta la genetica.
A causa della limitata esperienza e bassa specificità della RMC in quegli anni, il suo impiego non fu aggiunto ai criteri.

Dal 2010 sono stati fatti numerosi progressi che hanno migliorato la conoscenza della malattia, superando il concetto originale di malattia ad esclusivo interesse del ventricolare destro (20,50).
Ad oggi il termine ARVC (cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro) è stato sostituito in ACM (cardiomiopatia aritmogena) proprio per tener conto del fenotipo biventricolare e sinistro (51).

Nel 2019 nasceva così la necessità di avere dei criteri diagnostici anche per questi fenotipi (52), unita al bisogno di aggiungere la caratterizzazione tissutale tramite RMC, che si è vista essere la modalità di imaging più adatta alla caratterizzazione strutturale dell'ACM, discorso particolarmente valido per il fenotipo sinistro.

Nel 2020 un gruppo di esperti ha fornito i "Padua Criteria", i nuovi criteri diagnostici aggiornati per l'ACM, rivisti e condivisi da esperti internazionali, dando luogo a un documento di consenso internazionale (1).
Vengono distinte 3 varianti fenotipiche:

1) Variante a dominanza-destra: il classico fenotipo ARVC senza anomalie del VS
2) Variante a dominanza-sinistra: in cui il coinvolgimento ventricolare destro risulta assente
3) Variante biventricolare

Vengono mantenute le 6 categorie dei criteri passati ma per ognuna di esse saranno presenti due tabelle, una per la diagnosi del fenotipo destro e un'altra per il sinistro.
Per arrivare alla diagnosi del fenotipo biventricolare dovrà essere positivo almeno un criterio maggiore o minore morfo-funzionale e/o strutturale sia del VD che del VS.
La RMC, dopo aver dimostrato elevata specificità e concordanza con la biopsia, viene inserita per soddisfare i criteri morfo-funzionali esattamente come faceva l'ecocardiografia nei criteri precedenti. L'utilizzo di quest'ultima viene comunque mantenuto.
La RMC viene inserita anche nei criteri strutturali, ruolo precedentemente svolto dalla biopsia.
Quest'ultima non viene presa in considerazione nel ventricolo sinistro e viene comunque mantenuta per il destro.
Vengono aggiunti anche dei cut-off specifici per gli atleti, che presentano un diametro ventricolare naturalmente maggiore rispetto alla popolazione generale.

I criteri, suddivisi nelle 6 categorie, oggi sono:

1) **Anomalie morfo-funzionali del ventricolo**

	Ventricolo destro
Maggiore	Rigonfiamento, discinesia o acinesia regionale del VD in RMC, 2D ECHO e angiografia, con uno dei seguenti: • VD dilatato globalmente (volume di fine diastole -VTD- aumentato secondo i normogrammi in imaging per sesso, età e superficie di area corporea -BSA-) RMC: o ≥ 121 mL/m2 (M) o ≥ 112 mL/m2 (F) o ≥ 130 mL/m2 (atleti) 2D ECHO: o PLAX RVOT ≥32 mm (corretto per PLAX/BSA ≥19 mm/m2) o PSAX RVOT ≥36 mm (corretto per PSAX/BSA ≥21 mm/m2) • Disfunzione sistolica del VD (frazione di eiezione -FE- ridotta secondo i normogrammi in imaging per sesso, età e BSA). RMC: o ≤ 51% (F) o ≤ 52% (M e atleti) 2D ECHO: o ≤ 33%
Minore	Rigonfiamento, discinesia o acinesia regionale del VD isolata

Per RVOT si intende il tratto di efflusso del ventricolo destro, rispettivamente in asse lungo (PLAX) e corto (PSAX).

La RMC, grazie all'alta risoluzione spaziale ed i piani di imaging illimitati, diventa lo strumento standard, riferimento per la valutazione di volumi, funzione sistolica, movimento di parete e caratterizzazione della composizione del tessuto miocardico, quest'ultimo relativo ai criteri strutturali.

Nei vecchi criteri le anomalie morfo-funzionali venivano elencate come criteri maggiori o minori sulla base alla gravità della dilatazione del VD o della disfunzione sistolica associata alle anomalie di movimento delle pareti del VD.

Nei nuovi criteri del 2020, il criterio morfo-funzionale, se soddisfatto, è considerato maggiore indipendentemente dalla gravità della dilatazione/disfunzione del VD.

I valori di fine diastole vengono aumentati per renderli più specifici all'ACM, inserendo dei cutoff anche per gli atleti, in cui si verificano aumenti di volumi ben oltre la norma (53).

	Ventricolo sinistro
Minore	Disfunzione sistolica globale del VS (riduzione della FE del VS): RMC: o <57% (M e F) o <58% (atleti) 2D ECHO: o <55% con o senza dilatazione del VS (aumento del VTD del VS secondo i nomogrammi in imaging per età, sesso e BSA) RMC: o >96 mL/m2 (F) o >105 mL/m2 (M) o >122 mL/m2 (atleti)
Minore	Ipocinesia regionale del VS o acinesia della parete libera del VS, del setto o di entrambi

I criteri sono classificati solo come minori per la scarsa specificità in quanto possono essere osservati anche in condizioni ischemiche e non ischemiche comuni. Inoltre, la sensibilità della dilatazione (che va normalizzata per incrementare l'accuratezza diagnostica) è bassa in quanto la cicatrice fibro-adiposa si colloca a livello subepicardico, rendendo il VS ipocinetico anche senza dilatazione.
Questa può rendersi evidente nelle fasi avanzate in cui la cicatrice cresce fino a diventare transmurale.

In entrambe i fenotipi i volumi delle camere in RMC si ottengono con le sequenze SSFP (Steady-State Free Procession) e normalizzandoli per età, sesso e BSA

2) Anomalie strutturali del miocardio

	Ventricolo destro
Maggiore	RMC: LGE (late gadolinium enhancement) transmurale (pattern a stria) in ≥1 regione del VD (afflusso, efflusso e apice in 2 osservazioni ortogonali)
Maggiore	Biopsia (in pazienti selezionati): Sostituzione fibrosa del miocardio in ≥1 campione, con o senza tessuto adiposo

L'invasività della biopsia ha fatto sì che questa venga riservata a casi selezionati (forme sporadiche della malattia e genotipizzazione negativa) in cui la diagnosi di ACM dipende dall'istologia del miocardio per escludere fenocopie (soprattutto sarcoidosi) (52,54).
Va anche tenuto in considerazione lo scarso coinvolgimento del setto interventricolare, regione normalmente analizzata nella biopsia, che spiega l'elevato numero di falsi negativi.
Il risparmio del setto è proprio uno dei reperti che permette la diagnosi differenziale con la sarcoidosi.
Viene inserita la RMC e si perde la distinzione tra criteri maggiori e minori.

La RMC è uno strumento ad alta specificità ma bassa sensibilità, probabilmente attribuita alla risoluzione spettrale di scarsa qualità e alla non ottimale capacità dell'attuale tecnologia di RMC per quantificare accuratamente la sottile parete del VD (55).

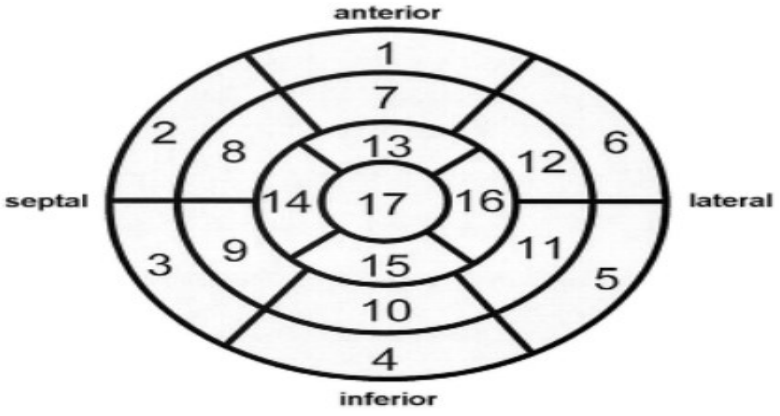
La migliore accuratezza diagnostica si ottiene combinando la RMC alla caratterizzazione del tessuto miocardico e con la valutazione regionale del movimento della parete del VD (56,57).

	Ventricolo sinistro
Maggiore	LGE (pattern a stria) di ≥1 segmento Bull's Eye (in 2 osservazioni ortogonali) della parete libera (sub-epicardica o miocardica), del setto o di entrambi (escludendo LGE giunzionale settale)

Tutti i pazienti con coinvolgimento del VS mostrano LGE, talvolta senza anomalie di movimento di parete e disfunzione sistolica globale del VS, rendendo questo criterio come importante e necessario a priori (58,59).

La rappresentazione Bull’s Eye divide il ventricolo sinistro in 17 segmenti, localizzabili in anteriore, inferiore, laterale e settale.

Da 1 a 6 rappresentano la porzione basale, da 7 a 12 mediale, da 13 a 17 apicale.



1. basal anterior
2. basal anteroseptal
3. basal inferoseptal
4. basal inferior
5. basal inferolateral
6. basal anterolateral
7. mid anterior
8. mid anteroseptal
9. mid inferoseptal
10. mid inferior
11. mid inferolateral
12. mid anterolateral
13. apical anterior
14. apical septal
15. apical inferior
16. apical lateral
17. apex

Figura 5 Bull's eye del VS *Cerqueira & coll., 2002*

Esiste una correlazione tra LGE e FE utile per la diagnosi differenziale con la CMD, in cui questa non è presente (58).
La regione più coinvolta è quella infero-laterale.
Il coinvolgimento circonferenziale ("ring pattern") è stato riportato come altamente specifico del fenotipo sinistro (59).

3) Anomalie di ripolarizzazione

	Ventricolo destro
Maggiore	Onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3) o oltre in individui con sviluppo puberale completato e in assenza di BBD completo
Minore	Onde T invertite nelle derivazioni V1-V2 in individui con sviluppo puberale completato e in assenza di BBD completo
Minore	Onde T invertite in V1-V4 in individui con sviluppo puberale completato in presenza di BBD completo

Le onde T invertite sono presenti fino all'87% dei pazienti con fenotipo destro.
L'estensione delle onde T invertite si correla ad una severità della patologia, fino ad arrivare a un coinvolgimento delle derivazioni precordiali sinistre.

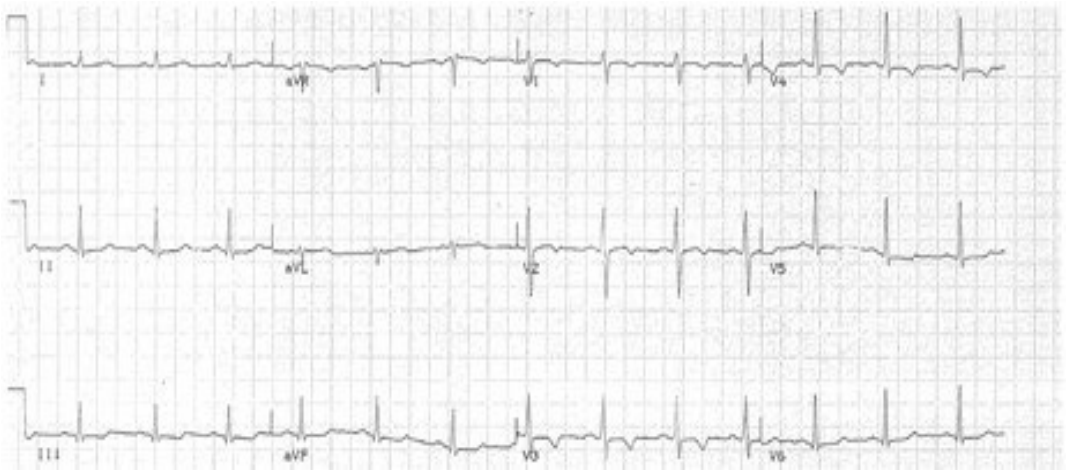


Figura 6 Onde T invertite (V1-V4) voltaggi in ECG di ACM variante destra De Lazzari & coll..

	Ventricolo sinistro
Minore	Onde T invertite nelle derivazioni precordiali sinistre (V4-V6) in assenza di BBS completo

L'inversione delle onde T isolata a V5-V6 suggerisce un coinvolgimento del VS ma se si dovesse estendere fino a V2 indicherebbe un VD gravemente dilatato al punto di raggiungere l'ascella sotto le precordiali laterali (58).

4) Anomalie di depolarizzazione

	Ventricolo destro
Minore	Onde epsilon nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3): sono segnali riproducibili di bassa ampiezza tra la fine del complesso QRS e l'inizio dell'onda T
Minore	Durata dell'attivazione terminale del QRS ≥ 55 ms misurata dal nadir della S alla fine del QRS, includendo R' in V1-V3 e in assenza di BBD completo

L'onda epsilon viene declassificata a minore per la forte variabilità interosservatore (60).
Viene abbandonato l'utilizzo dei potenziali tardivi per la scarsa accuratezza diagnostica (54).

	Ventricolo sinistro
Minore	Bassi voltaggi QRS (<0,5 mV da picco a picco) nelle derivazioni degli arti (in assenza di obesità, enfisema o versamento pericardico)

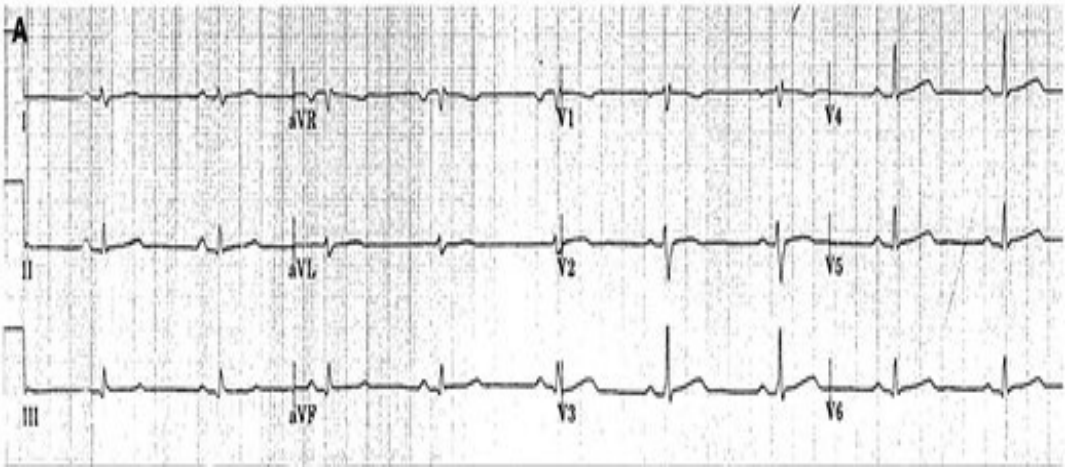


Figura 7 Bassi voltaggi in ECG di ACM variante sinistra *De Lazzari et al.*

I criteri vengono inseriti come minori per via della bassa specificità.

I bassi voltaggi sono giustificati dalla riduzione della massa miocardica del ventricolo sinistro, principale responsabile dell'attività depolarizzante che genera il QRS.

Esiste una relazione dose-effetto per cui i pazienti con più segmenti del VS coinvolti siano quelli che più frequentemente presentano quest'anomalia.

Non è stato ancora chiarito perché si osservino meglio nelle derivazioni degli arti.

5) Aritmie

	Ventricolo destro
Maggiore	> 500 extrasistoli ventricolari in 24 ore, tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta con morfologia BBS
Minore	> 500 extrasistoli ventricolari in 24 ore, tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta con morfologia BBS ad asse inferiore (RVOT pattern)

Viene mantenuta la valutazione del numero di extrasistoli ma questa volta in combinazione alla morfologia del QRS ectopico, la quale dirigerà verso un criterio maggiore o minore.

La dimostrazione di tachicardia ventricolare ad asse superiore (che indica un'origine dalla parete infero-apicale del VD) assume maggiore specificità di malattia rispetto a quella ad asse inferiore, più coerente con RVOT idiopatica e pertanto classificata come minore (57,61).
Risulta quindi importante la valutazione e registrazione della morfologia dell'aritmia ventricolare in ECG a 12 derivazioni mediante test da sforzo o Holter per 24 ore.

	Ventricolo sinistro
Minore	> 500 extrasistoli ventricolari in 24 ore, tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta con morfologia BBD (escluso il pattern fascicolare)

Criterio inserito come minore perché poco specifico, inoltre la morfologia BBD su ECG standard può risultare inadeguata a definire l'origine del VS (62).

6) Storia familiare/Genetica

	Ventricolo sinistro/destro
Maggiore	o ACM confermata in un parente di primo grado che soddisfa i criteri diagnostici o ACM confermata patologicamente all'autopsia o in chirurgia in un parente di primo grado o Identificazione di una mutazione patogena o probabilmente patogena di ACM
Minore	o ACM in un parente di primo grado in cui non è possibile determinare se soddisfi i criteri o Morte improvvisa in un parente di primo grado con meno di 35 anni e sospetta ACM o ACM confermata in parente di secondo grado che soddisfa i criteri

I criteri rimangono invariati rispetto al 2010 sebbene vengano proposte indicazioni più ristrette per la genotipizzazione, questo visto il rischio di diagnosi errate, che riflette l'odierna scarsa comprensione delle basi genetiche ed elevato genetic noise per le varianti frequentemente associate ad altre cardiomiopatie o nella popolazione generale (63,64).

L'analisi genetica risulta:

- Raccomandata per identificare la mutazione patogena o probabilmente patogena nei pazienti che soddisfano già la diagnosi destra o biventricolare, per individuare i portatori del gene in una fase preclinica tra i membri della famiglia (65).
- Da considerare per ottenere una diagnosi in pazienti selezionati con manifestazioni fenotipiche borderline, a condizione che i risultati siano interpretati da esperti di genetica molecolare dell'ACM.
- Obbligatoria per la diagnosi in pazienti con fenotipo a dominanza sinistra e nessun coinvolgimento clinicamente rilevabile del VD, perché la dimostrazione di una mutazione patogena nei geni correlati all'ACM è il dato più specifico che collega le caratteristiche fenotipiche della VS all'ACM (52).

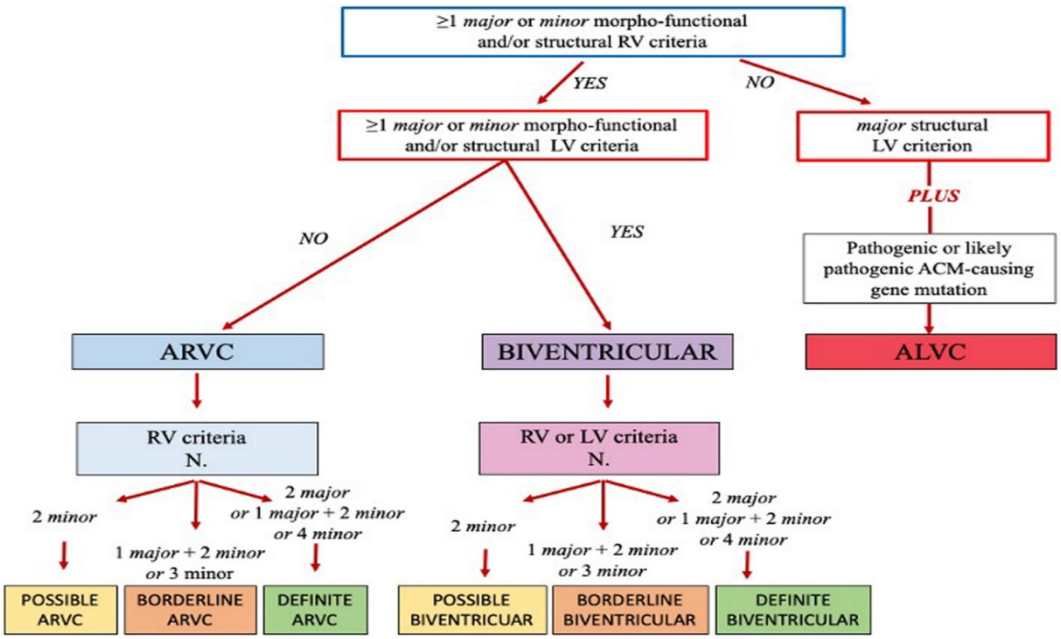


Figura 8: Flow-chart diagnostico dei vari fenotipi di ACM *Corrado & coll, YAHA, 2020*

Secondo i Padua Criteria, qualsiasi diagnosi di ACM richiede che venga soddisfatto almeno 1 criterio maggiore o minore della categoria I o II.
Per la diagnosi di ACM biventricolare, oltre alla necessità di ≥ 1 criterio morfo-funzionale e/o strutturale sia del VD che del VS, i criteri rimanenti possono essere presi sia da quelli per il VD che quelli per il VS.
La diagnosi di ACM con variante fenotipica sinistra richiede inoltre la conferma genetica e strutturale in RMC.

1.7.2) DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Le principali patologie che entrano in diagnosi differenziale con l'ACM sono:

1) Variante destra:
    - Cardiopatie congenite: specialmente in pazienti giovani.
      Si spazia dall'anomalia di Ebstein alle cause di shunt sinistro-destro come il difetto di setto interatriale.
      In entrambi si ha dilatazione del VS e BBD ma non è complessa la diagnosi differenziale con le tecniche di imaging.
    - Tachicardia idiopatica del tratto del flusso: può portare a una tachicardia ventricolare monomorfa con aspetto a BBS inferiore sovrapponibile a quello dell'ACM.
      A differenza di quest'ultima si tratta di una patologia benigna senza anomalie strutturali.
    - Sindrome di Brugada: anche questa può manifestarsi con gravi aritmie nel giovane ma il pattern elettrocardiografico è abbastanza caratteristico.
    - Ipertensione polmonare
    - Cuore d'atleta
    - Deformità toraciche e assenza di pericardio

2) Variante sinistra:
    - Cardiomiopatia dilatativa: in questo caso prevalgono i sintomi legati alla disfunzione sistolica mentre il quadro aritmico si manifesta solo in stadi avanzati della malattia.

- Miocarditi: altra grande causa di cicatrice sub-epicardica e morte improvvisa nel giovane.

  Sono simili anche le manifestazioni cliniche, elettrocardiografiche e patogenetiche, tanto da pensare che episodi ripetuti di miocardite possano essere una concausa di ACM.
- Sarcoidosi: il coinvolgimento cardiaco è tipico della malattia e quando isolato la diagnosi differenziale risulta complessa.

  La biopsia risulta molto utile per il tipico coinvolgimento del setto interventricolare con la presenza dei caratteristici granulomi non caseosi.

  A livello elettrocardiografico sono più caratteristi i blocchi atrio-ventricolari.

Queste tre patologie, come si vedrà nel sottocapitolo 1.10, sono tutte caratterizzate, proprio come l'ACM, da cicatrici sub-epicardiche di tipo non ischemico, per cui la diagnosi differenziale in RMC può risultare complessa.

Altre patologie che meno comunemente entrano in diagnosi differenziale sono:

- Cardiomiopatie neuromuscolari
- Aneurismi ventricolari congeniti
- Malattia di Chagas

1.8) STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Il rischio che un paziente con ACM sviluppi aritmie ventricolari e morti cardiache improvvise dipende dai seguenti fattori (16):

1) Precedente aritmia ventricolare sostenuta
2) Estensione della cardiomiopatia strutturale
3) Instabilità elettrica che include il numero di contrazioni ventricolari premature nelle 24 ore e/o tachicardie ventricolari non sostenute
4) Sincope cardiaca
5) Età giovane
6) Sesso maschile
7) Tipo di mutazione
8) Grado di attività fisica

Vengono distinte 3 grandi categorie di rischio (66):

Alto rischio (>10% morte/anno)	≥ 1 evento aritmico maggiore, tra cui: • Paziente sopravvissuto a fibrillazione ventricolare • Precedente tachicardia ventricolare sostenuta • Disfunzione severa di VS, VD o entrambi
Rischio intermedio (1-10%)	A sua volta divisa in due categorie sulla base del fatto che il fattore di rischio sia maggiore o minore. ≥ 1 fattore di rischio maggiore, tra cui: • Sincope • Precedente tachicardia ventricolare non sostenuta • Disfunzione moderata di VS, VD o entrambi oppure ≥ 1 fattore di rischio minore, tra cui: • Frequenti PVC • TV inducibile • Sesso maschile • Genotipo complesso • Giovane età • Inversione dell'onda T in V4 e oltre
Basso rischio (<1%)	Pazienti con diagnosi di ACM ma senza fenotipo evidente, portatori “healty gene carriars”

1.9) TERAPIA

Gli obbiettivi terapeutici nella gestione clinica dei pazienti con ACM sono (66):

1) Ridurre la mortalità per cause aritmiche e di insufficienza cardiaca
2) Prevenire la progressione dell'insufficienza cardiaca e disfunzione di VD e VS
3) Migliorare i sintomi e la qualità della vita riducendo palpitazioni, TV e le scariche ICD
4) Limitare i sintomi dell'insufficienza cardiaca e migliorare le capacità funzionali

Le opzioni terapeutiche sono invece:

- Stile di vita: astensione dall'attività fisica.

  Esiste un legame tra morte cardiaca improvvisa e sforzo intenso, l'attività agonistica ne aumenta in rischio di cinque volte in giovani e adolescenti (67).

  Oltre che trigger di morte cardiaca improvvisa promuove la progressione del fenotipo e dell'insufficienza cardiaca.

  Assolutamente vietata l'attività fisica agonistica e di endurance mentre si può valutare l'attività di basso grado.
- Farmacologica, tra cui:
  1) Antiaritmici: raccomandata insieme a defibrillatore impiantabile (ICD) con frequenti scariche e non raccomandati in assenza di aritmie ventricolari e in "healty gene carriers".
  2) Beta bloccanti: raccomandata in pazienti con TV ricorrente, terapia ICD appropriate o interventi ICD inappropriati derivanti da tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare o fibrillazione/flutter atriale con frequenza ventricolare elevata.

     Non raccomandata in "healty gene carriers".
  3) Trattamento dell'insufficienza cardiaca: in pazienti che hanno sviluppato un'insufficienza cardiaca destra/sinistra si propone il trattamento standard con inibitori dell'enzima di conversione

dell'angiotensina, bloccanti del recettore dell'angiotensina II, beta-bloccanti e diuretici.

Raccomandata anche l'anticoagulazione orale a lungo termine per chi ha sviluppato trombosi intracavitaria o tromboembolia venosa/sistemica mentre non viene raccomandata in sola presenza di disfunzione/dilatazione ventricolare.

- Ablazione transcatetere: da effettuare previo mappaggio delle aree cicatriziali, si brucia il circuito di macrorientro che sottende il fenomeno aritmico.

  In caso di fallimento tramite approccio endocardico si raccomanda quello epicardico, giungendo attraverso lo spazio pericardico, analogamente alla pericardiocentesi e con il rischio maggiore di perforazione cardiaca.

  Il suo utilizzo rimane molto limitato.

  Si raccomanda in caso di sostenuta TV o frequenti scariche ICD per TV nonostante il trattamento farmacologico massimale.
- Defibrillatore intracardiaco: la terapia più efficace.

  Seguendo la stratificazione di rischio vista in precedenza, viene seguito il seguente schema.

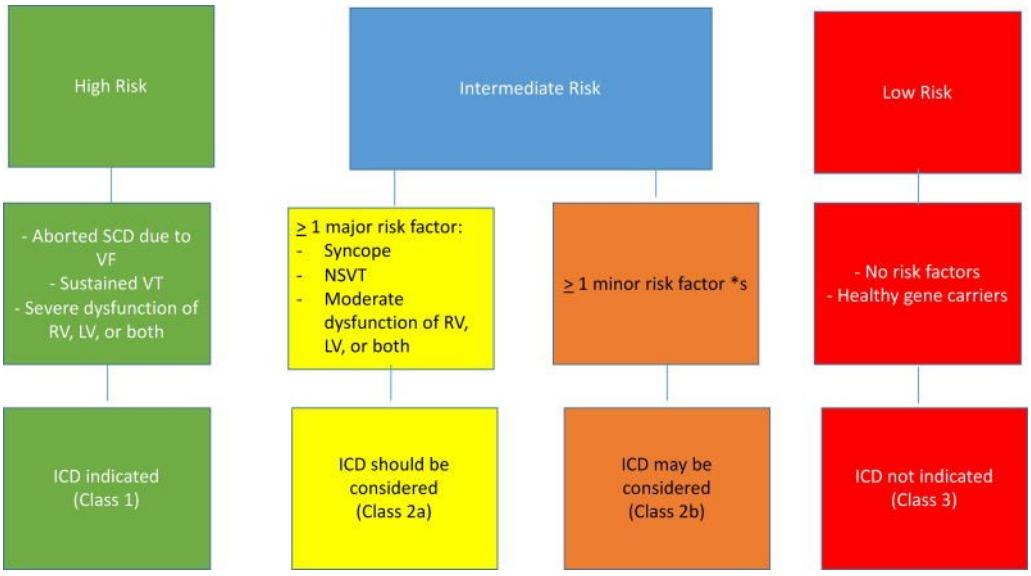


Figura 9 Flow-chart per impianto di ICD *Corrado & coll. AHA, 2015*

È indicato l'impianto in tutti i pazienti ad alto rischio, la cui mortalità annua supera il 10%. Non indicato nei pazienti a basso rischio, la cui mortalità annua è inferiore all'1%.

I pazienti a rischio intermedio, con mortalità annua tra l'1% e il 10%, secondo la stratificazione di rischio vista precedentemente si dividono in due categorie:

1) Rischio intermedio per presenza di uno o più fattori di rischio maggiore, in cui l'impianto dovrebbe essere considerato
2) Rischio intermedio per presenza di uno o più fattori di rischio minore, in cui l'impianto potrebbe essere considerato

Il rapporto rischio-beneficio va calcolato perché sebbene numerosi studi dimostrino come l'ICD sia efficace nel prevenire aritmie ventricolari e morte improvvisa (68,69), questa scelta non è esente da complicanze.

Per ridurre quelle relative all'impianto, oltre che il classico approccio transvenoso, si può optare per l'approccio sottocutaneo "leadless", specie in giovani con grande aspettativa di vita.

Vanno tenute in considerazione le possibili scariche inappropriate, che si verificano fino al 25% dei pazienti, spesso causate da tachicardie o tachiaritmie sopra-ventricolari.

La terapia medica con beta-bloccanti sembra ridurre l'incidenza di questi eventi.

Altro rischio è rappresentato dal progressivo difetto di sensibilità dell'ICD, dovuto alla progressione della patologia che rende la parete su cui è impiantato sempre più sottile (69).

- Trapianto cardiaco: raccomandato come opzione terapeutica finale nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave e non responsiva o con episodi ricorrenti di TV e/o FV refrattari all'ablazione con catetere e ICD**.**

1.10) RMC NELL'ACM

La risonanza magnetica cardiaca è una metodica di imaging che nel corso degli anni si è affermata come pilastro nello studio dell'ACM.
Il suo impiego nei criteri strutturali e morfo-funzionali, con l'inclusione di precisi cut-off nei Padua Criteria del 2020, rappresenta una dei più importanti progressi nella storia diagnostica della patologia.
La RMC fornisce immagini statiche e dinamiche ad elevata risoluzione spaziale su ogni piano di scansione.
Si tratta di una procedura con un ottimo profilo di sicurezza: è una metodica non invasiva e che non sfrutta radiazioni ionizzanti.
Gli unici svantaggi sono rappresentati dal fatto che si tratti di un esame costoso, lungo e che richiede un'immobilizzazione del paziente, oltre alle controindicazioni assolute per chi è portatore di componenti che possano interagire col magnete (inclusi pacemaker e defibrillatori).

La RMC analizza il comportamento dei nuclei degli atomi di idrogeno, elemento più consistente in natura e presente in quantità differente nei vari tessuti del corpo.
Ogni nucleo atomico presenta uno spin, definibile come movimento rotazionale del nucleo attorno al proprio asse.
Questo dipende dal numero di neutroni e protoni e nel caso dell'idrogeno lo spin ha valore intero.
In assenza di campo magnetico i protoni sono orientati casualmente, ed è proprio l'interazione tra campo magnetico e nucleo atomico che orienterà lo spin.
L'impulso di radiofrequenze muta l'atomo da uno stato basale ad uno stato eccitato e l'interruzione dell'impulso li riporta a stato iniziale, liberando le onde di risonanza, che consistono in energia sotto forma di radiazione elettromagnetica.
I nuclei dotati di spin si comportano in definitiva come ricevitori e trasmettitori (70).

Il tempo che il momento magnetico del nucleo impiega per ritornare all'equilibrio energetico definisce i due tempi di rilassamento:

1) T1 (tempo di rilassamento spin-reticolo): rappresenta il rilassamento longitudinale, influenzato dagli stati patologici che modificano distribuzione di acqua.
2) T2 (tempo di rilassamento spin-spin): rilassamento trasversale, influenzato dagli stati patologici che creano grandi alterazioni macromolecolari.

Fondamentali risultano anche le sequenze degli impulsi, le cui tre più utilizzate sono:

- Steady-State Free Procession: da cui si ricavano T1-pesate in cui il sangue appare iperintenso e il tessuto miocardico ipointenso.
  È la sequenza più utilizzata nell'analisi dei criteri morfo-funzionali.
- Black-Blood T2-stir: utili per lo studio dell'edema tissutale, enfatizzando il contrasto tra questo e il miocardio sano tramite la soppressione del segnale del grasso.
- Turbo Spin-Echo T1-pesate: utili per lo studio del grasso, che appare iperintenso.

Nella RMC si utilizza un mezzo di contrasto, il Gd-DTPA (gadolinio – acido dietili-triamino-pentaacetico), in grado di distribuirsi solo in spazi extracellulare ed incapace di attraversare membrane sane. Il solo gadolinio, senza DTPA, avrebbe un pessimo profilo tossicologico.
Il gadolinio fa parte dei mezzi di contrasto paramagnetici, con momento magnetico totale non nullo.
In condizioni normali lo spazio extracellulare sarà esiguo e ne conseguirà una distribuzione del gadolinio limitata.
Alcune condizioni patologiche in grado di aumentare lo spazio extra-cellulare sono necrosi, fibrosi, infiammazione e edema.
Nello specifico caso della fibrosi, il gadolinio si accumula per l'aumento del volume di distribuzione extracellulare e riduzione del wash-out, a causa della rarefazione capillare identificata nel tessuto miocardico (71).
Vengono rilevate solo aree fibrotiche con una certa estensione per i limiti di risoluzione spaziale (72).

Allo stesso tempo, la membrana danneggiata dei cardiomiociti malati permette al gadolinio di infiltrarsi all'interno.
Le immagini si possono acquisire dall'inizio della somministrazione del mezzo di contrasto (T0) fino a 10-15 minuti dopo.
Quest'ultima fornisce la tecnica più precisa, che prende il nome di late gadolinium enhancement (LGE).

Nell'ACM la RMC è in grado di valutare:

1) Dilatazione ventricolare (volume di telediastole, VTD)
2) Disfunzione sistolica (frazione di eiezione, FE)
3) Fenomeni di discinesie, acinesie e rigonfiamenti (anomalie dei movimenti di parete, WMA)

Queste prime tre sono state aggiunte nei Padua Criteria del 2020 come criteri nella categoria delle "anomalie morfo-funzionali".

4) LGE: con il classico pattern sub-epicardico e possibile coinvolgimento transmurale, rappresentando l'unica metodica non invasiva in grado di rilevare anomalie tissutali.

L'LGE fa invece parte della categoria delle "anomalie strutturali".

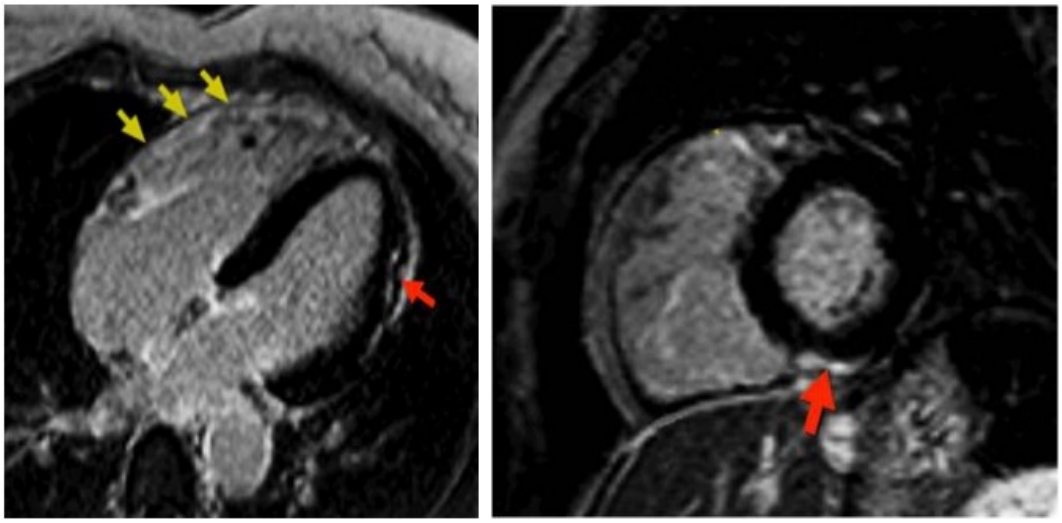


Figura 10 A sinistra (asse lungo): fibrosi della parete libera del ventricolo destro e della parete laterale del ventricolo sinistro A destra (asse corto): fibrosi del ventricolo sinistro

Nel contesto della diagnosi differenziale la RMC ha elevata efficacia nel distinguere l'origine della cardiopatia in:

1) Ischemica: ad interessamento sub-endocardico con possibile progressione a transmurale.
2) Non ischemica: ad interessamento sub-epicardico con possibile e più rara progressione a transmurale.

Può risultare inoltre estremamente utile nella distinzione all'interno delle stesse forme non ischemiche, spesso difficili da distinguere tramite altre metodiche di imaging.

Le fenocopie da tenere maggiormente in considerazione sono:

- Sarcoidosi: si può verificare un allargamento dello spazio extracellulare che causa LGE per via dei classici granulomi non caseificati.
  Il deposito sarà tipicamente intramurale o epicardico nei segmenti basali o laterali del ventricolo sinistro. Molto tipico il coinvolgimento settale, ben più raro nell'ACM.
  In questi pazienti la dilatazione che accompagna l'LGE è molto frequente.
- Miocardite: l'interessamento è focale o sub-epicardico e sono presenti segni d'infiammazione come edema, ben evidente nelle T2-pesate.
  Si individua LGE nell'85% dei pazienti a partire dalle prime due settimane dai sintomi mentre dopo la guarigione tende a scomparire o persistere in forma transmurale in quei pazienti in cui persiste disfunzione e dilatazione ventricolare.

Queste due vanno distinte specialmente dall'ACM a fenotipo sinistro, in cui le regioni più colpite sono le postero-settali e le postero-laterali.

- Cardiomiopatia dilatativa: oltre la dilatazione dei volumi si potrà osservare positività per LGE, specie nella porzione mediana del setto interventricolare, fino al 30% dei pazienti (73).
  Entra in diagnosi differenziale nelle sue forme più estese, in cui va distinta dall'ACM a fenotipo biventricolare.

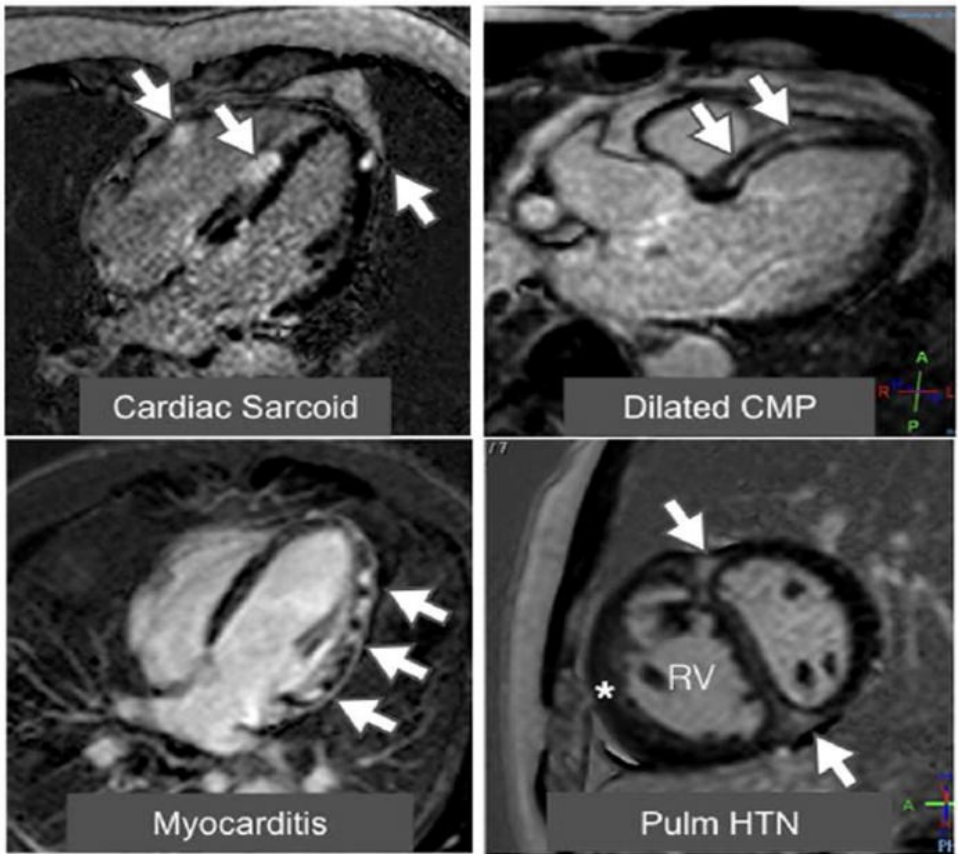


Figura 11 In alto a sinistra: sarcoidosi. In alto a destro cardiomiopatia dilatativa. In basso a sinistra: miocardite. In basso a destro: ipertensione polmonare con ipertrofia cardiaca

Vanno tenute in considerazione anche:

- Cardiomiopatia ipertrofica con ipertensione polmonare: cardiomiopatia più comune, il cui coinvolgimento LGE può arrivare fino ai 2/3 dei pazienti, con particolare interesse per il setto interventricolare a livello destro e nelle pareti con più ipertrofia.
- Cardiomiopatie neuromuscolari: il coinvolgimento LGE potrebbe rappresentare un marker precoce di malattia.

2) SCOPO DELLO STUDIO

L'introduzione della RMC all'interno dei nuovi criteri diagnostici dell'ACM è stata conferma di quanto questa tecnica di imaging risulti fondamentale nello studio della malattia.
Sono stati introdotti anche i criteri specifici per il fenotipo sinistro e biventricolare, che ne consentono una diagnosi precisa.
Questi progressi descrivono l'indubbia efficacia della RMC in ottica diagnostica. Lo studio si propone di valutarne le capacità anche in ambito prognostico.
Nel farlo si incentrerà proprio sulle forme sinistre e biventricolari, di cui si analizzeranno le caratteristiche in RMC, la cui attenzione in ricerca si è rivolta in un secondo tempo rispetto alla destra.

La RMC, con la sua storia relativamente breve, sta andando incontro ad una rapida evoluzione ed emergono sempre nuovi parametri valutabili tramite questo strumento.
Due studi recenti hanno evidenziato come la fibrosi totale (TF) e la fibrosi di zona grigia (GZF) risultino estremamente efficaci nel predire l'outcome dei pazienti con cicatrici di origine ischemica (74,75).
L'evidenza scientifica è stata tale da voler proporre questi due parametri come indicatori per l'impianto di ICD, risultando molto più efficaci rispetto alla classica FE.
Altro scopo dello studio sarà valutare, per la prima volta, la predittività di TF e GZF sull'outcome del paziente anche nell'ACM di forma sinistra e biventricolare.
Si studieranno inoltre le eventuali relazioni con i parametri classici di RMC ma anche clinici, elettrocardiografici, ecocardiografici e genetici.

3) MATERIALI E METODI

3.1) POPOLAZIONE DELLO STUDIO

I dati sono stati raccolti in forma retrospettiva in pazienti le cui RMC sono state eseguite tra il 1997 e il 2022.
La raccolta dati è avvenuta tramite l'ausilio di cartelle cliniche ospedaliere (cartacee ed elettroniche), referti di visite ambulatoriali e RMC, quest'ultime integrate ad uno studio diretto. I dati arrivano dalla clinica Cardiologica di Padova.

Per essere inclusi i pazienti, previo consenso per il trattamento dei dati, dovevano rispettare i criteri diagnostici per diagnosi certa, possibile o borderline, mostrando evidenza di LGE in VS.
Sono stati esclusi i pazienti la cui RMC risultava:

- Assente
- Non reperibile
- Di scarsa qualità
- Incompleta: in assenza di piano in asse corto che permette il calcolo di TF e GZF, o con insufficienti piani di sequenza.

Il database conteneva dati riguardanti:

- Anamnesi personale: nome, cognome, data di nascita, sesso, peso, altezza e BSA.
- Anamnesi familiare: familiarità per morte improvvisa e cardiomiopatie.
- Anamnesi farmacologica: diuretici/ACE inibitori/sartani, beta bloccanti, mexiletina, sotalolo e amiodarone.
- Manifestazioni della malattia: morte cardiaca improvvisa o morte cardiaca improvvisa interrotta, sincope, angina, scompenso cardiaco e aritmie (tachicardie ventricolari e aritmie ventricolare maggiori).
- Impianto di ICD (specificando se per prevenzioni primaria e se abbia effettuato terapia appropriata e non), ablazione trans-catetere e trapianto cardiaco.

- Genetica: positività/negatività con ricerca di geni desmosomiali e non desmosomiali tipicamente coinvolti.
- Biopsia: diagnosi bioptica/autoptica.
- Elettrocardiogramma: standard a 12 derivazioni calibrato a 10 mm/mV e a velocità di 25 mm/s.

  Sono stati raccolti dati relativi a:
  - Fibrillazione atriale
  - Tachicardia ventricolare non sostenuta
  - Tachicardia parossistica sopraventricolare
  - Morfologia prevalente
  - Bassi voltaggi (QRS ≤0.5 mV nelle derivazioni periferiche)
  - Onda epsilon (segnali riproducibili di bassa ampiezza tra la fine del complesso QRS e l'inizio dell'onda T)
  - Blocco di branca destro (QRS > 120 ms associato ad rSR/rSR' in V1-V2) e sinistro (QRS > 120 ms associato ad R in V5-V6)
  - Inversione di onda T (in V1-V3, V1-V4, in derivazioni laterali e periferiche inferiori)
  - PVC nelle 24 ore
  - Terminal Activation Delay (TAD)
- Risonanza magnetica cardiaca: si veda nel dettaglio il sottocapitolo successivo (3.2).

  Sono stati raccolti dati sul ventricolo destro e sinistro relativi a:
  - Frazione di eiezione
  - Disfunzione
  - Volume di fine diastole
  - Dilatazione
  - Presenza di grasso

  Per il solo ventricolo sinistro sono stati inoltre calcolati:
  - Fibrosi totale
  - Fibrosi di zona grigia
  - Late gadolinium enhancement secondo la distribuzione Bull's eye da 1 a 16

3.2) RMC

All'interno dell'Azienda Ospedaliera di Padova si è impiegato uno scanner ad 1,5 T (MAGNETOM® Avanto, Siemens Healthineers, Erlangen, Germania).

La revisione delle RMC esterne è avvenuta mediante CVI42, lo stesso software utilizzato per lo studio di TF e GZF.

Le immagini SSFP sono state acquisite in asse corto e lungo dall'anello atrio-ventricolare del VS all'apice.

La valutazione LGE è stata effettuata tramite inversion recovery dopo 15 minuti dall'iniezione del mezzo di contrasto (gadoteridolo, 0,2 mmol/kg).

Per la valutazione di TF e GZF è stato usato il software CVI42 (Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada).

Sono state prese in considerazione 6 sequenze in asse corto, selezionando manualmente in ognuna di esse confine endocardico ed epicardico (Fig. 12).

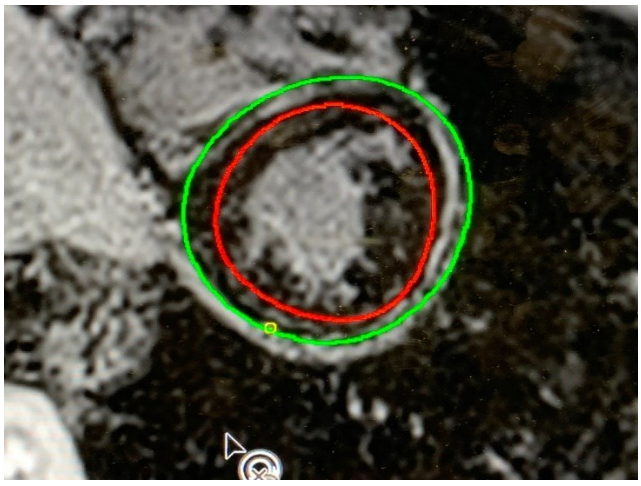


Figura 12 In verde: confine epicardico. In rosso: confine endocardico

Per la valutazione di fibrosi totale sono stati usati segnali soglia (threshold signal) e miocardio di riferimento (reference myocardium) (Fig.13).

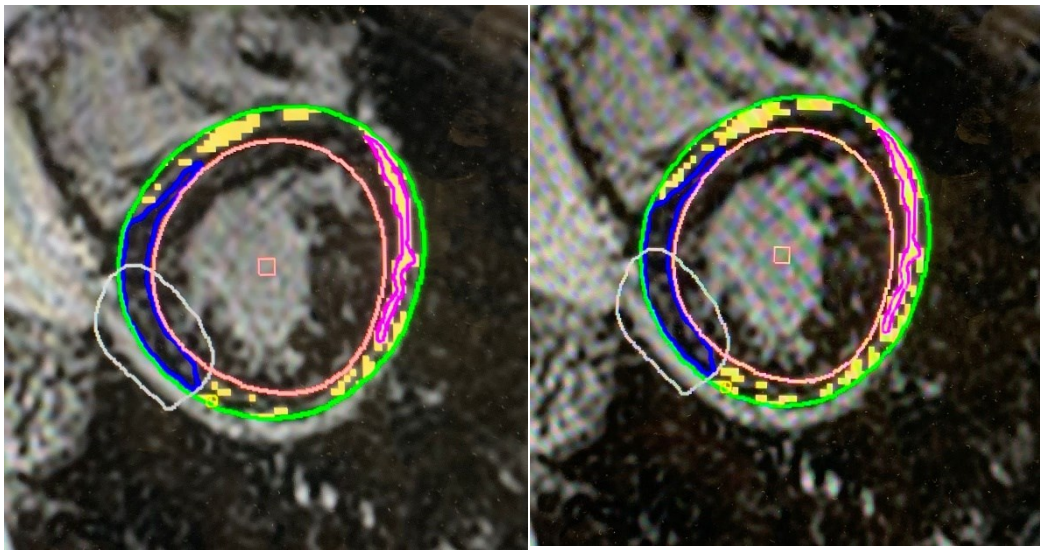


Figura 13 In blu: reference myocardium. In viola: threshold signal. In giallo: fibrosi totale. A sinistra: TF in FWHM. A destra: TF in 2SD.

Veniva scelta una regione di miocardio con enhancement, che appariva iperintensa, in grado di definire il segnale massimo per la fibrosi totale in full width, half maximum (TF_{FWHM}).
L'altra regione selezionata corrispondeva al miocardio sano senza enhancement, in grado di ricavare la fibrosi totale secondo due, tre e cinque derivazioni standard (TF_{2SD}, TF_{3SD}, TF_{5SD}).

I valori di TF, così come quelli di GZF, vengono espressi in grammi moltiplicando l'area per lo spessore della sequenza.
Il volume viene convertito in massa utilizzando il peso specifico del miocardio pari a 1,055 g/mL.

La fibrosi di zona grigia, un mix di miocardio vitale e non vitale, si otteneva tramite la differenza tra TF_{2SD} e TF_{FWHM}, TF_{3SD}, TF_{5SD}, ottenendo rispettivamente GZF_{FWHM}, GZF_{3SD} e GZF_{5SD} (Fig. 14).

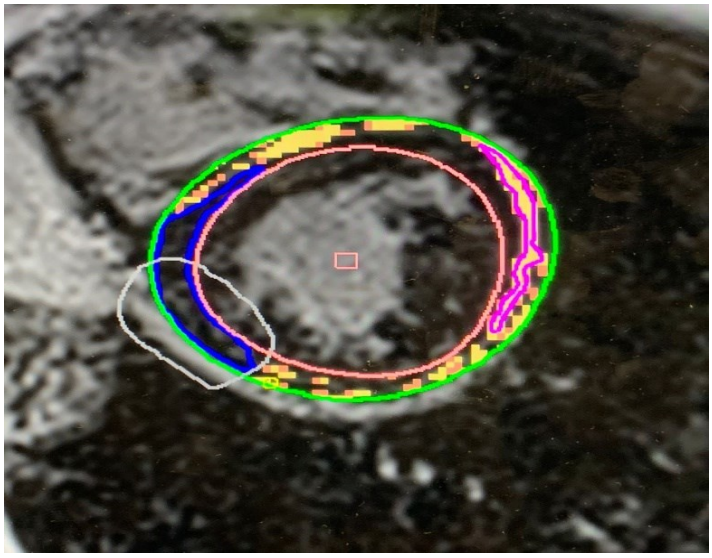


Figura 14 GZF in FWHM: risultato tra la differenza di TF in 2SD e TF in FWHM. In arancione: fibrosi di zona grigia

Per la valutazione qualitativa dell'LGE secondo la distribuzione Bull's Eye sono state confrontate le sequenze in asse corto con quelle in asse lungo (immagini a due e a quattro camere) (Fig.15).

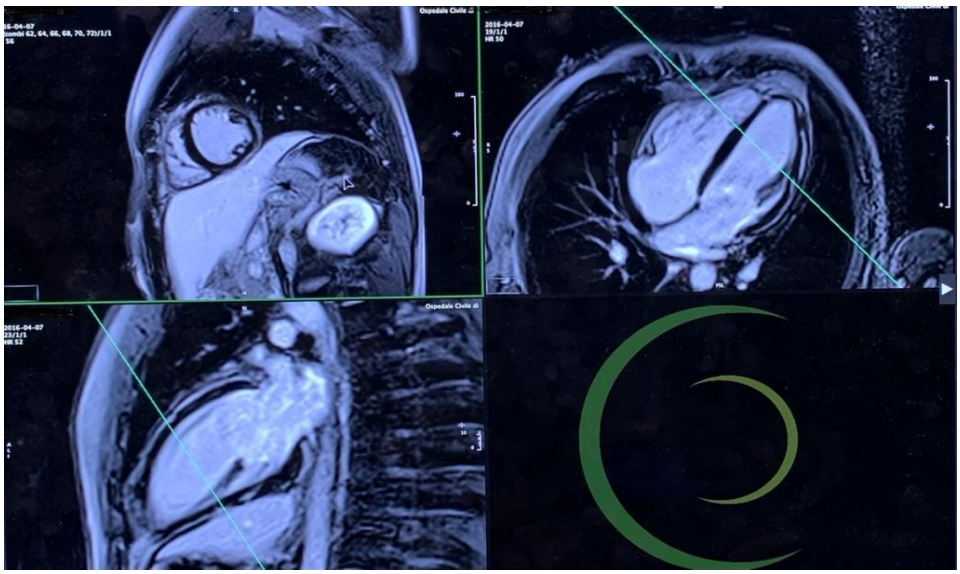
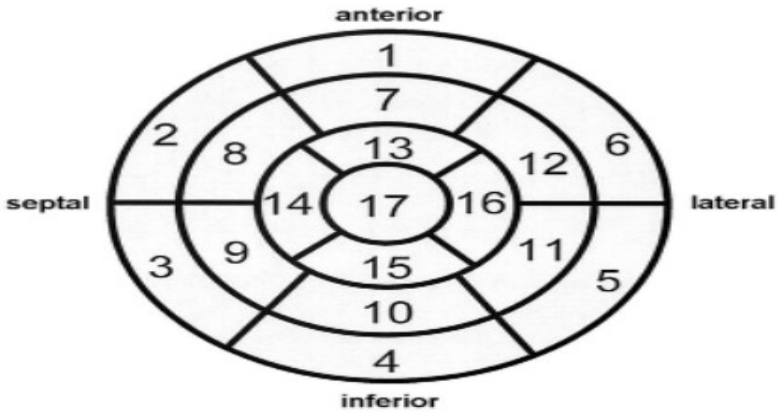


Figura 15 In alto a sinistra: asse corto, piano su cui avviene il calcolo di TF e GZF. In alto a sinistra: asse lungo in visione a quattro camere. In basso a sinistra: asse lungo in visione a due camere.

Il VS viene suddiviso in 17 segmenti e sulla base dei reperti riscontrati nelle varie sequenze si attribuiva la presenza o no di LGE in ognuno di questi.



1. basal anterior
2. basal anteroseptal
3. basal inferoseptal
4. basal inferior
5. basal inferolateral
6. basal anterolateral
7. mid anterior
8. mid anteroseptal
9. mid inferoseptal
10. mid inferior
11. mid inferolateral
12. mid anterolateral
13. apical anterior
14. apical septal
15. apical inferior
16. apical lateral
17. apex

Figura 16 Bull's eye del VS *Cerqueira & coll., 2002*

3.3) ANALISI STATISTICA

Le variabili quantitative continue sono state riportate come mediana (25°-75° percentile).

Le variabili qualitative categoriche sono state riportate in numero assoluto e percentuale.

Quest'ultime sono state studiate attraverso il test chi-quadrato o il test di Fisher mentre per le quantitative è stato utilizzato il test t di Student.

Per l'analisi degli eventi nel tempo sono stati utilizzati i diagrammi di Kaplan-Meier.

Vengono considerati significativi i valori di probabilità $p < 0.05$ ed è stato utilizzato il software SPSS 23 per l'analisi statistica.

4) RISULTATI

4.1) CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

4.1.1) CARATTERISTICHE GENERALI ED ESITO CLINICO

La popolazione che è stata oggetto di studio ha incluso 67 pazienti, 42 maschi (63%) e 25 femmine (37%).

L'età mediana di diagnosi è stata di 36 anni (± 16), il più giovane ha ricevuto la diagnosi a 10 anni e il più anziano a 69.

Seguendo i Padua Criteria, 10 pazienti (15%) erano affetti da ACM a fenotipo sinistro e gli altri 57 (85%) biventricolare.

La diagnosi istopatologica è avvenuta in 15 pazienti (22%), tramite autopsia o biopsia endomiocardica.

La causa più comune per cui è stata rivolta l'attenzione medica è rappresentata dalle aritmie ventricolari, avvenute in 32 pazienti (48%). Meno frequente, in 6 pazienti (9%), la storia familiare (per MCI e/o cardiomiopatie).

In altri 16 (24%) la causa è stata la sintomatologia positiva per dolore toracico o sincope, in 9 (13%) altre anomalie all'ECG e in soli 2 pazienti (3%) l'insufficienza cardiaca.

Le aritmie ventricolari hanno rappresentato l'esito clinico di 14 pazienti (21%), tra cui 6 (9%) aritmie ventricolari maggiori, 9 (13%) tachicardie ventricolari sostenute, 5 (7%) recidive aritmiche, 2 (3%) recidive aritmiche multiple e 2 (3%) hanno avuto esito di MCI.

In 3 pazienti (5%) è avvenuta progressione a insufficienza cardiaca, 2 (3%) sono arrivati al trapianto cardiaco e sono avvenute 7 morti (10%) per causa cardiaca.

Altri 8 pazienti (12%) hanno avuto delle riacutizzazioni con dolore toracico, troponine elevate e coronarie non coinvolte, denominate "hot phase".

In 33 pazienti (49%) è stato impiantato un ICD, 20 (30%) per prevenzione primaria e 5 volte (7%) sono state effettuate terapie appropriate (Tabella 1).

Tabella 1 Caratteristiche demografiche e clinica della popolazione di studio

Variabili	**N=67 (%)**
Sesso maschile	42 (63)
Età di diagnosi	36 ± 16
ACM fenotipo sinistro	10 (15)
ACM fenotipo biventricolare	57 (85)
Diagnosi istopatologica	15 (22)
Segni e/o sintomi che hanno portato all'attenzione medica	
- Storia familiare per MCI/cardiomiopatia	6 (9)
- Anomalie all'ECG	9 (13)
- Dolore toracico o sincope	16 (24)
- Aritmie ventricolari	32 (48)
- Insufficienza cardiaca	2 (3)
Esito clinico	
- Aritmie ventricolari	14 (21)
- Tachicardia ventricolare sostenuta	9 (13)
- Evento aritmico maggiore	6 (9)
- MCI	2 (3)
- Recidiva aritmica	5 (7)
- Recidiva aritmica multipla	2 (3)
- Insufficienza cardiaca	3 (5)
- Trapianto cardiaco	2 (3)
- Morte cardiaca	7 (10)
- "Hot Phase"	8 (12)
ICD	33 (49)
- ICD per prevenzione primaria	20 (30)
- Terapia appropriata	5 (7)

4.1.2) GENETICA

L'analisi genetica ha riscontrato mutazioni in 23 pazienti (34%), i restanti 44 (66%) presentavano geni wild tipe.

Il gene più coinvolto è stata la desmoplachina (DSP), in 12 pazienti (18%).

Seguono desmogleina 2 (DSG2) in 5 pazienti (8%), placofillina 2 (PKP2) e filamina C (FLNC), entrambe in 4 pazienti (6%).

I primi tre fanno parte dei geni desmosomiali, così come la desmocollina 2 (DSC2), mutata in 2 pazienti (3%) e la placoglobina (JUP), mai mutata.

Anche in questa popolazione i geni desmosomiali si configurano come maggiormente coinvolti rispetto ai non desmosomiali, rappresentando 23 delle 31 mutazioni osservate (74%).

Tra i non desmosomiali, oltre alla FLNC, è stata riscontrata mutata la laminina A (LMNA) in 3 pazienti (5%) e la desmina (DES) in 1 paziente (5%) (Tabella 2).

Tabella 2 Analisi genetica della popolazione di studio

Genetica	**N=67 (%)**
Negativa	44 (66)
Positiva	23 (34)
- DSP	12 (18)
- PKP2	4 (6)
- DSG2	5 (8)
- DSC2	2 (3)
- DES	1 (2)
- LMNA	3 (5)
- FLNC	4 (6)

4.1.3) ECG

L'ECG era normale in 9 pazienti (14%).

Le anomalie più comuni sono stati i bassi voltaggi, riscontrati in 31 pazienti (47%), e le onde T invertite in V1-V3, anch'esse nello stesso numero di pazienti.

Il coinvolgimento delle T invertite arrivava fino a V4 in 25 pazienti (38%). L'inversione di onda T nelle derivazioni inferiori è stata riscontrata in 20 pazienti (30%) e nelle derivazioni laterali in 23 (35%).

10 pazienti (15%) presentavano un blocco di branca destro completo e altri 6 (9%) incompleto mentre nessuno presentava blocco di branca sinistro, né completo né incompleto.

Il fenomeno di terminal activation delay era presente in 16 pazienti (24%) mentre le classiche onde epsilon solo in 4 (6%), ormai declassificate a criterio minore nei nuovi criteri di Padova.

La fibrillazione atriale si è osservata in 3 pazienti (5%) (Tabella 3).

Tabella 3 Caratteristiche elettrocardiografiche della popolazione di studio

ECG	**N=67 (%)**
- Normale	9 (14)
- Fibrillazione atriale	3 (5)
- Bassi voltaggi	31 (47)
- Onde T invertite (V1-V3)	31 (47)
- Onde T invertite (V1-V4)	25 (38)
- Onde T invertite (derivazioni inferiori)	20 (30)
- Onde T invertite (derivazioni laterali)	23 (35)
- Onde epsilon	4 (6)
- BBDi	6 (9)
- BBD	10 (15)
- BBS	0 (0)
- TAD	16 (24)

4.2) ANALISI DELLA POPOLAZIONE IN RELAZIONE AL FENOTIPO

Le caratteristiche generali come sesso ed età di diagnosi sono risultate sovrapponibili, i maschi rappresentano il 60% (6) e 63% (36) rispettivamente nel fenotipo sinistro e biventricolare, mentre l'età di diagnosi 34 e 36.
Gli impianti di ICD risultano maggiori nel biventricolare, 29 (51%) contro 4 (40%) del sinistro, così come gli impianti di ICD in prevenzione primaria, 19 (33%) contro 1 (10%).

Le aritmie ventricolari sono avvenute in percentuale quasi eguale, in 2 pazienti (20%) per il sinistro e 12 (21%) per il biventricolare.
Tra queste, per il fenotipo sinistro, 1 (10%) tachicardia ventricolare sostenuta, 2 (20%) aritmie ventricolari maggiori, 1 (10%) recidiva aritmica e nessun caso di MCI, avvenuta in 2 pazienti (3%) a fenotipo biventricolare.
Per quest'ultimo le altre aritmie sono state: tachicardia ventricolare sostenuta in 8 pazienti (14%), aritmie ventricolari maggiori in 4 (7%), recidiva aritmica in 4 (7%) e recidiva aritmica multipla in 2 (3%).
L'hot phase si è verificata in 2 pazienti (20%) a fenotipo sinistro e in 6 (11%) biventricolare.
In nessun paziente a fenotipo sinistro si è verificata insufficienza cardiaca o si è ricorsi a trapianto, cosa avvenuta in 3 (5%) e 2 (4%) pazienti per il biventricolare.
Anche l'esito di morte cardiaca si è verificato solamente nel fenotipo biventricolare, evento avvenuto in 7 pazienti (13%) (Tabella 4).

Tabella 4 Caratteristiche generali in relazione al fenotipo

Variabili	**ACM sinistra N=10 (%)**	**ACM biventricolare N=57 (%)**
Sesso maschile	6 (60)	36 (63)
Età di diagnosi	34 ± 21	36 ± 15
ICD	4 (40)	29 (51)
ICD per prevenzione primaria	1 (10)	19 (33)
Esito clinico		
Aritmie ventricolari	2 (20)	12 (21)
- Tachicardia ventricolare sostenuta	1 (10)	8 (14)
- Evento aritmico maggiore	2 (20)	4 (7)
- MCI	0 (0)	2 (4)
- Recidiva aritmica	1 (10)	4 (7)
- Recidiva aritmica multipla	0 (0)	2 (4)
Insufficienza cardiaca	0 (0)	3 (5)
Trapianto cardiaco	0 (0)	2 (4)
"Hot phase"	2 (20)	6 (11)
Morte cardiaca	0 (0)	7 (12)

L'ECG era normale in soli 4 pazienti (7%) a fenotipo biventricolare, e in 5 (50%) nel sinistro. Per quest'ultimo l'anomalia più comune sono i bassi voltaggi, criterio diagnostico per questo fenotipo, presenti in 4 pazienti (40%) e seguiti dall'inversione di onde T nelle derivazioni inferiori e laterali, rispettivamente in 2 (20%) e 3 (30%) dei pazienti. In 2 (20%) sono stati riscontrati TAD.

Per il biventricolare molto comuni le onde T invertite in V1-V3, in 31 pazienti (55%), arrivando fino a V1-V4 in 25 (45%), tipico delle forme estese. Anche qui si riscontrano T invertite in derivazioni inferiori e laterali, rispettivamente in 18 (32%) e 20 (36%) pazienti. Le onde epsilon, sono presenti in soli 4 pazienti (7%).

Il blocco di branca destro completo in 10 (18%) e incompleto in 6 (11%).

La fibrillazione atriale si è presentata in 3 pazienti (5%) mentre i TAD in 14 (25%). (Tabella 5).

Tabella 5 Caratteristiche elettrocardiografiche in relazione al fenotipo

Variabili	**ACM sinistra N=10 (%)**	**ACM biventricolare N=57 (%)**
Normale	5 (50)	4 (7)
Fibrillazione atriale	0 (0)	3 (5)
Bassi voltaggi	4 (10)	27 (49)
Onde T invertite (V1-V3)	0 (0)	31 (55)
Onde T invertite (V1-V4)	0 (0)	25 (45)
Onde T invertite (derivazioni inferiori)	2 (20)	18 (32)
Onde T invertite (derivazioni laterali)	3 (30)	20 (36)
Onde epsilon	0 (0)	4 (7)
BBDi	0 (0)	6 (11)
BBD	0 (0)	10 (18)
BBS	0 (0)	0 (0)
TAD	2 (20)	14 (25)

La genetica è positiva in 8 pazienti (80%) a fenotipo sinistro e in soli 17 (30%) per il biventricolare.

In entrambe il gene più coinvolto è la desmoplachina, in 4 pazienti (40%) nel fenotipo sinistro e 8 (14%) nel biventricolare.

Per quest'ultimo erano mutati anche altri geni desmosomiali come placofillina 2 in 4 pazienti (7%), desmogleina 2 in 5 (9%) e desmocollina 2 in 2 (4%), tutti e tre non riscontrati nel fenotipo sinistro.

Per il sinistro le altre mutazioni erano geni non desmosomiali come desmina e laminina A, entrambe in 1 paziente (10%), e filamina C in 2 pazienti (20%).

Laminina A e Filamina C sono state osservate anche nel biventricolare, entrambe in 2 pazienti (4%) (Tabella 6).

Tabella 6 Analisi genetica in relazione al fenotipo

Genetica	**ACM sinistra N=10 (%)**	**ACM biventricolare N=57 (%)**
Negativa	2 (20)	40 (70)
Positiva	8 (80%)	17 (30)
- DSP	4 (40)	8 (14)
- PKP2	0 (0)	4 (7)
- DSG2	0 (0)	5 (9)
- DSC2	0 (0)	2 (4)
- DES	1 (10)	0 (0)
- LMNA	1 (10)	2 (4)
- FLNC	2 (20)	2 (4)

4.3) STUDIO DI RMC

Confrontando il fenotipo sinistro con il biventricolare è risultato che i valori relativi al ventricolo sinistro fossero abbastanza sovrapponibili.

Nello specifico, il volume telediastolico indicizzato (iVTD) è 94 per il sinistro e 93 per il biventricolare, mentre la frazione di eiezione 54 per entrambi.

I valori relativi al ventricolo destro, come prevedibile, sono risultati marcatamente più coinvolti nel biventricolare e preservati nel sinistro.

Il volume telediastolico indicizzato è 80 per il fenotipo sinistro e 109 per il biventricolare mentre la FE 62 e 45.

L'infiltrazione di grasso del VS è stata osservata in 4 pazienti (40%) a fenotipo sinistro e nessuno di loro aveva infiltrazione del VD.

Nel biventricolare in 34 pazienti (67%) nel VS e in 32 (63%) nel VD.

Nel fenotipo sinistro, l'analisi di qualitativa LGE secondo Bull's Eye dimostra come le regioni più coinvolte siano l'anteriore e l'antero-laterale, entrambe in 9 pazienti (90%), seguite dall'inferiore ed infero-laterale, coinvolte in 8 pazienti (80%) (Figura 17).

Meno coinvolta la regione settale, in 6 pazienti (60%), ed è interessante notare come in nessun caso il coinvolgimento del setto avvenga in maniera isolata.

Il ring pattern si osserva in 6 pazienti (60%), e di questi 4 (40%) hanno anche un coinvolgimento settale (Tabella 7).

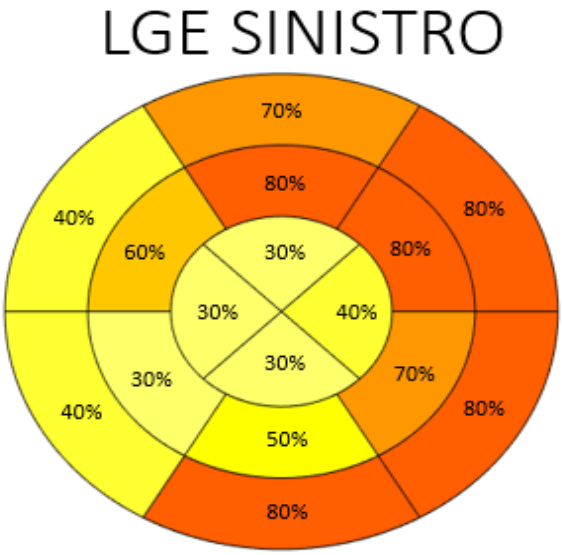


Figura 17 Distribuzione Bull's Eye del fenotipo sinistro

L’analisi qualitativa LGE nel fenotipo biventricolare dimostra come le regioni più coinvolte sia l’infero-laterale e l’antero-laterale, rispettivamente in 51 (89%) e 50 (88%) pazienti (Figura 18).

Anche la regione inferiore risulta colpita in molti pazienti, 42 (72%), e l’unica differenza con il fenotipo sinistro è un minor coinvolgimento anteriore, presente in 29 pazienti (51%), contro il 90% del sinistro.

Anche qui il setto è coinvolto in un minor numero di pazienti, 35 (62%), ed è ancor più evidente come il suo coinvolgimento isolato rappresenti un’eccezione, in quanto dei 35 pazienti solo 1 (2%) lo presentava.

Il ring pattern è presente in 32 pazienti (56%) e di questi 26 (46%) presentano un coinvolgimento anche settale (Tabella 7).

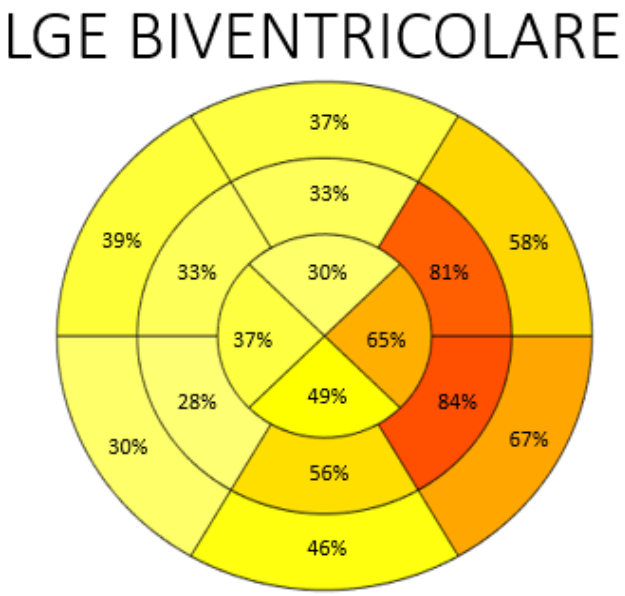


Figura 18 Distribuzione Bull's Eye del fenotipo biventricolare

I valori di fibrosi totale sono risultati sovrapponibili, con valore medio di 7 per la fibrosi in Full Width Half Maximum, 6 nel fenotipo sinistro e 7 nel biventricolare. In entrambi è 10 secondo 2 deviazioni standard, 6 secondo 3 deviazioni standard e 2 secondo 5 deviazioni standard (Fig. 19).

Anche i valori di fibrosi di zona grigia sono sovrapponibili, con valore medio di 3 quando viene calcolata come differenza tra 2 deviazioni standard e Full Width Half Maximum. Sempre 3 quando viene calcolata come differenza tra 2 deviazioni standard e 3 deviazioni standard. Il valore sale a 7 se calcolata come differenza tra 2 deviazioni standard e 5 deviazioni standard (Tabella 7).

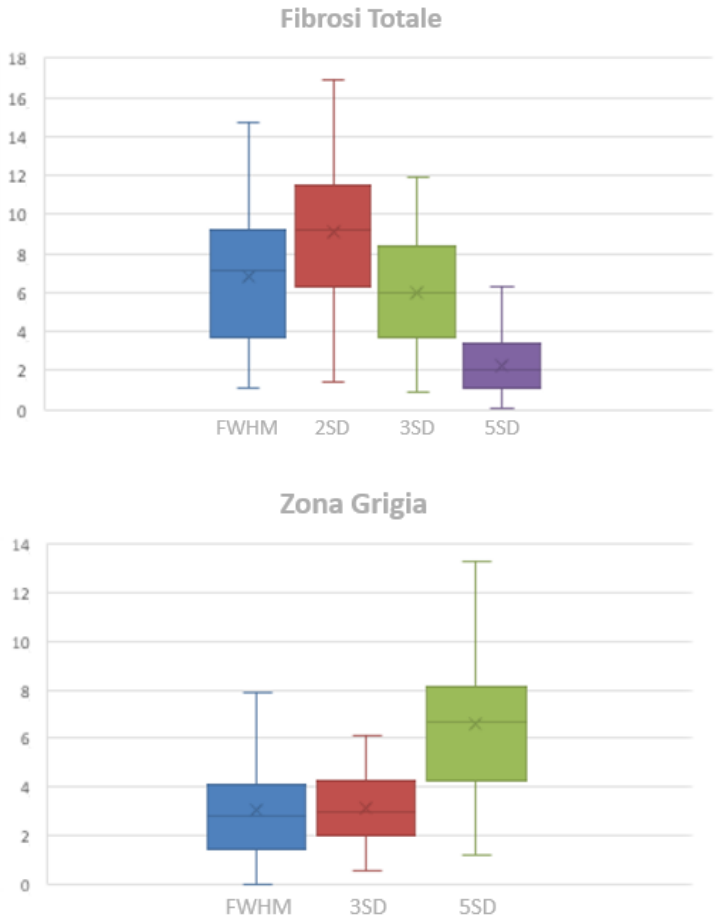


Figura 19 Distribuzione TF e GZF secondo diversi riferimenti

Tabella 7 Analisi di RMC in relazione al fenotipo

Variabili	**ACM sinistra/biv N=67 (%)**	**ACM sinistra N=10 (%)**	**ACM biventricolare N=57 (%)**
iVTD VS (mL/m^2)	93 ± 19	94 ± 22	93 ± 19
iVTD VD (mL/m^2)	105 ± 23	80 ± 14	109 ± 25
FE VS (%)	54± 9	54 ± 10	54±9
FE VD (%)	48 ± 10	62 ± 7	45 ± 10
Infiltrazione grassa VS	38 (57)	4 (44)	34 (67)
Infiltrazione grassa VD	32 (48)	0 (0)	32 (63)
LGE VS			
- inferiore	50 (75)	8 (80)	42 (72)
- infero-laterale	59 (88)	8 (80)	51 (89)
- antero-laterale	59 (88)	9 (90)	50 (88)
- anteriore	38 (57)	9 (90)	29 (51)
- settale	41 (61)	6 (60)	35 (62)
- ring pattern	38 (57)	6 (60)	32 (56)
- ring pattern con coinvolgimento settale	30 (45)	4 (40)	26 (46)
- assenza di ring pattern	29 (43)	4 (40)	25 (43)
- coinvolgimento settale isolato	1 (1)	0 (0)	1 (2)
TF_{FWHM} (g)	7 ± 4	6 ± 3	7 ± 4
TF 2SD (g)	10 ± 4	10 ± 4	10 ± 5
TF 3SD (g)	6 ± 3	6 ± 3	6 ± 3
TF 5SD (g)	2 ± 2	2 ± 2	2 ± 2
GZF_{FWHM} (g)	3 ± 2	3 ± 3	3 ± 2
GZ 3DS (g)	3 ± 2	3 ± 2	3 ± 2
GZ 5DS (g)	7 ± 4	7 ± 4	7 ± 4

4.4) ANALISI RMC-OUTCOME

Gli outcome presi in considerazione sono stati:

- Aritmie ventricolare maggiori
- Recidive aritmiche
- Insufficienza cardiaca
- Trapianto cardiaco
- Morte cardiaca

La disfunzione ventricolare, intesa come frazione di eiezione inferiore a 50%, così come le anomalie cinetiche e la dilatazione ventricolare sinistra, sono risultate non significative per i vari outcome.
Le uniche correlazioni si sono verificate tra dilatazione del ventricolo destro e insufficienza cardiaca (p=0.02) e infiltrazione grassa del ventricolo destro e aritmie ventricolari maggiori (p=0.04).
Anche la localizzazione LGE secondo Bull's Eye si è rivelata non significativa per l'outcome e non sono state riscontrate differenze tra ring pattern e assenza di ring pattern.

All'analisi statistica i pazienti con valori elevati di GZF presentano un maggior rischio di recidiva aritmica rispetto a quelli con valori inferiori (p=0.012 in GZF_{FWHM} e p=0.043 in GZF_{3SD}). I valori in 5SD non hanno raggiunto la significatività (Fig. 20).

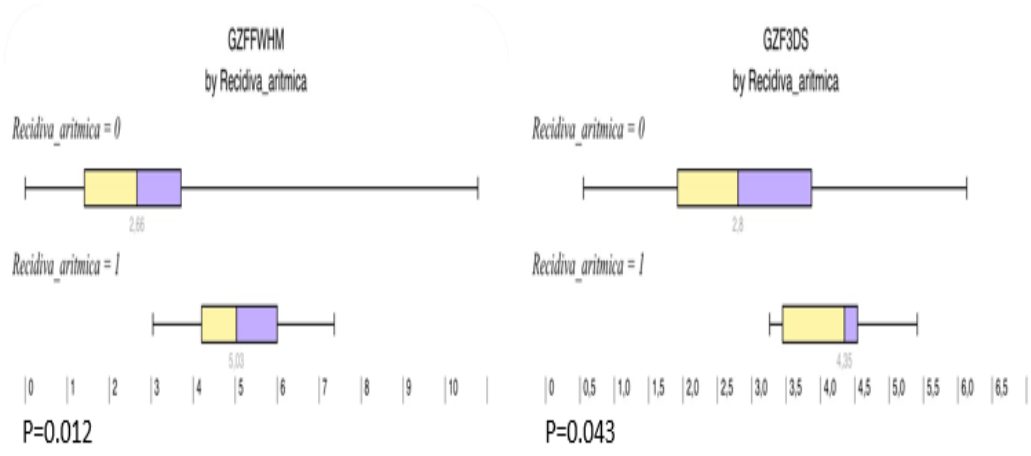


Figura 20 Rapporto tra GZF e recidiva aritmica

I pazienti con valori elevati di TF hanno una maggiore probabilità di morire per causa cardiaca rispetto a quelli con valori inferiori (p=0.005 in FWHM e 3SD e p=0.008 in 2SD) (Fig.21).

Anche in questo caso i valori in 5SD non hanno raggiunto la significatività (p=0.055).

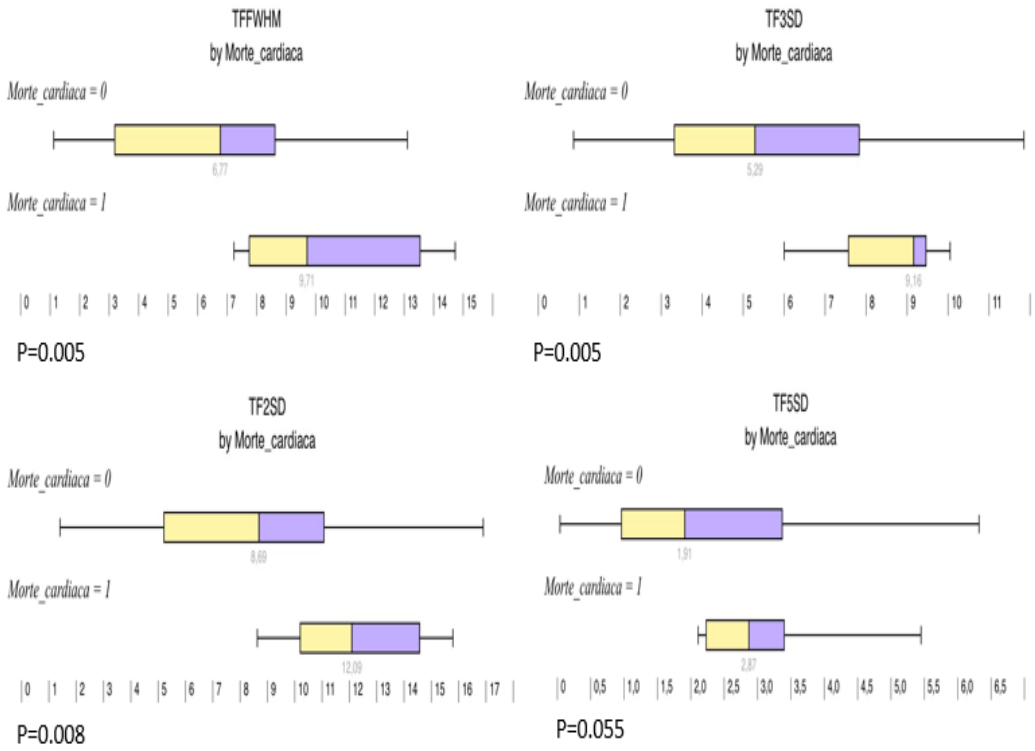


Figura 21 Rapporto tra TF e morte cardiaca

Analizzando il grafico di Kaplan-Meier relativo alla sopravvivenza, i pazienti con TF superiore al cut-off (8g in 2SD) hanno sopravvivenza minore nel tempo considerando la causa di morte cardiaca, senza però raggiungere la significatività (Fig. 22).

La mortalità cardiaca si verifica in genere dopo diversi anni dalla diagnosi e in nessun caso avviene nei pazienti con valori inferiori al cut-off di riferimento.

I pazienti con GZF elevata (>5g in 3SD) presentano un maggior rischio di recidiva aritmica nel tempo con valori statisticamente significativi (logRank p=0.044) (Fig.23).

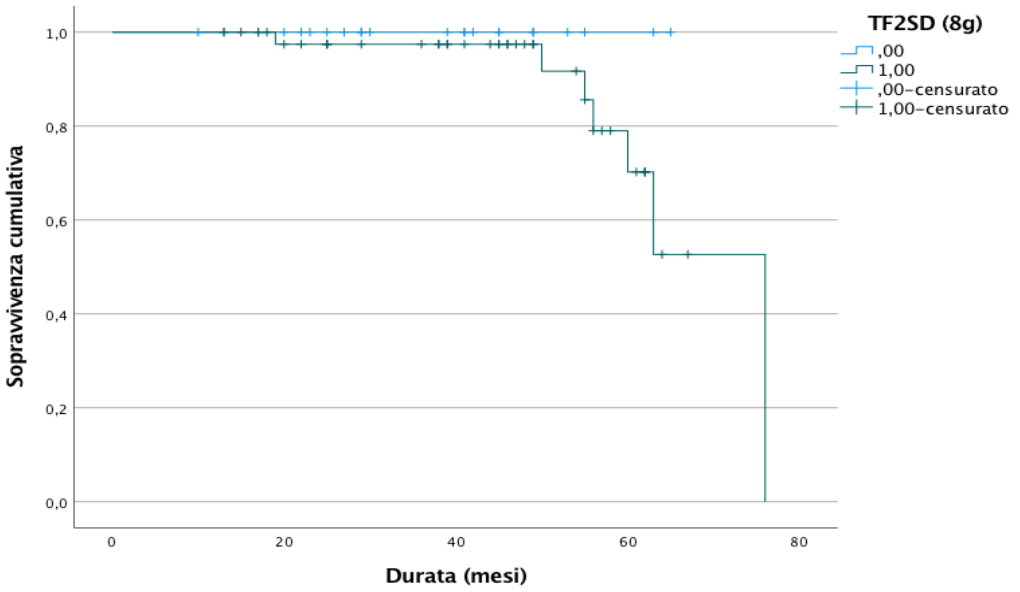


Figura 22 Diagramma Kaplan-Meier per Morte cardiaca-Fibrosi

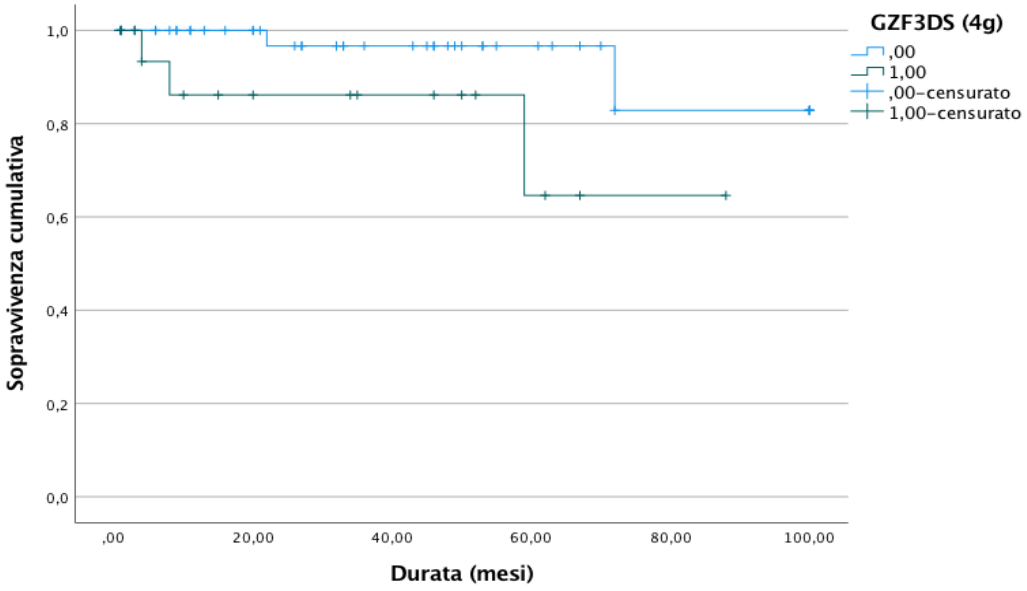


Figura 23 Diagramma Kaplan-Meier per Recidiva aritmica-Fibrosi di zona grigia

I valori di TF hanno dimostrato alta significatività anche se correlati alla ridotta FE del ventricolo sinistro, intesa come valori <45%.
Il valore più significativo è stato quello di TF_{FWHM} (p=0.001), seguito da TF_{2SD} (p=0.007), TF_{3SD} (p=0.02) e TF_{5SD} (p=0.03) (Tabella 8).

Tabella 8 Relazione tra TF e FE

Variabili	**N (%)**	**P value**
TF_{FWHM} >8	10 (77)	**0.001**
TF_{2SD}>9	11 (85)	**0.009**
TF_{3SD}>6	10 (77)	**0.02**
TF_{5SD}>2	10 (77)	**0.03**

Il valore di FE <45% si correla a sua volta con la progressione a insufficienza cardiaca nelle forme biventricolari (p=0.02) e non calcolabile nel fenotipo sinistro in quanto questo evento non si è mai verificato tra questi pazienti.
Lo scompenso cardiaco si è visto correlato anche con la dilatazione del VD (p=0.02) (Tabella 10).

Tabella 9 Relazione tra FE VS/dilatazione VD e insufficienza cardiaca

Variabile	**N (%)**	**P value**
FE VS < 45	2 (100)	**0.02**
Dilatazione VD	3 (100)	**0.02**

5) DISCUSSIONE

La caratteristica distintiva dell'ACM è la sostituzione fibro-adiposa che sta alla base delle anomalie strutturali, morfo-funzionali ed aritmiche.
La diagnosi di ACM è multiparametrica e si basa su 6 categorie descritte nei Padua Criteria del 2020.
Rispetto ai precedenti criteri del 2010 viene aggiunto l'utilizzo della RMC e la formulazione di criteri specifici per il fenotipo sinistro e biventricolare.
Lo studio si propone di analizzare le caratteristiche in RMC di questi due fenotipi e valutare l'efficacia della RMC anche in ambito prognostico.
Oltre ai classici valori funzionali relativi a disfunzione e dilatazione ventricolare, viene analizzata la localizzazione LGE e quantificata la TF e GZF.
La letteratura ha già dimostrato come questi due ultimi dati di RMC siano efficaci nel valutare l'outcome nel paziente con cicatrici di origine ischemica. Il nostro risulta essere il primo studio che valuta la loro efficacia nell'ACM.

Coerentemente alla letteratura la patologia si verifica più frequentemente nel sesso maschile e con età mediana di diagnosi di 36 anni.
Il fenotipo biventricolare ha prevalenza maggiore rispetto al sinistro.
Per il fenotipo sinistro la genetica è positiva in quasi tutti i pazienti e per il biventricolare i numeri sono minori rispetto a quelli osservati in letteratura.
Questo riflette le nuove indicazioni dei Padua Criteria, che restringono l'analisi genetica nel fenotipo biventricolare e la rendono obbligatoria nel sinistro.
Anche in questa coorte i geni desmosomiali sono i più coinvolti.
Le aritmie ventricolari sono l'evento che più frequentemente porta all'attenzione medica nonché l'esito clinico più comune, verificandosi in percentuale uguale in entrambi i fenotipi, mentre gli esiti di insufficienza cardiaca, ricorso a trapianto e morte cardiaca si verificano solo nel biventricolare.
Il coinvolgimento di entrambi i ventricoli, rispetto al solo coinvolgimento sinistro, sembrerebbe esporre il paziente a maggior rischio di insufficienza e morte cardiaca, ma non necessariamente a maggiori eventi di tipo aritmico.

In RMC, i valori di FE e iVTD del VS sono sovrapponibili nei due fenotipi.
Sembrerebbe che l'entità di danno del VS non venga influenzata dal fatto che questo sia coinvolto in maniera isolata o insieme al VD.
Per il VD, come prevedibile, i valori di FE e iVTD sono preservati nel fenotipo sinistro e marcatamente alterati nel biventricolare.
Analizzando la localizzazione della cicatrice fibrosa si osserva come nel fenotipo sinistro le regioni maggiormente coinvolte siano l'anteriore e l'antero-laterale, mentre nel biventricolare l'infero-laterale e l'antero-laterale.
In entrambi il setto è la regione meno coinvolta, dati coerenti alla letteratura, secondo cui l'assenza del coinvolgimento settale aiuti la diagnosi differenziale con altre cardiomiopatie non ischemiche come la sarcoidosi (52,54).
È interessante notare come il setto venga coinvolto sempre in associazione ad altre regioni, con un singolo caso di coinvolgimento settale isolato.
Sono state confrontate le regioni interessate con l'outcome del paziente ma nessuna si è rivelata predittiva ed anche paragonando i pazienti ring pattern positivi con i negativi non è emersa alcuna differenza.

I valori di TF e GZF sono sovrapponibili per i due fenotipi e la relazione tra questi due nuovi parametri e l'outcome del paziente ha fornito dati molto incoraggianti.
La TF ha dimostrato grande capacità nel predire la morte cardiaca, evento che non avviene in nessun paziente al di sotto del cut-off preso in considerazione, mentre la GZF è risultata altamente predittiva per le recidive aritmiche.
Nonostante la capacità di predire le recidive aritmiche, non è stata riscontrata correlazione con la morte cardiaca per aritmia ventricolare maggiore, a differenza degli studi di TF e GZF su cardiopatia ischemica, che dimostrano grande efficacia predittiva per questo evento (74,75).
Nel nostro studio il ridotto numero di pazienti in cui si verifica MCI potrebbe aver influenzato il dato e rimane quindi da studiare la relazione tra quantità di fibrosi e insorgenza di aritmie mortali.
Per tutti i valori presi in considerazione TF e GZF si sono rivelati più precisi in FWHM, 2SD e 3SD e il loro uso dovrebbe essere incoraggiato rispetto a quello in 5SD.

Un’ulteriore correlazione altamente significativa è quella riscontrata tra TF/GZF e la FE del VS. Questo dato individuerebbe la fibrosi come causa di ridotta FE nell’ACM, correlazione apparentemente intuitiva ma che si è notata non essere presente in alcune cardiomiopatie non ischemiche come la CMD.
All’insufficienza cardiaca si correla anche la dilatazione del VD, dato che potrebbe giustificare perchè quest’esito clinico si verifichi nei soli pazienti a fenotipo biventricolare.

5.1) LIMITI DELLO STUDIO

Si tratta di uno studio retrospettivo le cui RMC sono ottenute da diversi centri che applicano diversi protocolli.
Sebbene vengano escluse le RMC di pessima qualità persiste comunque una certa variabilità nelle immagini.
Nel calcolo di TF e GZF molti confini vengono selezionati manualmente e sono soggetti di variabilità inter-operatore. Lo è anche la localizzazione LGE, che è ottenuta dall’operatore mediante il confronto dei vari piani di sequenza.
Il numero ridotto dei pazienti coinvolti risulta non ottimale dal punto di vista statistico.

6) CONCLUSIONI

La coorte dello studio conferma come anche nel fenotipo sinistro e biventricolare la diagnosi avvenga prevalentemente in giovani adulti di sesso maschile.
Il fenotipo biventricolare è più comune del sinistro e quest'ultimo ha più spesso genetica positiva. Anche in questa coorte i geni desmosomiali sono i più coinvolti.
Le aritmie ventricolari sono la forma di presentazione ed esito clinico più frequente, in maniera uguale nei due fenotipi mentre l'insufficienza cardiaca e la morte cardiaca si verificano solo nel biventricolare.

L'analisi di RMC dimostra come le regioni più coinvolte siano l'anteriore e l'antero-laterale per il fenotipo sinistro e l'antero-laterale e l'infero-laterale per il biventricolare. Il setto è la regione meno coinvolta e quasi mai in maniera isolata.
I valori funzionali del VS (FE e iVTD) sono sovrapponibili nei due fenotipi mentre quelli del VD sono totalmente preservati nel fenotipo sinistro.
Anche i valori di TF e GZF sono sovrapponibili, dimostrando che nei due fenotipi il VS sia affetto in maniera equiparabile.
Risultano significativi i valori di TF e GZF correlati alla FE del VS e quest'ultima si correla a sua volta all'insufficienza cardiaca.

La TF si è rivelata predittiva per la mortalità cardiaca e la GZF per le recidive aritmiche. Gli altri parametri in RMC, così come anche la localizzazione della cicatrice, non hanno dimostrato la stessa efficacia e questo valorizza ulteriormente l'impiego di TF e GZF nella stratificazione prognostica dei pazienti con ACM.
In definitiva la RMC ad oggi è fondamentale per la diagnosi di ACM, di fatti inserita nei nuovi criteri diagnostici, e il suo impiego in ambito prognostico sembra avere ottime prospettive future.

BIBLIOGRAFIA

1. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, Bauce B, Bariani R, Beffagna G, et al. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 21 settembre 2021;10(18):e021987.

2. Lancisi GM. De motu cordis et aneurysmatibus. Roma: G.M. Salvioni; 1728. Book II, ch. VI, par. XLVII.

3. Hippocrates, On diseases. Book I. Sacred disease. Book V.

4. Marrone D, Zampieri F, Basso C, Zanatta A, Thiene G. History of the discovery of Arrhythmogenic Cardiomyopathy: The history of arrhythmogenic cardiomyopathy (AC) is a paradigm in the progress of Cardiovascular Medicine knowledge, from nosology to diagnosis, treatment, and prevention. In this review, we focus on the discovery of this heart muscle disease at the beginning of Modern Medicine, something you cannot find on the Internet or PubMed. Eur Heart J. 7 aprile 2019;40(14):1100–4.

5. Laennec R. De l'auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur, fondé principalment sur ce nouveau moyen d'exploration. Paris: Brosson & Chaudé; 1819. Book II, ch. XV.

6. Osler W: The principles and practice medicine. 1905.

7. Dalla-Volta S, Battaglia G, Zerbini E. "Auricularization" of right ventricular pressure curve. Am Heart J. 1 gennaio 1961;61(1):25–33.

8. 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;65(2):384–98.

9. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. Jama. 2006;296(13):1593–601.

10. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in Young People. N Engl J Med. 21 gennaio 1988;318(3):129–33.

11. Maron BJ. Right ventricular cardiomyopathy: another cause of sudden death in the young. Vol. 318, New England Journal of Medicine. Mass Medical Soc; 1988.

12. Furlanello F, Bertoldi A, Dallago M, Furlanello C, Fernando F, Inama G, et al. Cardiac arrest and sudden death in competitive athletes with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Pacing Clin Electrophysiol. 1998;21(1):331–5.

13. Nava A, Thiene G, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Buja G, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: A study involving nine families. J Am Coll Cardiol. 1 novembre 1988;12(5):1222–8.

14. P R. 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.

15. 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. 15 novembre 1997;30(6):1512–20.

16. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC). Circulation. 21 novembre 2017;136(21):2068–82.

17. 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. giugno 2015;8(3):437–46.

18. 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. 1 novembre 2016;129(11):1170–7.

19. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of Sudden Death in Sports. J Am Coll Cardiol. 10 maggio 2016;67(18):2108–15.

20. 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. 3 aprile 2007;115(13):1710–20.

21. 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. 1 giugno 2010;12(6):861–8.

22. Dalal D, Nasir K, Bomma C, Prakasa K, Tandri H, Piccini J, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. Circulation. 20 dicembre 2005;112(25):3823–32.

23. 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. dicembre 2013;6(6):533–42.

24. Patten RD, Pourati I, Aronovitz MJ, Baur J, Celestin F, Chen X, et al. 17beta-estradiol reduces cardiomyocyte apoptosis in vivo and in vitro via activation of phospho-inositide-3 kinase/Akt signaling. Circ Res. 1 ottobre 2004;95(7):692–9.

25. Valente M, Calabrese F, Thiene G, Angelini A, Basso C, Nava A, et al. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Am J Pathol. febbraio 1998;152(2):479–84.

26. Ren J, Chen L, Zhang N, Chen X, Zhao Q, Chen K, et al. Plasma testosterone and arrhythmic events in male patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. ESC Heart Fail. 29 maggio 2020;7(4):1547–59.

27. 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. 7 aprile 2015;36(14):847–55.

28. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: dysplasia, dystrophy, or myocarditis? Circulation. 1996;94(5):983–91.

29. 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;9(4):e003631.

30. 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;95(4):460–8.

31. Fontaine G, Frank R, Guiraudon G, Pavie A, Tereau Y, Chomette G, et al. [Significance of intraventricular conduction disorders observed in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Arch Mal Coeur Vaiss. 1 agosto 1984;77(8):872–9.

32. Basso C, Czarnowska E, Barbera MD, Bauce B, Beffagna 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. 1 agosto 2006;27(15):1847–54.

33. Dalal D, Molin LH, Piccini J, Tichnell C, James C, Bomma C, et al. Clinical Features of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Associated With Mutations in Plakophilin-2. Circulation. 4 aprile 2006;113(13):1641–9.

34. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Desmoplakin disease in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: early genotype–phenotype studies. Vol. 26, European heart journal. Oxford University Press; 2005.

35. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). The Lancet. 17 giugno 2000;355(9221):2119–24.

36. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. [citato 3 maggio 2022]. Disponibile su: https://academic.oup.com/eurheartj/article/33/9/1128/582450?login=false

37. Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Brodehl A, Alaminos M, Campos A, Schirmer I, et al. Novel desmin mutation p. Glu401Asp impairs filament formation, disrupts cell membrane integrity, and causes severe arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Circulation. 2018;137(15):1595–610.

38. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2016;68(22):2440–51.

39. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF, Connors S, French VM, Drenckhahn JD, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. Am J Hum Genet. 2008;82(4):809–21.

40. Taylor M, Graw S, Sinagra G, Barnes C, Slavov D, Brun F, et al. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy–overlap syndromes. Circulation. 2011;124(8):876–85.

41. Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, Stanchi F, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). Hum Mol Genet. 2001;10(3):189–94.

42. Te Riele AS, Agullo-Pascual E, James CA, Leo-Macias A, Cerrone M, Zhang M, et al. Multilevel analyses of SCN5A mutations in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy suggest non-canonical mechanisms for disease pathogenesis. Cardiovasc Res. 2017;113(1):102–11.

43. Loussouarn G, Sternberg D, Nicole S, Marionneau C, Le Bouffant F, Toumaniantz G, et al. Physiological and pathophysiological insights of Nav1. 4 and Nav1. 5 comparison. Front Pharmacol. 2016;6:314.

44. Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-β3 gene cause

arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. Cardiovasc Res. 2005;65(2):366–73.

45. Mattesi G, Zorzi A, Corrado D, Cipriani A. Natural History of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. J Clin Med. 23 marzo 2020;9(3):878.

46. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy | Journal of the American College of Cardiology [Internet]. [citato 4 maggio 2022]. Disponibile su: https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/S0735-1097(00)00997-9

47. Phenotypic expression is a prerequisite for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy | EP Europace | Oxford Academic [Internet]. [citato 4 maggio 2022]. Disponibile su: https://academic.oup.com/europace/article/18/7/1086/2467062?login=true

48. 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. Br Heart J. marzo 1994;71(3):215–8.

49. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. Circulation. 6 aprile 2010;121(13):1533–41.

50. Marra MP, Leoni L, Bauce B, Corbetti F, Zorzi A, Migliore F, et al. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: comparison of 3D standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5(1):91–100.

51. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Circ Res. 15 settembre 2017;121(7):784–802.

52. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastastakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. Eur Heart J. 7 aprile 2020;41(14):1414–29.

53. Pelliccia A, Caselli S, Sharma S, Basso C, Bax JJ, Corrado D, et al. European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) joint position statement: recommendations for the indication and interpretation of cardiovascular imaging in the evaluation of the athlete's heart. Eur Heart J. 1 giugno 2018;39(21):1949–69.

54. Perazzolo Marra M, Cipriani A, Rizzo S, De Lazzari M, De Gaspari M, Akrami N, et al. Myocardial tissue characterization in arrhythmogenic cardiomyopathy: comparison between endomyocardial biopsy and cardiac magnetic resonance. Cardiovasc Imaging. 2021;14(8):1675–8.

55. Perazzolo Marra M, Rizzo S, Bauce B, De Lazzari M, Pilichou K, Corrado D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Herz. 2015;40(4):600–6.

56. Aquaro GD, Barison A, Todiere G, Grigoratos C, Ali LA, Di Bella G, et al. Usefulness of combined functional assessment by cardiac magnetic resonance and tissue characterization versus task force criteria for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2016;118(11):1730–6.

57. Borgquist R, Haugaa KH, Gilljam T, Bundgaard H, Hansen J, Eschen O, et al. The diagnostic performance of imaging methods in ARVC using the 2010 Task Force criteria. Eur Heart Journal–Cardiovascular Imaging. 2014;15(11):1219–25.

58. Cipriani A, Bauce B, De Lazzari M, Rigato I, Bariani R, Meneghin S, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Characterization of Left Ventricular Phenotype and Differential Diagnosis With Dilated Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 3 marzo 2020;9(5):e014628.

59. De Lazzari M, Zorzi A, Cipriani A, Susana A, Mastella G, Rizzo A, et al. Relationship between electrocardiographic findings and cardiac magnetic resonance phenotypes in arrhythmogenic cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2018;7(22):e009855.

60. 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;13(1):208–16.

61. Novak J, Zorzi A, Castelletti S, Pantasis A, Rigato I, Corrado D, et al. Electrocardiographic differentiation of idiopathic right ventricular outflow tract ectopy from early arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. EP Eur. 2017;19(4):622–8.

62. Miles C, Finocchiaro G, Papadakis M, Gray B, Westaby J, Ensam B, et al. Sudden Death and Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. Circulation. 9 aprile 2019;139(15):1786–97.

63. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA, Callis TE, Pollevick GD, Tester DJ, et al. Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia–associated mutations from background genetic noise. J Am Coll Cardiol. 2011;57(23):2317–27.

64. Andreasen C, Nielsen JB, Refsgaard L, Holst AG, Christensen AH, Andreasen L, et al. New population-based exome data are questioning the pathogenicity of previously cardiomyopathy-associated genetic variants. Eur J Hum Genet. settembre 2013;21(9):918–28.

65. Hoorntje ET, te Rijdt WP, James CA, Pilichou K, Basso C, Judge DP, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: pathology, genetics, and concepts in pathogenesis. Cardiovasc Res. 1 ottobre 2017;113(12):1521–31.

66. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RNW, Marchlinski FE, Anastasakis A, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. Circulation. 4 agosto 2015;132(5):441–53.

67. Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? - Zurich Open Repository and Archive [Internet]. [citato 4 maggio 2022]. Disponibile su: https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/154745/

68. Schuler PK, Haegeli LM, Saguner AM, Wolber T, Tanner FC, Jenni R, et al. Predictors of Appropriate ICD Therapy in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Long Term Experience of a Tertiary Care Center. PLoS ONE. 27 settembre 2012;7(9):e39584.

69. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Circulation. 23 dicembre 2003;108(25):3084–91.

70. Iliceto S, Razzolini. Manuale di cardiologia.

71. Nathan M, Ying LC, Pierre C, David B, João L. Assessment of Myocardial Fibrosis with Cardiac Magnetic Resonance. J Am Coll Cardiol. 22 febbraio 2011;57(8):891–903.

72. Vöhringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A, Sechtem U. Significance of Late Gadolinium Enhancement in Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (CMR). Herz Kardiovaskuläre Erkrank. 1 marzo 2007;32(2):129–37.

73. McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJS, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. Circulation. 2003;108(1):54–9.

74. Zegard A, Okafor O, De Bono J, Kalla M, Lencioni M, Marshall H, et al. Myocardial fibrosis as a predictor of sudden death in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2021;77(1):29–41.

75. Myocardial Fibrosis on CMR Predicts Ventricular Arrhythmias and Sudden Death [Internet]. American College of Cardiology. [citato 13 maggio 2022]. Disponibile su: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/journal-scans/2022/02/16/19/27/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-

cardiology%2fjournal-scans%2f2022%2f02%2f16%2f19%2f27%2fmyocardial-fibrosis-predicts-ventricular