

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI E
SANITÀ PUBBLICA

DIRETTORE: Ch.mo Prof. Federico Rea

U.O.S.D. CENTRO GENETICO PER LE CARDIOMIOPATIE
ARITMICHE E CARDIOLOGIA DELLO SPORT

RESPONSABILE: Ch.mo Prof. Domenico Corrado

TESI DI LAUREA

**Diagnosi e caratterizzazione fenotipica della
cardiomiopatia aritmogena: confronto tra i criteri
diagnostici della Task Force internazionale (2010) e i
"criteri di Padova" (2020)**

Relatore:

Ch.mo Prof. Domenico Corrado

Correlatore:

Prof. Alessandro Zorzi

Laureando:

Filippo Maria Rubbo

Anno accademico 2021/2022

Indice

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1 INTRODUZIONE	5
1.1 La cardiomiopatia aritmogena	5
1.1.1 Definizione	5
1.1.2 Epidemiologia	5
1.1.3 Storia Naturale	6
1.1.4 Caratteristiche morfologiche	8
1.1.5 Eziologia	10
1.1.6 Patogenesi	12
1.1.7 Terapia	14
1.1.8 Prognosi	17
1.2 Diagnosi	19
1.2.1 Criteri TF 1994	20
1.2.2 Criteri Task Force internazionale del 2010	22
1.2.3 Criteri internazionali del 2020	23
2 SCOPO DELLO STUDIO	37
3 MATERIALI E METODI	39
3.1 Disegno di studio e popolazione	39
3.2 Metodi	40
4 RISULTATI	43
4.0.1 Aspetti generali	43
4.0.2 Gruppi di studio	44
4.1 Confronto tra i criteri CMR	47
4.1.1 Gruppo Genetica positiva e gene elusive	47
4.1.2 Gruppo Genetica negativa	52

4.2	Confronto tra le diagnosi	58
4.2.1	Gruppo Genetica positiva e gene elusive	58
4.2.2	Gruppo Genetica negativa	63
5	DISCUSSIONE	67
6	CONCLUSIONI	73
	BIBLIOGRAFIA	75

Riassunto

Presupposti dello studio

La cardiomiopatia aritmogena (ACM) è una malattia genetica del muscolo cardiaco che può causare aritmie ventricolari e morte improvvisa. Nel 2020 sono stati proposti nuovi criteri diagnostici, i "criteri di Padova", in sostituzione ai precedenti criteri della Task Force (TF) internazionale del 2010. Le principali novità sono il maggior peso attribuito alla risonanza magnetica cardiaca per l'identificazione delle anomalie tissutali e l'introduzione di criteri per la definizione del coinvolgimento ventricolare sinistro, isolato (variante a dominanza sinistra) o associato a quello del ventricolo destro (variante biventricolare).

Scopo dello Studio

L'obiettivo dello studio è quello di confrontare i criteri di Padova con i precedenti criteri TF 2010 per la diagnosi e la caratterizzazione fenotipica in un gruppo di pazienti con cardiomiopatia aritmogena con base genetica/familiare e in un gruppo di casi sporadici, con esame genetico negativo.

Materiali e Metodi

Sono stati reclutati 117 pazienti con diagnosi di ACM secondo i criteri TF (età media 37 ± 16 anni), sottoposti a risonanza magnetica cardiaca (età media 39 ± 17 anni) con caratterizzazione tissutale e test genetico per la ricerca di mutazioni patogene. I reperti di imaging sono stati classificati secondo i più recenti nomogrammi specifici per età, sesso e superficie corporea dell'*EACVI*.

Risultati

Nei pazienti con almeno una mutazione patogena per ACM (n=63, 54%) o storia familiare positiva (n=4, 3%), la presenza di late gadolinium enhancement alla risonanza magnetica, suggestiva di cicatrice fibro-adiposa, ha permesso di identificare un coinvolgimento del ventricolo sinistro nel 75% dei casi (n=50). Nel 13% di questi (n=9) il ventricolo sinistro è risultato coinvolto in forma isolata, in accordo con i criteri di diagnosi per la variante left-dominant di ACM, vista la genetica positiva. Considerando l'intero set di criteri, una riclassificazione diagnostica ha interessato il 77% dei pazienti (n=53). La maggior parte (n=41, 61%) è risultata affetta da una forma biventricolare, mentre solo nel 22% dei casi (n=15) è stata confermata la diagnosi di cardiomiopatia aritmo-

gena a prevalente interessamento del ventricolo destro. La variante dominante sinistra di ACM (n=9, 13%) è risultata più frequente nei pazienti con mutazione di DSP o di geni non desmosomiali (10%) rispetto a quelli con altre mutazioni (3%). Tra i pazienti con genetica negativa (n=50, 43%), il late gadolinium enhancement per il ventricolo destro è stato evidenziato nel 50% dei casi (n=25), mentre un coinvolgimento del ventricolo sinistro è stato dimostrato nel 94% dei pazienti (n=47). Ciò ha reso possibile la riclassificazione a variante biventricolare nell'88% dei casi. Nel rimanente 6% dei pazienti (n=3), con cicatrice isolata del ventricolo sinistro, la diagnosi di ACM a dominanza sinistra è stata esclusa poiché secondo gli attuali criteri di Padova è necessario un risultato positivo del test genetico. Soltanto il 6% dei pazienti (n=3) ha conservato la diagnosi originaria di cardiomiopatia aritmogena a dominanza destra.

Conclusioni

I criteri di Padova, grazie al contributo fondamentale della caratterizzazione tissutale mediante risonanza magnetica, sono risultati molto sensibili nell'identificare il coinvolgimento del ventricolo sinistro nella ACM. Nonostante la ACM sia tradizionalmente considerata una malattia con prevalente coinvolgimento del ventricolo destro, la maggior parte dei pazienti (sia con malattia eredo-familiare sia privi di familiarità e con esame genetico negativo) è risultata affetta da una malattia biventricolare.

Abstract

Background

Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a genetic disease of the heart muscle that can cause ventricular arrhythmias and sudden death. In 2020, new diagnostic criteria were proposed, the "Padua criteria", replacing the previous 2010 International Task Force (TF) criteria. The most relevant novelties are the main role given to cardiac magnetic resonance imaging for the identification of tissue anomalies and the introduction of criteria for the left ventricular involvement, isolated (left-dominant variant) or associated with right ventricular abnormalities (biventricular variant).

Aim of the Study

The aim of the study is to compare the Padua criteria with the previously used TF criteria for the diagnosis and phenotypic characterization in a group of patients with arrhythmogenic cardiomyopathy with a genetic/familial basis and in a group of sporadic cases with negative genetic test.

Materials and Methods

The study population is composed of 117 patients diagnosed with ACM according to the TF criteria (mean age 37 ± 16). All of them underwent cardiac magnetic resonance with tissue characterization (mean age 39 ± 17) and genetic testing. Imaging findings were classified according to the current age, sex, and body surface specific nomograms provided by *EACVI*.

Results

In patients with at least one pathogenic mutation for ACM ($n = 63$, 54%) or positive family history ($n = 4$, 3%), the presence of late gadolinium enhancement on magnetic resonance, suggestive of fibroadipose scar, allowed to identify left ventricular involvement in 77% of patients. In 13% of these ($n = 9$) the left ventricle was involved in isolated form, in accordance with the diagnostic criteria for the left-dominant variant of ACM, given the positive genetics. Considering the entire set of criteria, a diagnostic reclassification involved 77% of patients ($n = 53$). Most ($n = 41$, 61%) were affected by a biventricular form, while only in 22% of cases ($n = 15$) the diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy predominantly affecting the right ventricle was

confirmed. The left dominant variant of ACM ($n = 9$, 13%) was more frequent in patients with DSP or non-desmosomal gene mutations (10%) than in those with other mutations (3%). Among patients with negative genetics ($n = 50$, 43%), late gadolinium enhancement for the right ventricle was found in 50% of cases ($n = 25$) while left ventricular involvement was demonstrated in 94% ($n = 47$) of them, thus allowing to reclassify the 88% of cases to biventricular ACM. In the remaining 6% of patients ($n = 3$), with an isolated scar of the left ventricle, the diagnosis of left-dominant ACM was excluded because according to the current Padua criteria a positive genetic test is required. Only 6% of patients ($n = 3$) retained the original diagnosis of right-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy.

Conclusions

The Padua criteria, thanks to the tissue characterization by cardiac magnetic resonance, are more sensitive in identifying the involvement of the left ventricle in ACM. Although ACM has traditionally been considered a disease with prevalent right ventricular involvement, the majority of patients (both with inherited or unfamiliar disease with negative genetic test) are affected by biventricular disease.

INTRODUZIONE

1.1 La cardiomiopatia aritmogena

1.1.1 Definizione

La Cardiomiopatia Aritmogena (ACM) è una malattia genetica a carico del muscolo cardiaco, caratterizzata da una sostituzione fibroadiposa del miocardio ventricolare che predispone clinicamente ad aritmie ventricolari e morte improvvisa.^[1]

L'originaria denominazione di *Cardiomiopatia Aritmogena del ventricolo destro* (ARVC) è stata rivista a seguito delle recenti evidenze di varianti della malattia nelle quali il coinvolgimento del ventricolo sinistro può essere parallelo o prevalente rispetto al ventricolo destro, ergo non soltanto secondario e tardivo.^{[2][3][4]}

1.1.2 Epidemiologia

L'incidenza della ACM nella popolazione è stimata tra 1 : 1000 e 1 : 5000.

Sulla base delle diagnosi di ACM in un ospedale periferico nell'arco di sette anni ($n = 80$), normalizzate per il numero di pazienti a esso afferenti ($n = 80.000$), è stata ipotizzata una frequenza della malattia di 1 : 1000.^[5]

L'opinione comune degli esperti è che l'incidenza si attesti più probabilmente intorno a 1 : 5000. A questo proposito, uno studio ha evidenziato che solo il 27% delle diagnosi nei centri a basso volume veniva poi confermata dai criteri diagnostici allora definiti.^[6]

L'elevata frequenza riscontrabile nel Nord-est italiano, da cui deriva l'appellativo di *venetian disease*, sembra essere imputabile non tanto a una reale elevata incidenza nella popolazione, quanto a una maggior predisposizione allo screening sistematico e specifico per ACM.^[7] Casi di ACM sono riportati in Europa, Stati Uniti e, seppur con minor prevalenza, anche in Asia e Africa.^{[7][8]}

Il sesso maschile è più frequentemente coinvolto rispetto al sesso femminile, con un rapporto di 3 : 1.^[9] Gli uomini, in aggiunta, presentano una clinica più severa rispetto alle donne. Tale discrepanza sembra essere legata all'influenza degli ormoni sessuali sull'evoluzione della patologia e alle differenze sesso-correlate nella durata e nell'intensità dell'esercizio fisico.^{[10] [11]}

In circa la metà dei casi la ACM si manifesta in forma familiare, aspetto rilevante per lo screening nei parenti dei pazienti affetti.^[9]

Nei soggetti andati incontro a morte improvvisa, la prevalenza di ACM è relativamente alta. Un'analisi post-mortem su un campione di 60 giovani under 35 morti improvvisamente tra il 1979 e il 1986 in Veneto (Italia) ha evidenziato la presenza di ACM in 12 soggetti (20%).^[1] In uno studio americano su 100 pazienti con ACM, la morte improvvisa è stata la prima manifestazione in 23 casi (23%).^[8] Negli atleti vittima di morte improvvisa, l'incidenza di ACM è all'incirca del 13%.^{[12] [13] [14]}

1.1.3 Storia Naturale

L'espressione clinica della malattia è estremamente variegata.

Ad una quota di pazienti con diagnosi di ACM asintomatici, individuati con lo screening familiare, si contrappone una quota di pazienti sintomatici variabilmente severi. Gli outcomes più temibili sono la morte improvvisa, spesso come prima manifestazione di malattia e conseguente all'instabilità elettrica ventricolare; e l'insufficienza cardiaca, esito del processo di sostituzione fibroadiposa del miocardio ventricolare contrattile, per la quale può rendersi necessario il trapianto.^{[4] [15]}

Tradizionalmente la storia naturale della ACM viene suddivisa in quattro fasi:

1. Fase occulta, caratterizzata da alterazioni strutturali minori o assenti in pazienti asintomatici. La morte improvvisa può verificarsi già in questo stadio precoce come prima manifestazione di malattia, specialmente nei giovani asintomatici.
2. Fase manifesta, contraddistinta da alterazioni strutturali e funzionali del ventricolo destro, cui conseguono aritmie ventricolari responsabili di palpitazioni, sincope o morte improvvisa.
3. Fase dell'insufficienza ventricolare destra, caratterizzata da una disfunzione sistolica severa del ventricolo destro e da una disfunzione minima o assente del sinistro.

4. Fase dell'insufficienza cardiaca biventricolare, dominata da una disfunzione sistemica globale e dalle sue complicanze, quali fibrillazione atriale ed eventi tromboembolici. In questa fase la ACM può mimare la cardiomiopatia dilatativa.^[7]

Una minoranza dei pazienti presenta delle varianti contraddistinte da un coinvolgimento precoce e prevalente del ventricolo sinistro.^[3]

Durante la fase occulta la ACM può mimare la miocardite, presentandosi con riacutizzazioni periodiche dominate da dolore toracico, elevazione della troponinemia e alterazioni elettrocardiografiche della ripolarizzazione ventricolare (hot phases), accompagnate o meno da aritmie ventricolari.^[7]

Un recente studio su modelli animali ha ipotizzato un possibile meccanismo patogenetico alla base delle aritmie ventricolari in fase precoce, in assenza di alterazioni strutturali del miocardio ventricolare. Il substrato aritmico risiederebbe in un'anomala interazione tra desmosomi e canali del sodio. Questa ipotesi deve essere tuttavia validata da nuovi studi.^[7]

Nelle fasi più avanzate il substrato aritmico risiede nella cicatrice fibroadiposa, responsabile di aritmie ventricolari da rientro.^[7]

Uno studio su un campione di 439 pazienti con ACM ha riscontrato sintomi suggestivi nel 95% dei soggetti, mentre il restante 5% asintomatico giungeva ad osservazione per anomalie riscontrate durante esami medici in diversi settings. Nell'11% dei casi (età media di 25 anni) l'arresto cardiaco improvviso è stato la prima presentazione di malattia, con un tasso di letalità del 92%. Alla comparsa dei sintomi, l'età media era di 36 ± 14 anni. Soltanto 4 soggetti avevano meno di 13 anni e nessuno meno di 10.^[15]

La morte improvvisa è dovuta ad un arresto cardiaco aritmico, alla cui base vi è una tachicardia ventricolare sostenuta o una fibrillazione ventricolare.^[7]

Le aritmie ventricolari vengono acuite dalla stimolazione adrenergica che si verifica durante l'esercizio fisico. Uno studio su un campione di 34 pazienti morti improvvisamente, con diagnosi postmortem di ACM, ha evidenziato come la causa dell'evento fatale fosse attribuibile nel 47% dei casi ($n = 16$) all'esercizio fisico. Di questi soggetti, più della metà ($n = 9$) erano impegnati in un'attività agonistica. In un terzo dei casi, la morte improvvisa non è stata preceduta da una sintomatologia suggestiva ed è perciò stata la prima ed unica manifestazione di malattia.^[16]

L'insufficienza cardiaca è una complicanza tardiva della ACM che si manifesta in pazienti di età avanzata come fase terminale del processo di sovrvertimento del miocardio ventricolare. Il deficit contrattile si traduce in una disfunzione ventricolare con riduzione dell'output cardiaco.^[4]

1.1.4 Caratteristiche morfologiche

Da un punto di vista morfologico, la ACM è caratterizzata dalla sostituzione del miocardio ventricolare con tessuto fibroso o fibroadiposo.^[4]

Il processo patogenetico responsabile dell'atrofia e del sovvertimento miocardico è geneticamente determinato, con un iniziale interessamento epicardico e una progressiva propagazione all'endocardio, che esita in un graduale ed irreversibile assottigliamento della parete ventricolare. Le lesioni definitive consistono in aneurismi singoli o multipli della parete ventricolare, usualmente localizzate nel cosiddetto *triangolo della displasia*, delimitato dall'anello tricuspidalico, dalla zona di efflusso e dall'apice del ventricolo destro.^[1] Nel 76% dei casi, come evidenziato da studi postmortem, vi è un coinvolgimento del ventricolo sinistro, spesso, ma non sempre, marginale o limitato al subendocardio.^[4]

Recentemente, attraverso studi di correlazione genotipo-fenotipo e un'attenta analisi istopatologica, è stato ampliato lo spettro delle possibili varianti morfologiche della ACM. Oltre al ventricolo destro, vi è sempre una maggior evidenza di un coinvolgimento del ventricolo sinistro, talora in modo parallelo al destro, talora in forma isolata. Seppur l'interessamento possa essere diffuso, più spesso risulta focale con una predilezione per le aree posterosettali e posterolaterali. Similmente al ventricolo destro, anche nel sinistro il fronte d'onda di degenerazione segue una direzione dal subepicardio al subendocardio.^[4] Analisi postmortem e sequenze di risonanza magnetica hanno messo in luce il ruolo di queste cicatrici fibroadipose del ventricolo sinistro nel causare aritmie ventricolari e morte improvvisa.^[17]

Nei pazienti con malattia avanzata e insufficienza cardiaca severa, il cuore risulta globalmente dilatato con aneurismi ventricolari multipli.^{[1][4]}

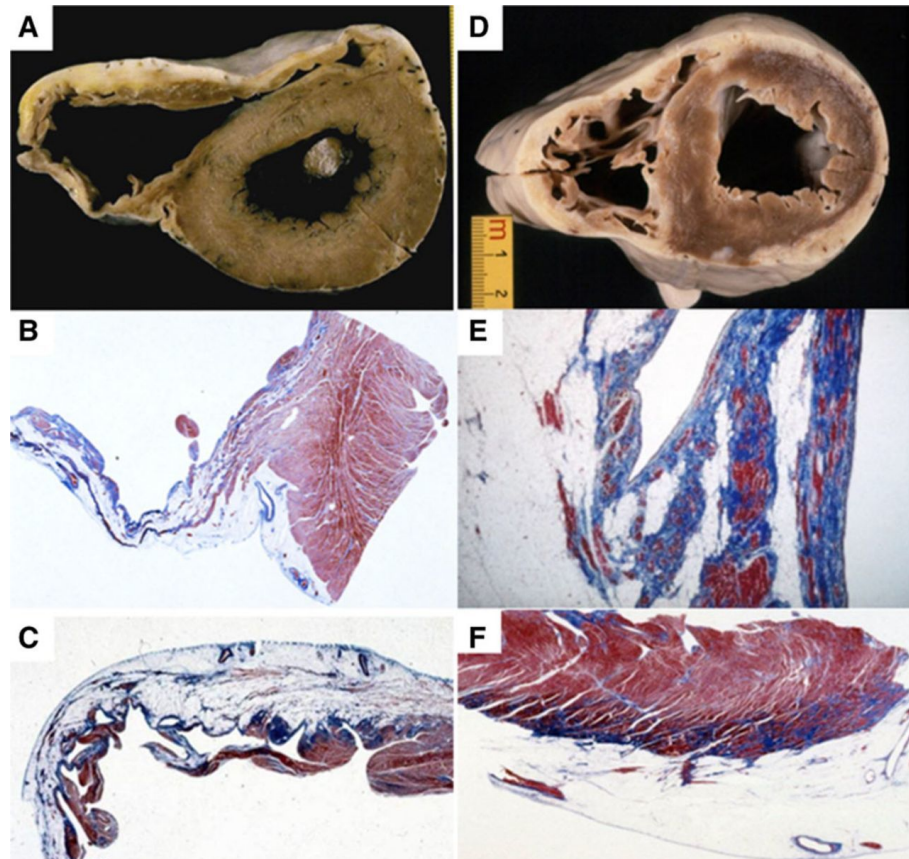


Figura 1: **alterazioni istopatologiche miocardiche**. **A**: sezione assiale di miocardio con riduzione dello spessore della parete del ventricolo destro. Istologia della parete posteriore (**B**) e anteriore (**C**) con la caratteristica sostituzione fibroadiposa. **D**: sezione assiale di miocardio con variante biventricolare. Istologia che evidenzia interessamento trasmurale (**E** e **F**). **7**

Dal punto di vista istologico, la lesione si caratterizza per la presenza di tessuto di rigenerazione fibroso, associato o meno a tessuto adiposo, nel cui contesto sono immerse isole di cardiomiociti risparmiati dal processo patologico. Nel 75% dei casi è riscontrabile un processo infiammatorio, con un infiltrato prevalentemente mononucleato che si concentra nelle aree di degenerazione dei miociti (Fig. 1).^[4]

Il coinvolgimento del tessuto di conduzione è una complicanza secondaria e tardiva che si manifesta esclusivamente in pazienti con ACM di età avanzata con una severa cardiomiopatia biventricolare.^[4]

La corretta valutazione delle caratteristiche anatomoistopatologiche al riscontro diagnostico è di assoluta importanza per l'attivazione di un percorso di screening nei familiari dei soggetti morti improvvisamente con diagnosi autptica di ACM, permettendo inoltre di ridurre il rischio di sovradiagnosi e quindi il ricorso a misure profilattiche inappropriate.^[7]

1.1.5 Eziologia

La cardiomiopatia aritmogena è una malattia genetica generalmente autosomica dominante, con penetranza ridotta ed espressività variabile. La mutazione responsabile può essere individuata in circa il 60% dei casi.^{[7][1]}

Un ruolo fondamentale nella scoperta dei geni coinvolti è attribuito agli studi sulla Malattia di Naxos, una forma sindromica con segregazione autosomica recessiva caratterizzata da cheratosi palmo-plantare, capelli lanosi e cardiomiopatia aritmogena.^{[18][7]} La mutazione responsabile, individuata nel 2000, riguarda il gene *JUP*, codificante la placoglobina, una proteina del desmosoma. I desmosomi sono giunzioni intercellulari adesive, multiproteiche, simmetriche, a forma di disco, espressi in particolar modo nei tessuti sottoposti a stress meccanici da stiramento o da trazione laterale.^[7]

Un ulteriore supporto al contributo dei desmosomi nel causare la ACM si ebbe con uno studio condotto su soggetti affetti dalla Sindrome di Carvajal, una patologia autosomica recessiva caratterizzata anch'essa da cheratosi palmo-plantare, capelli lanosi e contraddistinta da una ACM con interessamento predominante del ventricolo sinistro.^[7]

Il gene responsabile, *DSP*, codifica per desmoplachina, anch'essa una proteina del desmosoma. Successivi studi di correlazione genotipo-fenotipo hanno evidenziato il diverso significato patologico delle mutazioni di desmoplachina. Le mutazioni del dominio N-terminale sono associate a un fenotipo classico di cardiomiopatia aritmogena, quelle del C-terminale determinano viceversa

un coinvolgimento precoce e predominante del ventricolo sinistro, nonché un aumentato rischio di morte improvvisa.^[7]

Gene	Proteina codificata	Localizzazione cellulare	Locus cromosomico
JUP	Placoglobina	Desmosoma	17q21.2
DSP	Desmoplachina	Desmosoma	6p24.3
PKP2	Placofilina-2	Desmosoma	12p11.21
DSG2	Desmogleina-2	Desmosoma	18q12.1
DSC2	Desmocollina-2	Desmosoma	18q12.1
TMEM43	Prot. transmembrana 43	Membrana nucleare	3p25.1
LMNA	Laminina A/C	Membrana nucleare	1q22
DES	Desmina	Filamenti intermedi	2q35
CTNNA3	Alpha-T-catenina	Area composita	10q21.3
PLN	Phosfolambano	SERCA	6q22.31
TGFB3	Transforming growth factor-3	Fattore di crescita	14q24.3
TTN	Titina	Sarcomero	2q31.2
SCN5A	NaV1.5	Canale del sodio	3p22.2
CDH2	Caderina C	Area composita	18q12.1
FLNC2	Filamina C	Area composita	

Tabella I: geni coinvolti.^[7]

Il successivo riscontro di una mutazione dominante di *DSP* aprì a numerosi studi sulle famiglie con diagnosi secondo i criteri allora vigenti, alla ricerca di altre mutazioni di componenti del desmosoma. Vennero così individuate mutazioni dominanti di *JUP*, di *PKP2*, codificante placofilina 2; di *DSG2*, codificante desmogleina 2; di *DSC2*, codificante desmocollina 2.^[7]

La scoperta di questi geni mutati ha consentito di individuare nelle mutazioni del desmosoma, più frequentemente in forma autosomica dominante, la causa più comune di ACM.^[7] La diversa prevalenza di queste mutazioni nella popolazione, con differenze anche particolarmente evidenti, è da imputare verosimilmente a fattori geografici e a bias di selezione.^[9]

Alcuni studi su ampie coorti di pazienti con ACM hanno evidenziato come il 4 – 16% dei soggetti presenti più di una mutazione al complesso del desmosoma, nello stesso gene (eterozigotità composta) o in geni diversi (eterozigotità digenica). Tale condizione espone a un maggior rischio di aritmie ventricolari e morte improvvisa.^[19]

Ulteriori analisi genetiche vennero condotte sulle proteine che interagiscono con il desmosoma e con le giunzioni aderenti. In 2 soggetti su 76 senza una mutazione desmosomiale nota, venne individuata la mutazione di *CTNNA3*, codificante alpha-T-catenina. Questa proteina consente il linking delle giunzioni aderenti con placofilina 2 del desmosoma. Analogamente, anche il gene *CDH2* mutato, che codifica per N-caderina, proteina extracellulare presente nelle giunzioni aderenti, è in grado di causare ACM.^[7]

Mutazioni del gene *LMNA*, da cui derivano le proteine laminina A e C, componenti della membrana nucleare, sono associate all'insorgenza di ACM.

La successiva scoperta della mutazione di *TMEM43* come causa di ACM ha ulteriormente rafforzato l'ipotesi di un ruolo delle proteine dell'envelope nucleare nell'insorgenza di ACM. [7]

Nei Paesi Bassi, il 10 – 15% dei pazienti con ACM presenta una mutazione di un piccolo gene, *PLN*. *PLN* codifica per il fosfolambano, un inibitore della Calcio ATPasi del reticolo sarcoplasmatico. Allorché mutato, predispone ad aritmie e a disfunzioni ventricolari. [7]

Una minoranza dei pazienti affetti ha una mutazione del gene *SCN5A*, da cui deriva Nav1.5, subunità del canale del Na voltaggio-dipendente cardiaco. Le mutazioni di *SCN5A* causano anche la Sindrome di Brugada, la cardiomiopatia dilatativa familiare e fibrillazione atriale. [7]

Rare varianti del gene *DES* codificante la desmina, costituente dei filamenti intermedi, sono state individuate in 2 soggetti su una coorte di 92 pazienti con ACM. [7]

In una famiglia italiana con ACM negativa alle mutazioni note, è stata recentemente individuata la mutazione di *TJP1*, che codifica per ZO-1, componente dei dischi intercalari. [7]

Recentemente, la mutazione del gene *FLNC*, codificante Filamina C, è stata individuata come responsabile di alcuni casi di ACM, con meccanismi patogenetici ancora non chiari. [20] [21]

Le mutazioni associate a ACM sono elencate in Tab. I.

1.1.6 Patogenesi

Le conoscenze sulla patogenesi della ACM sono ad oggi limitate (Fig. 2).

La presenza di mutazioni che interessano il desmosoma può suggerire un possibile ruolo della perdita di aderenza delle cellule cardiache nella loro degenerazione e conseguente sostituzione con tessuto fibroadiposo.

L'esercizio fisico favorisce la progressione del sovertimento del miocardio ventricolare, esacerbando il difetto di adesione cellulare. [7] Uno studio retrospettivo ha evidenziato come l'attività sportiva aumenti la penetranza della malattia, acuisca la disfunzione ventricolare e renda più precoci aritmie ventricolari e conseguenti interventi terapeutici come l'impianto di ICD. [13] [22]

Oltre al suddetto effetto meccanico, il difetto dei desmosomi si traduce in un'alterazione del signaling intra- ed extracellulare in cui sono coinvolti. Un'anomalia strutturale del desmosoma favorisce lo spostamento della placoglobina (gamma catenina) dall'esterno della cellula al nucleo, dove compete con beta catenina per il trasporto nucleare, sopprimendo la via tradizionale di

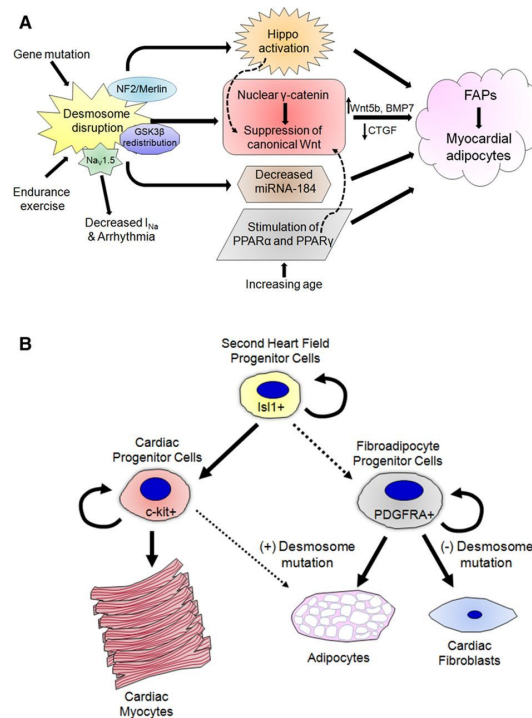


Figura 2: fattori coinvolti nella patogenesi di ACM. [7]

Wnt. Modelli murini con delezione del gene *DSP* codificante la placoglobina risultano affetti da ACM con soppressione del signaling di Wnt. [7]

Studi su modelli animali hanno suggerito come, all'origine della sostituzione del miocardio ventricolare con tessuto fibroadiposo, vi possa essere la presenza di cellule staminali multipotenti in grado di differenziare a cellule adipose a seguito di determinati stimoli. La soppressione della via canonica di Wnt, ergo la conseguente attivazione della via non canonica, agisce da un lato aumentando i fattori attivanti l'adipogenesi, dall'altro riducendo i fattori inibenti l'adipogenesi (fattori di crescita fibroblastica). Queste cellule multipotenti sono definite progenitori fibroadipocitari, esprimono geni desmosomiali e hanno la proprietà di differenziare ad adipociti quando la via di Wnt risulta soppressa. La spiegazione molecolare di questo complesso meccanismo patogenetico può potenzialmente aprire a scenari terapeutici mirati a inibire la soppressione della via di Wnt. [7]

Uno studio condotto su modelli murini con mutazione di *DSP* e *JUP* e su miociti in coltura con knockdown di *PKP2* ha evidenziato un'aumentata attivazione della Hippo pathway. La via di Hippo è coinvolta nella proliferazione, nella differenziazione e nell'apoptosi. Nei modelli sperimentali, l'up-regolazione della via di signaling dipende dalla proteina Merlin, localizzata nei dischi intercalari difettosi. L'attivazione della Hippo pathway e l'inattivazione di YAP,

effettore della medesima via, risultano coinvolti nello stimolo all'adipogenesi sia direttamente, agendo sui precursori fibroadipocitari, sia indirettamente, sopprimendo la via di Wnt.^[7]

Un possibile ruolo nella patogenesi della ACM è stato riconosciuto in PPAR-gamma e PPARalfa. Come evidenziato su cellule staminali pluripotenti in coltura differenziate a miociti, l'attivazione di PPAR, volta a indurre l'ossidazione degli acidi grassi come nei cardiomiociti dell'adulto, è associata ad apoptosi e lipogenesi nelle cellule con mutazione di *PKP2*. Vi sono inoltre evidenze che il signaling di PPAR sopprime la via di Wnt.^[7]

Infine, l'interazione tra i desmosomi e i canali del Na a voltaggio dipendente può suggerire l'esistenza di un ulteriore meccanismo patogenetico. Come evidenziato da alcuni studi, mutazioni del canale del sodio possono causare ACM, viceversa mutazioni del desmosoma che riducono le correnti del sodio sono associate alla Sindrome di Brugada.^[7]

1.1.7 Terapia

Stratificazione del rischio

L'approccio terapeutico alla cardiomiopatia aritmogena mira alla prevenzione delle complicanze aritmiche e funzionali, al rallentamento della progressione del processo di sostituzione fibroadiposa del miocardio e al miglioramento dei sintomi aritmici e da scompenso cardiaco. Poiché lo spettro di manifestazioni cliniche è ampio, soprattutto in termini di severità dei sintomi, si stratifica il rischio sulla base di diversi dati anamnestici, clinici, radiologici e interventistici (Fig. 3).^{[7][23]}

Gli esperti concordano che il maggior rischio di morte improvvisa riguarda i soggetti con ACM con pregressi episodi di fibrillazione ventricolare e tachicardia ventricolare sostenuta.^{[7][24][25]}

Un'anamnesi positiva per sincope apparentemente sine causa o episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta costituiscono un fattore di rischio aritmico solo in alcuni studi.^{[26][27][28]}

Una disfunzione ventricolare, monolaterale o biventricolare, e l'estensione dell'inversione delle onde T nelle dodici derivazioni elettrocardiografiche sono ritenuti fattori prognostici negativi.^{[7][23]}

L'inducibilità di tachicardia ventricolare e fibrillazione ventricolare mediante stimolazione ventricolare è ritenuta un fattore predittivo indipendente di sincope, morte improvvisa e trapianto cardiaco.^[7]

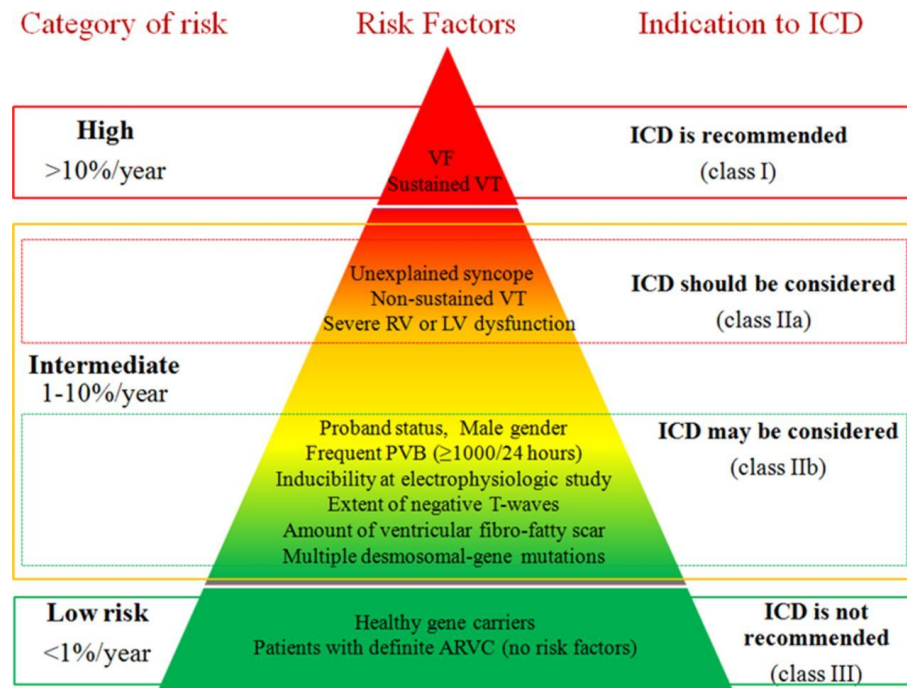


Figura 3: piramide del rischio e indicazioni per ICD.^[7]

Un più alto rischio aritmico è riscontrabile nel sesso maschile e nei soggetti con mutazioni multiple. L'eterozigotità composta o digenica delle sequenze codificanti proteine desmosomiali è considerata un fattore di rischio indipendente di aritmie severe.^{[7] [24] [25]}

Cambiamento dello stile di vita

Il primo approccio terapeutico riguarda la modifica dello stile di vita.^[25]

I pazienti con ACM che praticano attività agonistica hanno un rischio 5 volte superiore di morte improvvisa rispetto ai controlli che non la praticano.^[16] Uno studio retrospettivo ha inoltre evidenziato il ruolo dell'attività sportiva nel far progredire la malattia, con relativa esacerbazione delle complicanze, e nell'aumentare la penetranza di malattia. L'attività sportiva agonistica in Italia è perciò vietata sia ai pazienti con diagnosi definitiva di ACM sia ai soggetti portatori sani di mutazione. Viene inoltre sconsigliata l'attività di endurance (massimo consumo $VO_2 < 70\%$). Non vi sono invece controindicazioni allo svolgimento di esercizio fisico a basso impegno cardiovascolare.^{[7] [24] [25]}

Trattamento farmacologico

L'impiego dei Betabloccanti è raccomandato nei pazienti sintomatici per aritmie ventricolari e consigliato nei soggetti asintomatici con diagnosi definitiva

di ACM. Il razionale del loro utilizzo risiede nel ruolo svolto dalla stimolazione adrenergica nella slatentizzazione di aritmie ventricolari durante o al termine dello sforzo fisico. Un'analisi scintigrafica ha evidenziato la presenza di una disfunzione autonoma nei pazienti con ACM, con aumento del tono simpatico e riduzione dei recettori beta adrenergici.^[29] Nonostante ciò, ad oggi non è stata ancora evidenziata un'effettiva efficacia dei beta-bloccanti nel ridurre gli outcomes morte improvvisa e progressione di malattia. Non vi è invece consenso tra gli esperti sull'indicazione dei beta bloccanti per i portatori sani di mutazioni desmosomiali.^[25]

I farmaci antiaritmici non si sono dimostrati efficaci nel prevenire aritmie ventricolari. Nell'83% dei pazienti di un campione di studio, seguiti in un follow up post-impianto di ICD in terapia con farmaci antiaritmici, si è registrato un intervento appropriato del device.^[27] Il loro impiego può essere preso in considerazione in pazienti con ACM che presentino tachicardia ventricolare non sostenuta o frequenti extrasistolie. Trovano indicazione il Sotalolo e l'Amiodarone, quest'ultimo con delle limitazioni a lungo termine per la sua tossicità extracardiaca.^{[7][24][25]}

Ablazione transcateretere

L'ablazione transcateretere è raccomandata nei pazienti con tachicardia ventricolare recidivante e resistente alla terapia antiaritmica al massimo dosaggio.^[25]

Il razionale dell'ablazione consiste nell'interruzione del macrorientro generato dalla cicatrice fibroadiposa. L'efficacia è ottima in acuto ma è gravata da un alto tasso di recidiva, legata alla progressione di malattia e all'interessamento iniziale delle regioni subepicardiche difficilmente suscettibili all'ablazione attraverso la via endocardica.^{[7][24][25]} Risultati più soddisfacenti sono stati evidenziati con la via epicardica, eventualmente in combinazione con la via endocardica. Le recidive nel follow-up post-ablazione sono, tuttavia, relativamente frequenti.^{[30][31][32]}

Defibrillatore cardiaco impiantabile

L'impianto dell'ICD è la strategia terapeutica più efficace nell'interrompere aritmie ventricolari potenzialmente fatali, con evidenza di un'aumentata sopravvivenza nei pazienti con ACM ad alto rischio di morte improvvisa.^{[26][27]}

La strategia aggressiva di impiantare un ICD su tutti i pazienti con ACM, motivata dalla potenziale morte improvvisa come prima manifestazione di malattia, si scontra con l'alto tasso di complicanze meccaniche ed elettriche, ol-

tre che con le ripercussioni psicologiche e l'impatto sulla qualità di vita su pazienti prevalentemente giovani. Di conseguenza, le indicazioni all'impianto dell'ICD sono tutt'oggi un acceso argomento di dibattito tra gli esperti internazionali. [7] [24] [25]

In una metanalisi su 600 pazienti con ACM ad alto rischio trattati con ICD, l'incidenza di complicanze dovute al device è stata del 4,4% annuo, a fronte del rischio dello 0,9% annuo di morte improvvisa. Nel 3,7% dei pazienti l'impianto di ICD è stato ritenuto inappropriato. [33]

Nel 2015 l'ITF Consensus Statement ha definito tre categorie di rischio sulla base del rischio annuo di aritmie maligne (Fig. 3). Sono considerati a maggior rischio (>10% /anno) i pazienti con una storia di arresto cardiaco, tachicardia ventricolare sostenuta o di insufficienza cardiaca severa. In questi soggetti l'impianto dell'ICD è una raccomandazione di classe I. [24] [25]

In pazienti con rischio intermedio (1 – 10%/anno) e anamnesi negativa per aritmie ventricolari maligne, la decisione sul ricorso all'ICD risulta più complessa. L'ICD può essere raccomandato, con classe di raccomandazione IIa, nei soggetti che riportano episodi pregressi di sincope, tachicardia ventricolare non sostenuta o disfunzione ventricolare moderata. L'ICD può essere raccomandato (classe IIb) in pazienti selezionati, tenendo presenti da un lato il rischio aritmico, dall'altro le complicanze legate all'ICD, le condizioni generali, il possibile impatto psicologico, le esigenze e le preferenze del soggetto. [24] [25]

Infine, l'ICD non è raccomandato (classe III) nei pazienti asintomatici senza fattori di rischio o nei portatori sani di geni mutati. [7] [24] [25]

Trattamento dell'insufficienza cardiaca

Il trattamento dello scompenso cardiaco ricalca quello dei pazienti senza ACM. Sono indicati ACEinibitori, ARBs, betabloccanti, antialdosteronici e diuretici. [7] [24] [25]

Il trapianto di cuore rappresenta l'ultima chance terapeutica nei pazienti con ACM con aritmie refrattarie al trattamento farmacologico e non farmacologico (ablazione transcateretere, ICD), o con insufficienza cardiaca severa resistente al trattamento. [7] [24] [25] Il follow-up di 18 pazienti con ACM trapiantati ha riscontrato una sopravvivenza del 94% a 1 anno, dell'88% a 6 anni. [34]

1.1.8 Prognosi

Numerosi studi hanno valutato nel corso degli anni la prognosi dei pazienti con ACM.

La bassa numerosità campionaria, tuttavia, ha reso difficile l'interpretazione dei risultati e l'estensione di questi come rappresentazione della popolazione con ACM. [35]

Un recente studio su un campione di 1001 soggetti, di cui 439 con diagnosi definitiva di ACM e 562 familiari, può offrire alcuni dati rilevanti relativi a un follow up medio, rispettivamente nei due gruppi, di 5 e 7 anni. [15]

Tra i 439 pazienti con ACM, 276 (63%) presentavano mutazioni. Durante il follow up, dei 416 pazienti in vita, 12 (3%) sono deceduti improvvisamente. Di questi, 2 avevano l'ICD (2/335, rischio 0,6%), 10 ne erano privi (10/63, rischio 16%). Il 72% dei probandi ($n = 301$) ha sviluppato una tachicardia ventricolare sostenuta. Il 13% dei pazienti con ACM ($n = 54$) ha sviluppato un'insufficienza cardiaca sintomatica, il 4% dei casi ($n = 18$) ha richiesto il trapianto. Nei pazienti con ACM familiare, la mortalità è risultata maggiore rispetto ai soggetti con malattia isolata (7% versus 0,8%). Dei 562 familiari, 385 (69%) erano portatori di mutazione. Nel gruppo dei soggetti con mutazioni, 8 sono deceduti (2%) di cui 4 (1%) di morte improvvisa, 2 (0,5%) di scompenso cardiaco, 2 (0,5%) per cause non cardiache. Nessun decesso è stato registrato nei familiari privi di mutazioni. Nel gruppo con mutazioni, 42 (11%) hanno sviluppato tachicardia ventricolare sostenuta, contro 2 (1%) dei soggetti senza mutazioni. L'ICD è stato impiantato in 87 (23%) pazienti con mutazioni e in 14 (9%) senza mutazioni. Il trapianto cardiaco si è reso necessario in 2 (0,5%) portatori di mutazione e in 1 (0,7%) familiare senza mutazioni. [15]

1.2 Diagnosi

La diagnosi di Cardiomiopatia Aritmogena è complessa.

Le risorse diagnostiche

L'assenza di un gold standard diagnostico, ad alta sensibilità e specificità, richiede una strategia multidisciplinare che combini informazioni anamnestiche, cliniche, elettrocardiografiche, aritmiche, genetiche, morfofunzionali e istopatologiche. [36](#)

- L'anamnesi consente di indagare la presenza di una storia familiare suggestiva o confermata di ACM. Un'anamnesi positiva per morte improvvisa di familiari under35 di primo o secondo grado è sospetta di ACM.
- L'elettrocardiogramma a 12 derivazioni permette di registrare aritmie ventricolari, alterazioni della ripolarizzazione e della depolarizzazione, la cui presenza è imputabile alla sostituzione fibroadiposa miocardica.
- L'ecocardiografia è comunemente impiegata come presidio diagnostico di prima linea e nel follow-up di ACM. La valutazione di alterazioni morfofunzionali quali dilatazione ventricolare, anomalie della cinetica regionale o disfunzioni del ventricolo, può risultare particolarmente complessa e richiede un'esperienza specifica.
- L'angiografia consente uno studio accurato della cinetica regionale, delle pareti ventricolari e della frazione di eiezione.
- La risonanza magnetica cardiaca (CMR) si è dimostrata efficace sia nell'individuazione delle alterazioni morfofunzionali, sia nella caratterizzazione dei tessuti attraverso il late gadolinium enhancement (LGE). Nei criteri diagnostici di Padova del 2020, vista la crescente esperienza nell'analisi delle sequenze, la CMR ricopre un ruolo centrale nella diagnosi di ACM, specialmente nelle varianti sinistre.
- La biopsia endomiocardica è una metodica invasiva volta al prelievo e alla successiva analisi istologica del tessuto miocardico, allo scopo di evidenziare la lesione fibroadiposa tipica di ACM.
- Il test genetico mira ad individuare mutazioni *patogeniche* o *probabilmente patogeniche* per ACM. Viene indicato nella diagnosi, in casi selezionati, e nello screening dei familiari di un soggetto con diagnosi definitiva di ACM.

L'analisi dei risultati richiede una complessa ed attenta valutazione da parte di esperti per la complessità di interpretazione delle anomalie elettrocardiografiche, dell'imaging cardiaco, dei reperti istologici e delle potenziali cause differenziali di aritmie. I test genetici, a loro volta, possono risultare di incerto significato patologico ed esporre al rischio di misdiagnosi, in virtù di evidenze eziologiche ancor oggi limitate. [37] [38] [36] [39]

Viste le difficoltà relative alla diagnosi, dalla prima individuazione della patologia negli anni '80 a oggi, sono stati elaborati, aggiornati e implementati vari criteri diagnostici.

1.2.1 Criteri TF 1994

Nel 1994, l'*European Society of Cardiology* e l'*International Society and Federation of Cardiology* hanno riunito una task force di esperti nel campo delle cardiomiopatie per stabilire dei criteri diagnostici condivisi e standardizzati per il fenotipo originale di ACM con coinvolgimento predominante del ventricolo destro (ARVC). [40]

I criteri della Task Force (TF) sono stati elaborati al fine di ottenere una massima specificità per la variante destra della ACM, evitando in questo modo una sovrapposizione diagnostica con la cardiomiopatia dilatativa (DCM) e con le aritmie ventricolari originanti dal tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT), causate da focolai aritmici di automatismo o dotati di attività trigger localizzati nel RVOT in assenza di una patologia strutturale, con prognosi benigna. [39]

Al fine di includere l'intero spettro di manifestazioni cliniche della malattia, i criteri sono stati suddivisi in sei categorie, nonché distinti in *maggiori* e *minori* coerentemente con la loro specificità per ACM (Fig. 4). La diagnosi veniva confermata in presenza di due criteri maggiori, un criterio maggiore e due minori o con quattro criteri minori da categorie differenti. [40] [39]

I. Anomalie ventricolari morfofunzionali

La dilatazione del VD all'ecocardiografia o all'angiografia viene considerata *lieve* o *severa*, rispettivamente criterio maggiore e minore, se questa si discosta di 2 – 3 o più di 3 deviazioni standard dalle dimensioni normali. Non viene invece menzionato uno stato di dilatazione *moderato*. [39]

Inoltre non sono riportate misure quantitative per stadiare la dilatazione e la disfunzione ventricolare. L'applicazione dei modelli matematici usualmente impiegati nell'ecocardiografia per la valutazione del volume, delle dimensioni

<p>I Global and/or regional dysfunction and structural alterations^{17-21 *}</p> <p>MAJOR Severe dilatation and reduction of right ventricular ejection fraction with no (or only mild) LV impairment Localised right ventricular aneurysms (akinetic or dyskinetic areas with diastolic bulging) Severe segmental dilatation of the right ventricle</p> <p>MINOR Mild global right ventricular dilatation and/or ejection fraction reduction with normal left ventricle Mild segmental dilatation of the right ventricle Regional right ventricular hypokinesia</p> <p>II Tissue characterisation of walls</p> <p>MAJOR Fibrofatty replacement of myocardium on endomyocardial biopsy</p> <p>III Repolarisation abnormalities</p> <p>MINOR Inverted T waves in right precordial leads (V2 and V3) (people aged more than 12 yr; in absence of right bundle branch block)</p>	<p>IV Depolarisation/conduction abnormalities</p> <p>MAJOR Epsilon waves or localised prolongation (>110 ms) of the QRS complex in right precordial leads (V1-V3)</p> <p>MINOR Late potentials (signal averaged ECG)</p> <p>V Arrhythmias</p> <p>MINOR Left bundle branch block type ventricular tachycardia (sustained and non-sustained) (ECG, Holter, exercise testing). Frequent ventricular extrasystoles (more than 1000/24 h) (Holter)</p> <p>VI Family history</p> <p>MAJOR Familial disease confirmed at necropsy or surgery</p> <p>MINOR Familial history of premature sudden death (<35 yr) due to suspected right ventricular dysplasia. Familial history (clinical diagnosis based on present criteria)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Detected by echocardiography, angiography, magnetic resonance imaging, or radionuclide scintigraphy. ECG, electrocardiogram; LV, left ventricle.

Figura 4: criteri della Task Force del 1994. [40](#)

e della funzione sistolica del ventricolo sinistro (LV), non risulta efficace per un medesimo studio del ventricolo destro (RV), vista la diversa geometria della camera cardiaca. [39](#)

L'identificazione della disfunzione sistolica e di anomalie della cinetica ventricolare, la cui severità classifica il criterio in maggiore o minore, viene demandata a valutazioni soggettive. Per aumentare la specificità di queste anomalie del RV, il coinvolgimento del LV deve essere nullo o minimo. [39](#)

II. Alterazioni strutturali miocardiche

La sostituzione fibroadiposa del miocardio rilevata alla biopsia endomiocardica (EMB) è considerata un criterio maggiore vista l'alta specificità della lesione. [39](#)

Una possibile perdita di sensibilità della EMB si verifica in caso di sampling error, ossia qualora venisse campionato tessuto esente da malattia, in virtù della focalità delle cicatrici fibroadipose. [7](#) [39](#) [41](#)

III./IV. Alterazioni elettrocardiografiche

L'inversione delle onde T nelle derivazioni precordiali di destra e i potenziali tardivi sono considerati criteri minori. [39](#)

L'assenza di una definizione chiara di onda epsilon, la cui presenza nell'ECG viene ritenuta criterio maggiore, rappresenta un importante limite di questa classificazione. [42](#) [39](#)

V. Aritmie ventricolari

Nonostante la chiara natura aritmica della ACM, il riscontro di > 1000 battiti prematuri ventricolari (PVBs) durante un ECG-Holter24h o una TV sostenuta o non sostenuta con morfologia a blocco di branca sinistro (LBBB) durante un ECG a riposo, sotto sforzo o Holter24h, vengono considerati criteri minori per la presenza di manifestazioni simili nelle comuni aritmie ventricolari RVOT.^[41] In questo modo aumenta la specificità della diagnosi, evitando una mal interpretazione di aritmie benigne.^[39]

In conclusione, i criteri TF 1994 sono stati designati essenzialmente per la diagnosi della ARVC clinicamente manifesta. L'approccio qualitativo, soggettivo e la ridotta sensibilità per le forme occulte tipicamente riscontrabili nello screening familiare, hanno reso necessaria una revisione degli stessi.^[43]

1.2.2 Criteri Task Force internazionale del 2010

Nel 2010, con l'obiettivo di superare i limiti dei criteri del 1994, migliorando la sensibilità pur mantenendo un'adeguata specificità, sono stati proposti nuovi criteri diagnostici (Fig. 8, 9).^[44] L'approccio della task force del 1994 nel classificare le anomalie strutturali, istopatologiche, elettrocardiografiche, aritmiche e genetiche in criteri *maggiori* e *minori* è stato mantenuto nei criteri del 2010.^[39]

La diagnosi di ACM è definitiva in presenza di due criteri maggiori, un criterio maggiore e due minori o quattro minori in differenti categorie; la diagnosi è borderline con un criterio maggiore e un minore o tre minori in differenti categorie; la diagnosi è possibile con un criterio maggiore o due minori in differenti categorie.^[44]

I. Anomalie ventricolari morfofunzionali

Il limite dei precedenti criteri in merito alla valutazione qualitativa delle alterazioni morfofunzionali del RV è stato superato introducendo un indice, derivante dalla superficie corporea normalizzata per il sesso, che permette di categorizzare le anomalie su base quantitativa.^[39]

Per aumentare la specificità, i criteri del 2010 richiedono l'associazione delle alterazioni del RV in termini di dilatazione o disfunzione con anomalie della cinetica regionale, quali acinesia, discinesia o aneurismi. A seconda della severità della dilatazione e della disfunzione sistolica, questi criteri sono definiti maggiori o minori.^[39]

II. Alterazioni strutturali miocardiche

I nuovi criteri hanno definito dei parametri quantitativi nella valutazione istologica della cicatrice fibroadiposa come possibile reperto di biopsia endomiocardica.^[39]

La caratterizzazione non invasiva tissutale attraverso la risonanza magnetica cardiaca (CMR) non è stata inclusa nei criteri del 2010 poiché gli studi in merito, l'esperienza sulla tecnica e l'interpretazione delle sequenze ottenute erano ancora agli arbori.^[39]

III./IV. Aritmie ventricolari e alterazioni elettrocardiografiche

Rispetto alla precedente versione, l'inversione delle onde T in V1-V3 così come la TV sostenuta e non sostenuta con morfologia a blocco di branca sinistro (LBBB) e QRS ad asse superiore o indeterminato sono divenuti criteri maggiori.^[39]

Tra i criteri elettrocardiografici minori sono stati inclusi: l'inversione delle onde T in V1 e V2 in assenza di blocco di branca destro (RBBB) e da V1 a V4 in presenza di un RBBB completo, in pazienti con più di 14 anni^[45]; l'allungamento della durata del QRS nelle derivazioni precordiali destre con tempo di attivazione terminale dell'onda S $>55ms$; i potenziali tardivi ad alta amplificazione; PVBs >500 durante ECG-Holter 24h.^[39]

VI. Storia familiare

Nella categoria relativa alla storia familiare è stata aggiunta tra i criteri maggiori l'identificazione di una mutazione associata o probabilmente associata ad ACM.^[46]

Nel 2019 un gruppo di esperti internazionali ha evidenziato limiti e possibili nuove modifiche ai criteri del 2010.

In primo luogo, i criteri del 2010 non consentono la diagnosi delle varianti biventricolari o dominanti sinistre; in secondo luogo non includono la CMR tra i metodi diagnostici, a oggi una delle tecniche più accurate per caratterizzare i tessuti e fondamentale per la diagnosi delle varianti sinistre.^[36]

1.2.3 Criteri internazionali del 2020

Nel 2020 un team multidisciplinare di ricercatori e cardiologi clinici della Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università di Padova ha proposto nuovi criteri di

diagnosi per ACM. I nuovi criteri (Criteri di Padova) sono stati condivisi da numerosi esperti internazionali (Fig. 8, 9, 10). 47 39

La classificazione del 2020 ha definito tre varianti fenotipiche di ACM:

1. variante dominante destra (Fig. 5);
2. variante biventricolare, che coinvolge RV e LV (Fig. 7);
3. variante dominante sinistra, che interessa il LV risparmiando il RV (Fig. 6).

L'originale suddivisione dei criteri nelle sei categorie (alterazioni morfofunzionali ventricolari, anomalie elettrocardiografiche della depolarizzazione e ripolarizzazione, caratterizzazione tissutale, aritmie ventricolari e fattori genetici/familiari) è stata mantenuta. 39

Una differenza fondamentale con i criteri del 2010 riguarda il ruolo centrale ricoperto dalla CMR, che si è dimostrata molto efficace nella caratterizzazione dei tessuti e nel determinare volumi ventricolari, funzione sistolica e cinetica regionale. 39 Il late gadolinium enhancement è risultato ugualmente accurato in confronto alla EMB nella detezione delle cicatrici fibroadipose, in particolare nell'identificazione delle diverse varianti. 48

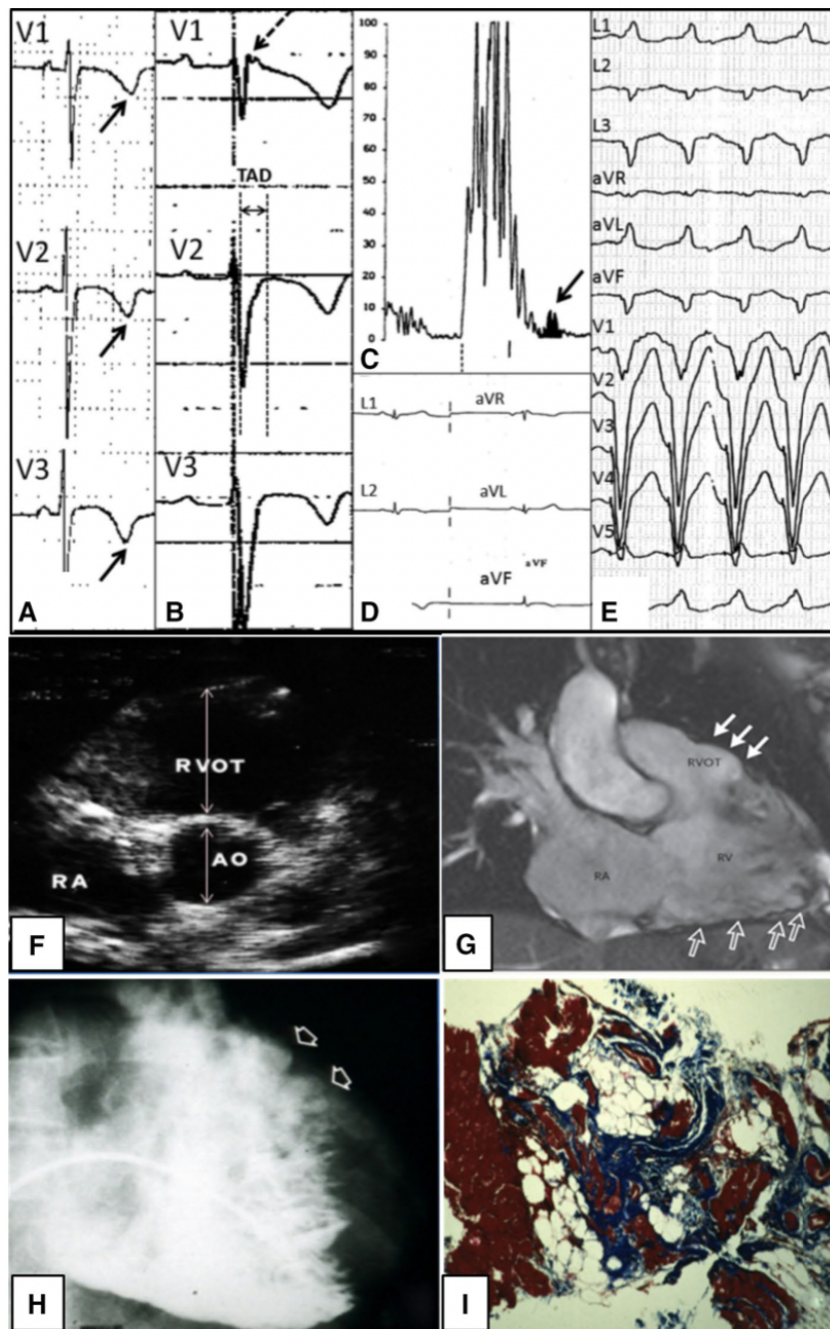


Figura 5: **caratteristiche cliniche, radiologiche e istologiche di ARVC**. **A**: ECG con inversione delle onde T nelle derivazioni precordiali di destra V1-V3. **B**: onde epsilon. **C**: potenziali tardivi. **D**: ECG con riduzione dei voltaggi nelle derivazioni periferiche **E**: episodio di tachicardia ventricolare con morfologia a LBBB. **F**: ecografia che evidenzia dilatazione ventricolare destra. **G**: aneurismi multipli della parete ventricolare di destra in una sequenza di CMR secondo l'asse lungo. **H**: dilatazione ventricolare destra all'angiografia. **I**: istologia con evidenza di sostituzione fibroadiposa del RV. 39

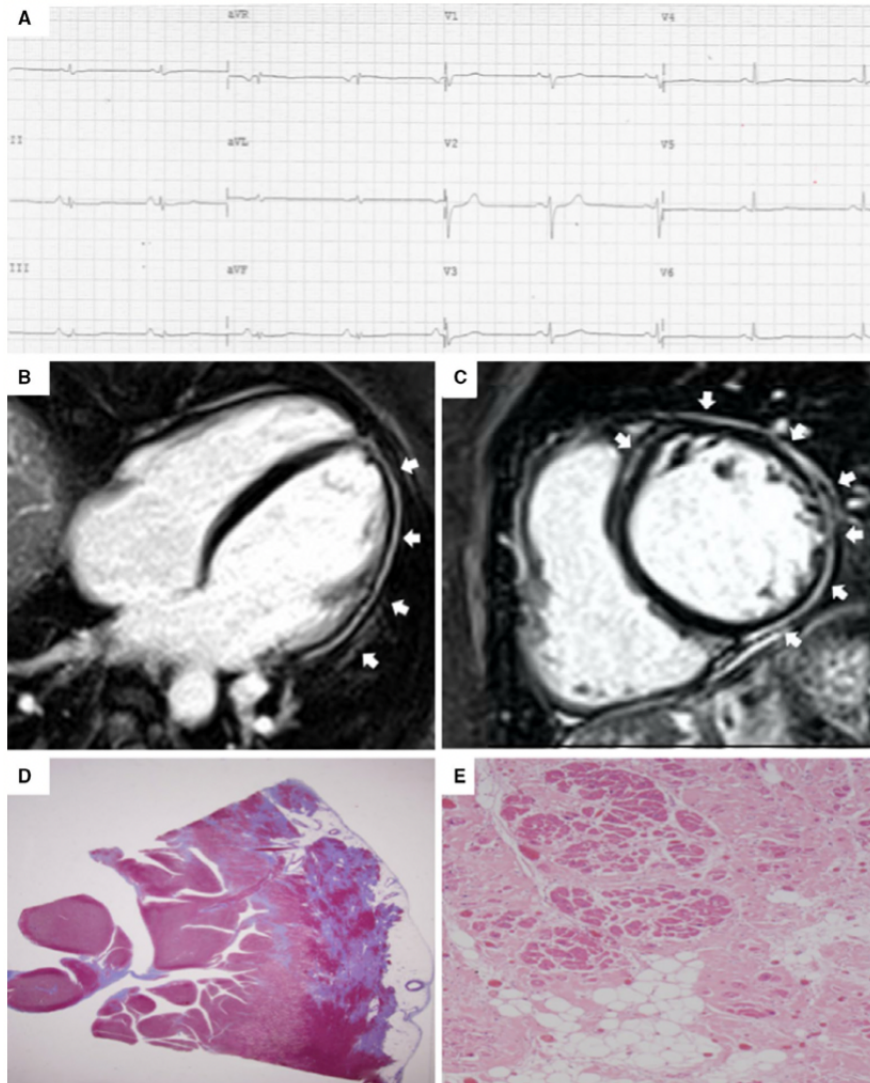


Figura 6: **caratteristiche cliniche, radiologiche e istologiche di ALVC**. **A**: ECG con riduzione dei voltaggi nelle derivazioni periferiche e appiattimento onde T. **B, C**: sequenze di CMR rispettivamente secondo l'asse lungo e l'asse corto che evidenziano una stria di LGE. **D, E**: istologia con evidenza di sostituzione fibroadiposa del LV. [39](#)

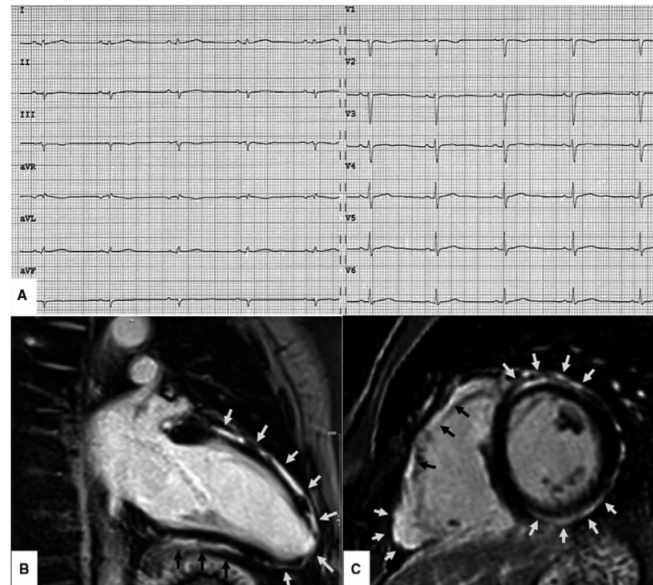


Figura 7: **caratteristiche cliniche, radiologiche e istologiche di ACM biventricolare.** **A:** ECG con riduzione dei voltaggi nelle derivazioni periferiche in assenza di altre anomalie della deopolarizzazione/ripolarizzazione. **B, C:** sequenze di CMR rispettivamente secondo l'asse lungo e l'asse corto che evidenziano una stria di LGE che coinvolge entrambi i ventricoli. [39](#)

Criteria del 2020 per il ventricolo destro

I. Anomalie ventricolari morfofunzionali

In merito alle alterazioni morfofunzionali, la dilatazione o la disfunzione del RV associate ad anomalie della cinetica regionale (acinesia, discinesia, aneurismi o bulging) vengono considerate criterio maggiore indipendentemente dalla severità delle stesse, contrariamente ai criteri TF 2010. La gravità della disfunzione/dilatazione del RV correla non tanto con la diagnosi quanto piuttosto con la prognosi del paziente. [39](#)

In una quota di pazienti, viceversa, non si evidenziano alterazioni del volume o disfunzione del RV, coerentemente con la localizzazione regionale/focale della sostituzione fibroadiposa, non sempre tale da compromettere l'emodinamica del RV. [49](#) A questo proposito, nel 2020 è stato introdotto un nuovo criterio relativo alla presenza di anomalie della cinetica regionale pur in assenza di disfunzione o dilatazione del RV. [47](#) Alcuni studi ne hanno evidenziato l'elevata specificità diagnostica. [48](#) [49](#)

L'accuratezza diagnostica, tuttavia, potrebbe essere limitata per via delle difficoltà di interpretazione delle sequenze CMR o per la presenza di anomalie della cinetica del RV non patologiche, quali la presenza di una banda di tessuto pericardico tra la parete libera cardiaca e il processo posteriore dello sterno; il

rigonfiamento apicolaterale nel sito di inserzione della banda moderatrice nella parete apico-laterale; l'apice a farfalla con un'insolita prominenza dell'apice del RV. Per queste ragioni le anomalie della cinetica regionale vengono classificate come criterio minore. [39]

Rispetto ai criteri del 2010, sono stati rivisti i valori di riferimento dei volumi ventricolari telediastolici. I valori normali del volume del RV nei criteri del 2010 (fino a $110\text{ml}/\text{m}^2$ nell'uomo e $100\text{ml}/\text{m}^2$ nella donna) erano stati derivati da 432 controlli sani dello studio MESA (multiethnic study of atherosclerosis), misurati mediante tecniche di CMR ormai superate per la tendenza a sovrastimare i volumi ventricolari, in virtù della scarsa definizione delle pareti endocardiche. [50] [39] Tecniche di CMR più recenti, con raccolta di immagini allo steady state free precession, consentono di aumentare il contrasto tra sangue ed endocardio con conseguente guadagno di accuratezza nella definizione dei volumi. [39]

I criteri del 2010, normalizzavano i valori misurati per età, sesso e superficie corporea, ignorando le modifiche non patologiche reperibili nel cuore dell'atleta (Fig. [11]). Negli atleti possono essere evidenziate delle modifiche adattative fisiologiche che determinano una dilatazione di entrambi i ventricoli fino ai limiti superiori di normalità riscontrabili nella popolazione generale. [39]

I nuovi criteri del 2020 permettono la diagnosi differenziale tra variazioni dei volumi patologiche e fisiologiche, soprattutto negli atleti impegnati in sport quali canottaggio e kayak, dove il rimodellamento del RV è più marcato. [51] [39]

Category	2010 TF criteria	2020 International criteria
I. Global or regional dysfunction and structural alteration	<p>Major</p> <p><i>By 2D echocardiogram:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm and 1 of the following (end diastole) <ul style="list-style-type: none"> PLAX RVOT ≥ 32 mm (corrected for body size [PLAX/BSA] ≥ 19 mm/m²) PSAX RVOT ≥ 36 mm (corrected for body size [PSAX/BSA] ≥ 21 mm/m²) Fractional area change $\leq 33\%$ <p><i>By MRI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction <p><i>and one of the following:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ratio of RV end-diastolic volume to BSA: ≥ 110 mL/m² (male) or ≥ 100 mL/m² (female) or RV ejection fraction $\leq 40\%$ <p><i>By RV angiography:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm <p>Minor</p> <p><i>By 2D echocardiogram:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia or dyskinesia and one of the following (end diastole): <ul style="list-style-type: none"> PLAX RVOT ≥ 29–<32 mm; (corrected for body size [PLAX/BSA] ≥ 16–<19 mm/m²) PSAX RVOT ≥ 32–<36 mm; (corrected for body size [PSAX/BSA] ≥ 18–<21 mm/m²) or fractional area change $>33\%$–$\leq 40\%$ <p><i>By MRI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction <p><i>and one of the following:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Ratio of RV end-diastolic volume to BSA ≥ 100 to <110 mL/m² (male) or ≥ 90 to <100 mL/m² (female) or RV ejection fraction $>40\%$ to $\leq 45\%$ 	<p>Major</p> <p><i>By 2D echocardiogram, CMR, or angiography:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia, dyskinesia, or bulging <p><i>plus 1 of the following:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Global RV dilatation (increase of RV EDV according to the imaging test specific monograms for age, sex, and BSA) <p><i>or</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Global RV systolic dysfunction (reduction of RV EF according to the imaging test specific monograms for age and sex) <p>Minor</p> <p><i>By 2D echocardiogram, CMR, or angiography:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm of RV free wall
II. Tissue characterization	<p>Major</p> <p><i>By EMB</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Residual myocytes $<60\%$ by morphometric analysis (or 50% if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy <p>Minor</p> <p><i>By EMB</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Residual myocytes 60% to 75% by morphometric analysis (or 50–65% if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy 	<p>Major</p> <p><i>By CE-CMR:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Transmural LGE (stria pattern) of ≥ 1 RV region(s) (inlet, outlet, and apex in 2 orthogonal views) <p>Major</p> <p><i>By EMB (limited indications):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrous replacement of the myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty tissue
III. Repolarization abnormalities	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in right precordial leads (V₁, V₂, and V₃) or beyond in individuals >14 y of age (in the absence of complete RBBB QRS ≥ 120 ms) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in leads V₁ and V₂ in individuals >14 y of age (in the absence of complete RBBB) or in V₄, V₅, or V₆ Inverted T waves in V₁, V₂, V₃, and V₄ in individuals >14 y of age in the presence of complete RBBB 	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in right precordial leads (V₁, V₂, and V₃) or beyond in individuals with complete pubertal development (in the absence of complete RBBB) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in leads V₁ and V₂ in individuals with completed pubertal development (in the absence of complete RBBB) Inverted T waves in V₁, V₂, V₃ and V₄ in individuals with completed pubertal development in the presence of complete RBBB
IV. Depolarization and conduction abnormalities	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V₁ to V₃) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Late potentials by SAEKG in ≥ 1 of 3 parameters in the absence of a QRS duration of ≥ 110 ms on the standard ECG <ul style="list-style-type: none"> Filtered QRS duration (fQRS) ≥ 114 ms Duration of terminal QRS <40 μV (low-amplitude signal duration) ≥ 38 ms Root-mean-square voltage of terminal 40 ms ≤ 20 μV Terminal activation duration of QRS ≥ 55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V₁, V₂, or V₃, in the absence of complete right bundle-branch block 	<p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V₁ to V₃) Terminal activation duration of QRS ≥ 55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V₁, V₂, or V₃ (in the absence of complete RBBB)

Figura 8: confronto tra i Criteri del 2010 e del 2020 (prima parte). 39

Category	2010 TF criteria	2020 International criteria
V. Arrhythmias	<p><i>Major</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nonsustained or sustained ventricular tachycardia of left bundle-branch block morphology with superior axis (negative or indeterminate QRS in leads II, III, and aVF and positive in lead aVL) <p><i>Minor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nonsustained or sustained ventricular tachycardia of RV outflow configuration, left bundle-branch block morphology with inferior axis (positive QRS in leads II, III, and aVF and negative in lead aVL) or of unknown axis • >500 ventricular extrasystoles per 24 h (Holter) 	<p><i>Major</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology* <p><i>Minor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology with inferior axis ("RVOT pattern")
VI. Family history/genetics	<p><i>Major</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACM confirmed in a first-degree relative who meets diagnostic criteria • ACM confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative • Identification of a pathogenic or likely pathogenic ACM mutation in the patient under evaluation <p><i>Minor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • History of ACM in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets diagnostic criteria • Premature sudden death (<35 y of age) due to suspected ACM in a first-degree relative • ACM confirmed pathologically or by diagnostic criteria in second-degree relative 	

Figura 9: confronto tra i Criteri del 2010 e del 2020 (seconda parte). [39]

II. Alterazioni strutturali miocardiche

La biopsia endomiocardica (EBM) è stata a lungo ritenuta il criterio standard nella diagnosi di ACM per la possibilità di caratterizzare il tessuto istologico in vivo, evidenziando le lesioni patologiche caratteristiche. [39]

A partire dai nuovi criteri del 2020, vista l'invasività della procedura, l'EMB viene riservata a pazienti selezionati, in particolare nei casi sporadici negativi per mutazioni, per i quali l'indagine istologica miocardica diviene fondamentale per la diagnosi differenziale con alcune fenocopie, come ad esempio la sarcoidosi. [36] [48] [39]

Il riscontro di un sovertimento fibroadiposo miocardico costituisce un criterio maggiore per la diagnosi. Rispetto ai precedenti criteri, la distinzione in criteri maggiori e minori relativamente ai reperti dell'EMB è stata superata. [39]

A differenza dei criteri del 2010, nei quali la caratterizzazione tissutale mediata dalla CMR era stata esclusa per la ridotta esperienza nel merito, i criteri di Padova assegnano un ruolo centrale alla CMR. La presenza di aree fibrose transmurali in almeno una regione del RV in due sezioni ortogonali, indipendentemente dall'eventuale riscontro di sostituzione fibroadiposa in sequenze dedicate, costituisce un criterio maggiore. Nonostante l'alta specificità, la sensibilità risulta limitata per la bassa risoluzione e per il ridotto rapporto contrasto/rumore nelle odierne sequenze di CMR. [52] [48] [53] L'accuratezza diagnostica aumenta correlando i reperti tissutali con le anomalie della cinetica regionale. [53] [38]

III./IV. Alterazioni elettrocardiografiche

La presenza dell'onda epsilon nelle derivazioni precordiali destre costituiva un criterio maggiore sia nei criteri del 1994 che del 2010. Poiché l'identifi-

cazione e l'interpretazione dell'onda epsilon sono influenzate dal filtraggio e dalla frequenza di campionamento dell'elettrocardiografo, soggetta a variabilità inter-osservatore, nei criteri del 2020 viene classificata come un criterio minore. [42] [39]

Il riscontro di potenziali tardivi all'ECG, che costituiva un criterio minore nei precedenti criteri, è stato escluso dai criteri del 2020. Le tecniche di campionamento del segnale ECG sono state progressivamente abbandonate nella diagnosi di ACM da parte dei principali centri cardiologici per la limitata accuratezza diagnostica. [36] [39] L'80% degli esperti europei e statunitensi concorda sull'eliminazione dei potenziali tardivi dai criteri diagnostici dell'ACM. [39]

V. Aritmie ventricolari

Nei nuovi criteri del 2020, i PVBs devono essere valutati non soltanto in termini quantitativi ($>500/24h$ secondo i criteri del 2010), ma anche sulla base della morfologia. I PVBs con morfologia a LBBB e asse del QRS superiore, suggestivi di un'origine dalla parete infero-apicale del RV, hanno maggior specificità nella diagnosi di ACM (criterio maggiore) se confrontati con i PVBs con morfologia a LBBB e asse del QRS inferiore (criterio minore) frequentemente associati ad aritmie idiopatiche originanti dal RVOT. [54] [55] [39]

Criteri del 2020 per il ventricolo sinistro

Nel 2020 le varianti biventricolari e dominanti sinistre della ACM sono state incluse per la prima volta nei criteri diagnostici.

I. Anomalie ventricolari morfofunzionali

Da un punto di vista morfofunzionale, le disfunzioni sistoliche del LV e le anomalie della cinetica regionale, in presenza o meno di una dilatazione ventricolare, sono classificate come un criterio minore. [39]

Questi reperti patologici hanno una bassa specificità per la diagnosi delle varianti sinistre, essendo riscontrabili anche in condizioni patologiche comuni, ischemiche e non. La scarsa specificità è inoltre da imputare al fatto che molti dei pazienti con ACM con un coinvolgimento del LV mostrano un interessamento ventricolare focale, in assenza di anomalie volumetriche e con risparmio della funzione sistolica. [49] [53] [39]

Il razionale fisiopatologico di questa differenza con il RV è il maggior spessore del miocardio ventricolare e quindi il carattere non transmurale bensì subepicardico della cicatrice, che non altera così l'emodinamica complessiva

Category	Diagnostic criteria
I. Morpho-functional ventricular abnormalities	<i>Minor</i> <ul style="list-style-type: none"> Global LV systolic dysfunction* (depression of LV EF or reduction of echocardiographic global longitudinal strain), with or without LV dilatation (increase of LV EDV according to the imaging test specific nomograms for age, sex, and BSA) <i>Minor</i> <ul style="list-style-type: none"> Regional LV hypokinesia or akinesia of LV free wall, septum, or both
II. Structural myocardial abnormalities	<i>Major</i> <ul style="list-style-type: none"> LV LGE (stria pattern) of ≥ 1 Bull's Eye segment(s) (in 2 orthogonal views) of the free wall (subepicardial or midmyocardial), septum, or both (excluding septal junctional LGE)
III. Repolarization abnormalities	<i>Minor</i> <ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in left precordial leads (V_4-V_6) (in the absence of complete LBBB)
IV. Depolarization abnormalities	<i>Minor</i> <ul style="list-style-type: none"> Low QRS voltages (<0.5 mV peak to peak) in limb leads (in the absence of obesity, emphysema, or pericardial effusion)
V. Ventricular arrhythmias	<i>Minor</i> <ul style="list-style-type: none"> Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 h), nonsustained or sustained ventricular tachycardia with a RBBB morphology (excluding the "fascicular pattern")
VI. Family history/genetics	<i>Major</i> <ul style="list-style-type: none"> ACM confirmed in a first-degree relative who meets diagnostic criteria ACM confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative Identification of a pathogenic or likely pathogenetic ACM mutation in the patient under evaluation <i>Minor</i> <ul style="list-style-type: none"> History of ACM in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets diagnostic criteria Premature sudden death (<35 y of age) because of suspected ACM in a first-degree relative ACM confirmed pathologically or by diagnostic criteria in second-degree relative

Figura 10: criteri del 2020 per il ventricolo snistro. [39](#)

	Women		Men		Athletes	
	2010 TFC	2020 IC	2010 TFC	2020 IC	2010 TFC	2020 IC
Right ventricular dilatation and systolic dysfunction						
EDV/BSA, mL/m ²	≥ 90	>112	≥ 100	>121	...	>130
EF (%)	≤ 45	< 51	≤ 45	< 52	...	< 52
Left ventricular dilatation and systolic dysfunction						
EDV/BSA, mL/m ²	...	>96	...	>105	...	>122
EF (%)	...	< 57	...	< 57	...	< 58

Figura 11: confronto tra i Criteri del 2010 e del 2020 sui valori di dilatazione e disfunzione ventricolare. [39](#)

del LV. Nelle fasi avanzate di malattia, viceversa, la progressione transmurale del sovrvertimento fibroadiposo può compromettere la funzione sistolica del LV. [39](#)

Per aumentare l'accuratezza diagnostica di questo criterio, è raccomandato basarsi sui valori di volume del LV normalizzati per sesso, età, superficie corporea e attività sportiva, presenti in Fig. [11](#). [39](#)

II. Alterazioni strutturali miocardiche

La CMR è estremamente efficace nell'identificazione di aree di fibrosi nel miocardio del LV. La parete libera del ventricolo è interessata nella sua porzione subepicardica (meno frequentemente negli strati intermedi) a livello delle regioni inferolaterali, con estensione o meno al setto. [49](#) Il coinvolgimento circonferenziale dello strato subepicardico della parete libera e del setto lungo il suo asse corto (*pattern ad anello*) è ritenuto altamente specifico per ACM domi-

nante sinistra.^[36] La presenza di infiltrazioni adipose miocardiche è riportata nelle medesime regioni o a distanza da queste.^[39]

Il riscontro alla CMR di una banda di fibrosi o late gadolinium enhancement in più di un segmento è classificato come criterio maggiore e necessario per la diagnosi di ACM variante sinistra (ALVC).^{[49][17][56][57]}

Il rapporto tra entità di LGE/fibrosi e frazione di eiezione del LV (LVEF) ha un ruolo primario nella diagnosi differenziale con la cardiomiopatia dilatativa (DCM). Nel paziente con ALVC vi è una relazione lineare tra LGE/fibrosi e LVEF, poiché la progressione del processo di sostituzione fibroadiposa si traduce in una perdita di miocardio contrattile, con effetti sulla funzione sistolica del LV in fase avanzata. Nella DCM, viceversa, questa relazione non si evidenzia. Alla base delle turbe emodinamiche vi è in questo caso un difetto contrattile primitivo dei miociti, mentre il LGE/fibrosi può essere considerato un epifenomeno del processo di rimodellamento patologico del miocardio contrattile.^{[49][39]}

Un coinvolgimento focale del LV con LGE è considerato non diagnostico in assenza di altri riscontri patologici. Allo stesso modo, il pattern giunzionale di LGE con un interessamento focale della porzione posteriore, meno frequentemente anteriore, del setto ventricolare, è non patologico e quindi non diagnostico per ACM.^{[17][39]}

III./IV. Alterazioni elettrocardiografiche

A livello elettrocardiografico, l'interessamento del LV può essere sospettato in presenza di bassi voltaggi del QRS nelle derivazioni periferiche ($<0.5mV$) o di un'inversione delle onde T nelle derivazioni che esplorano le regioni laterali e inferolaterali. Entrambe le anomalie sono state classificate come criteri minori per la bassa specificità rispetto ad altre patologie e ai controlli sani.^{[49][17][39]}

Alla base della riduzione dei voltaggi vi è la perdita di massa miocardica conseguente alla sostituzione fibroadiposa, che impatta sull'intensità del vettore di depolarizzazione responsabile del QRS. Il motivo per il quale i bassi voltaggi risultino evidenti nelle derivazioni periferiche non è noto. La bassa sensibilità ($<30\%$) è legata alla relazione dose-effetto tra l'entità del sovertimento miocardico e il valore dei voltaggi misurabili all'ECG nelle derivazioni periferiche.^{[49][39]}

L'inversione delle onde T limitata alle derivazioni precordiali laterali (V5 e V6) è suggestiva di un coinvolgimento del LV, viceversa un'inversione che interessi le derivazioni anterolaterali (V2-V6) può suggerire la presenza di una dilatazione severa del RV, che si associa a uno spostamento laterale della ca-

mera ventricolare destra, dove usualmente le derivazioni precordiali laterali esplorano il ventricolo sinistro. [49] [39]

V. Aritmie ventricolari

Le aritmie ventricolari con morfologia a RBBB, originanti dal LV, sono state classificate come criterio minore per la diagnosi di ALVC. [47]

La bassa specificità è dovuta alla presenza di altre patologie che possono manifestarsi con queste aritmie, nonché, come evidenziato da uno studio su mapping e ablazione transcatetere, al fatto che aritmie con morfologia a RBBB non siano necessariamente di origine sinistra. In due terzi dei casi, le aritmie ventricolari con morfologia a RBBB riscontrabili nei pazienti con ACM originano dalle regioni apico/infero settali del RV dilatato, con rapida transizione negativa del QRS da V3. Solo il 17% delle aritmie RBBB origina dal LV, con QRS positivo in V1, assenza di transizione del QRS e asse rivolto a destra. [17] [39]

VI. Storia familiare e genetica

Rispetto ai precedenti, i criteri del 2020 non hanno apportato modifiche alla categoria relativa alla storia familiare e alla genetica. Tuttavia, sono state definite indicazioni più restrittive per l'esecuzione del test genetico, al fine di ridurre il rischio di misdiagnosi. Le limitate conoscenze in merito alle basi genetiche e molecolari della ACM e alle varianti genetiche associate alla malattia, riscontrabili anche in altre cardiomiopatie e addirittura nella popolazione generale, complicano notevolmente l'interpretazione dei test genetici. [58] [59] [39]

Secondo i nuovi criteri, il test genetico è raccomandato per individuare mutazioni patogeniche e probabilmente patogeniche in pazienti che hanno già una diagnosi certa di ACM, al fine di attuare uno screening gene-specifico per identificare portatori sani nella famiglia del probando, in fase preclinica; può essere considerato in soggetti selezionati con manifestazioni fenotipiche borderline purché i risultati siano interpretati da esperti di genetica della ACM; è mandatario per la diagnosi in pazienti con fenotipo ALVC in assenza di un coinvolgimento del RV, poiché una mutazione ACM correlata è il riscontro più specifico per ricondurre il coinvolgimento del LV alla ACM. [36] [39]

Diagnosi di ACM

Secondo i nuovi criteri del 2020, ogni diagnosi di ACM richiede almeno un criterio, maggiore o minore, della categoria I (anomalie morfofunzionali) o

della categoria II (alterazioni strutturali).^[47] ^[39]

La diagnosi di ARVC (la variante originale del RV), è definitiva in presenza di due criteri maggiori, un criterio maggiore e due minori o quattro minori di diverse categorie. La ARVC borderline è diagnostica in pazienti con un criterio maggiore e un minore o tre minori di diverse categorie. In presenza di un criterio maggiore o due minori si parla di ARVC possibile.^[47] ^[39]

Nei pazienti con ACM biventricolare, la diagnosi si basa sul riscontro di anomalie morfofunzionali e strutturali di entrambi i ventricoli e classificata come definitiva, borderline o possibile a seconda del numero di criteri rispettati da entrambi i ventricoli.^[47] ^[39]

La diagnosi di ALVC, in assenza di un coinvolgimento del RV, richiede, oltre al riscontro di un fenotipo del LV compatibile con ACM, la presenza di una mutazione patogenica o probabilmente patogenica. La specificità di anomalie strutturali e morfofunzionali del LV è ridotta per la sovrapposizione delle manifestazioni con altre patologie, quali DCM, miocardite o sarcoidosi.^[39]

Conclusioni

I criteri del 2020 hanno ridotto il gap diagnostico dei precedenti criteri del 1994 e del 2010, ampliando la diagnosi ai fenotipi meno frequenti di ACM, in particolare le varianti biventricolari e dominanti sinistre. Un ruolo centrale è ricoperto dalla CMR, che è divenuta fondamentale nel processo di diagnosi differenziale con altre patologie.^[39]

Dati preliminari sembrano suggerire un impatto notevole nell'identificazione dei diversi fenotipi di ACM. La validità del nuovo approccio diagnostico deve essere verificata con studi su ampie coorti di pazienti.^[39]

SCOPO DELLO STUDIO

I criteri di Padova del 2020 hanno modificato l'approccio diagnostico e la classificazione fenotipica della Cardiomiopatia Aritmogena. Da un lato sono stati definiti nuovi criteri morfologici e funzionali per il ventricolo destro, dall'altro sono stati introdotti medesimi criteri per il ventricolo sinistro, in passato non considerato nella diagnosi per la ridotta specificità dei reperti riscontrabili. La crescente esperienza nell'analisi delle sequenze di risonanza magnetica cardiaca e l'introduzione del late gadolinium enhancement, per la definizione del criterio strutturale, hanno consentito di superare i limiti diagnostici e clinici, in termini di possibili complicanze, della biopsia miocardica, ampliando la coorte di pazienti candidabili alla caratterizzazione tissutale.

La revisione dei criteri ha implicato una riclassificazione delle diagnosi antecedenti al 2020, con un conseguente impatto clinico sui pazienti con diagnosi borderline, possibile o precedentemente esclusi dai criteri diagnostici poiché affetti da varianti di ACM non identificate dai criteri della Task Force del 2010.

L'obiettivo dello studio è confrontare i criteri di Padova 2020 con i precedenti criteri della Task Force internazionale del 2010 per la diagnosi e la caratterizzazione fenotipica in un gruppo di pazienti con cardiomiopatia aritmogena con base genetica/familiare e in un gruppo di casi sporadici con esame genetico negativo.

MATERIALI E METODI

3.1 Disegno di studio e popolazione

È stato condotto uno studio di coorte osservazionale retrospettivo su un campione di 117 pazienti con diagnosi di ACM possibile, borderline o definitiva secondo i criteri TF, datata tra il 1994 e il 2020 e afferenti all'*UOSD Centro Genetico per le Cardiomiopatie Aritmiche e Cardiologia dello Sport* dell'Azienda Ospedale Università di Padova.

Raccolta dei dati

I dati dello studio sono stati raccolti dal sistema informatico dell'Azienda Ospedale Università di Padova contenente i referti delle visite ambulatoriali e degli esami strumentali eseguiti. Ciascun paziente ha prestato consenso informato per il trattamento dei dati ai fini dello studio. È stato garantito l'anonimato.

Criteri di inclusione e di esclusione

Per l'arruolamento nello studio, sono stati presi in considerazione 180 pazienti che hanno eseguito il test genetico per la ricerca di mutazioni patogeniche riferibili ad ACM.

Di questi, sono stati selezionati i 159 pazienti sottoposti a risonanza magnetica cardiaca. Tra i 21 pazienti esclusi, un paziente non ha prestato consenso alla procedura per claustrofobia e in un paziente l'esame non è stato proposto in quanto cardiotropianto.

Per verificare l'aderenza ai criteri diagnostici morfologici-funzionali e strutturali, ergo per l'inclusione nello studio, i dati di risonanza richiesti sono stati i seguenti:

- RV FE: frazione di eiezione del ventricolo destro;

- RV EDV / BSA: volume telediastolico del ventricolo destro standardizzato per superficie corporea;
- Anomalie della cinetica ventricolare destra: presenti o assenti;
- RV LGE: late gadolinium enhancement nel ventricolo destro;
- LV FE: frazione di eiezione del ventricolo sinistro;
- LV EDV / BSA: volume telediastolico del ventricolo sinistro standardizzato per superficie corporea;
- Anomalie della cinetica ventricolare sinistra: presenti o assenti;
- LV LGE: late gadolinium enhancement nel ventricolo sinistro.

Tra i soggetti arruolabili, 27 sono stati esclusi per l'assenza di misure quantitative nella CMR, indispensabili per la definizione dei criteri morfologico-funzionali. In 11 casi i dati erano incompleti, mentre in 4 risonanze non è stato valutato il late gadolinium enhancement.

Sono stati infine reclutati 117 pazienti.

Inquadramento generale

All'anamnesi è stata ricercata un'eventuale familiarità per patologie cardiache e per morte improvvisa.

Sono stati inoltre indagati eventuali sintomi pregressi o episodi aritmici maggiori, nonché tutti i pazienti hanno eseguito l'ecocardiogramma a riposo e l'ECG Holter24h.

La coorte reclutata è stata monitorata nel tempo per valutare prime manifestazioni o recidive aritmiche e per verificare l'efficacia e l'appropriatezza terapeutica.

3.2 Metodi

Protocolli di CMR

I pazienti hanno prestato consenso informato per l'esecuzione della procedura. L'esame è stato eseguito in posizione supina e con monitoraggio elettrocardiografico.

Le sequenze di risonanza magnetica cardiaca sono state acquisite con uno scanner a 1.5 T (Magnetom Avanto, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), con sistema di attivazione elettrocardiografica ECG. Le immagini sono

state raccolte allo steady-state free precession, ossia avvalendosi di stati di magnetizzazione stazionari. Il late gadolinium enhancement è stato valutato 10 – 20 minuti dopo la somministrazione del mezzo di contrasto gadobenato dimeglumina per via endovenosa, alla dose di $0,2\text{mmol/kg}$ di peso corporeo. Il gadolinio è un tracciante dello spazio extracellulare che non attraversa la membrana cellulare integra ed è perciò altamente specifico nell'identificazione di aree di necrosi e di sostituzione fibroadiposa miocardica. La presenza di LGE è stata confermata solo se riscontrata su due sezioni contigue o ortogonali di lettura da due esperti in cieco rispetto ai pazienti. I casi ambigui sono stati risolti da un terzo esperto. Le tecniche e i software di analisi sono specificamente descritti in alcuni lavori della clinica cardiologica di Padova. [22]

Analisi delle sequenze CMR e valori di riferimento

I valori della frazione di eiezione e del volume telediastolico misurati alla CMR sono stati valutati secondo i range di riferimento definiti rispettivamente dai criteri della task force e dai criteri di Padova.

Nel primo caso sono stati considerati patologici valori di $FE \leq 40\%$ per il criterio maggiore, $\leq 45\%$ per il criterio minore. Per quanto riguarda il volume telediastolico normalizzato per superficie corporea, viene considerato criterio maggiore un valore $\geq 110\text{ml/m}^2$ nel sesso maschile, $\geq 100\text{ml/m}^2$ nel sesso femminile. I criteri minori sono definiti in presenza di un valore compreso tra 100ml/m^2 e 110ml/m^2 e tra 90ml/m^2 e 100ml/m^2 , rispettivamente nel sesso maschile e femminile.

Per i criteri di Padova i range di riferimento devono essere definiti dai più recenti nomogrammi specifici per età, sesso e superficie corporea. Per lo studio in oggetto i valori di riferimento sono tratti dal consensus paper dell'*European Association of Cardiovascular Imaging expert*.

Per il ventricolo destro viene considerato patologico un $RV\ EDV / BSA > 121\text{ml/m}^2$ nel sesso maschile, $> 112\text{ml/m}^2$ nel sesso femminile. La frazione di eiezione viene ritenuta ridotta qualora sia $< 52\%$ o $< 51\%$ rispettivamente nel sesso maschile e femminile.

Per il ventricolo sinistro valori di $FE < 57\%$ sono ritenuti patologici indipendentemente dal sesso. Il $LV\ EDV / BSA$ viene considerato alterato se $> 105\text{ml/m}^2$ nel sesso maschile o $> 96\text{ml/m}^2$ nel sesso femminile. [60]

Test genetico

L'esecuzione del test è stata preceduta da un counseling genetico da parte di genetisti e cardiologi esperti rivolto al probando e alla famiglia, volto a informare sui vantaggi, sulle implicazioni cliniche e sui limiti dell'indagine diagnostica, in accordo con le linee guida e le direttive del comitato etico.

I soggetti sono stati quindi sottoposti a un prelievo di sangue venoso. La matrice è stata conservata a 4-8°C se processata entro qualche ora, a -20°C se a distanza di giorni.

Il sequenziamento è stato operato mediante NGS, Next Generation Sequencing, con la piattaforma Miseq (Illumina, San Diego, California) e base di lettura 2×150 in accordo con il protocollo *Illumina*.

Il sequenziatore ha fornito i risultati in un file fastQ, tradotto in linguaggio ASCII per l'analisi da parte del software.

I risultati sono stati interpretati da genetisti esperti in cardiomiopatie genetiche.

La patogenicità delle varianti è stata classificata in accordo con le più recenti linee guida internazionali^[57].

Analisi statistica

Le variabili categoriali sono state espresse come numero e percentuale, le variabili continue come media \pm deviazione standard.

Per confrontare i dati nominali su due gruppi è stato impiegato il test esatto di Fisher, in presenza di tre o più gruppi il test del chi quadrato per tabelle di contingenza.

Per confrontare i valori medi tra due gruppi è stato utilizzato il t-test, in presenza di tre gruppi, invece, è stato impiegato il test one way ANOVA o il test non parametrico di Kruskal Wallis in assenza di una distribuzione normale dei valori.

Le analisi sono state eseguite con il Software GraphPad Prism v9 e con il software Statistics Kingdom.^[61] Un valore a due code di p inferiore a 0.05 ($< .05$) è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

4.0.1 Aspetti generali

La coorte dei 117 pazienti reclutati è rappresentata da 78 (66, 7%) soggetti di sesso maschile e 39 (33, 3%) di sesso femminile.

Tra i soggetti reclutati, 35 (29, 9%) hanno una familiarità per cardiopatia, 26 (22, 2%) per morte improvvisa. Circa il 13% (n=15) ha almeno un parente con diagnosi confermata di ACM.

Da un punto di vista clinico, 27 pazienti (23%) hanno riferito almeno un episodio pregresso di sincope. L'esordio con una morte improvvisa abortita si è verificato in 25 pazienti (21%). Episodi anginosi sono stati riportati in 23 soggetti (20%), in 4 casi (3%) associati ad una nota cardiopatia ischemica. Nel corso dello studio, 2 soggetti (1, 5%) sono morti improvvisamente.

L'ECG a riposo presenta anomalie in 104 pazienti (89%), risultando normale nei rimanenti 13 (11%). Tra le alterazioni più frequenti si segnalano 68 (58%) e 52 (44%) tracciati ECG con inversione delle onde T rispettivamente in V1-V2-V3 e in V1-V2-V3-V4. Un'inversione delle onde T nelle derivazioni laterali è stata riscontrata in 30 casi (26%). In 50 ECG (43%) sono stati reperiti bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche, in 33 tracciati (28%) è stato documentato un tempo di attivazione terminale del $QRS \geq 55ms$ e in 10 (9%) è stata segnalata l'onda epsilon. Un blocco di branca destro incompleto è stato identificato in 13 tracciati (11%), un blocco completo in 12 (10%). Nella coorte studiata non è stato individuato nessun blocco di branca sinistro.

In 61 casi (52%) sono state riscontrate più di 500 extrasistoli all'ECGholter24h.

Tra i soggetti sottoposti a esami di secondo livello, la biopsia endomiocardica è risultata positiva in 28 casi (24%).

L'età media alla diagnosi di ACM è stata di 37 ± 16 anni. Il paziente più giovane aveva 10 anni alla diagnosi, il più anziano 73.

	RV	LV
FE	45,8% \pm 12,1%	55,3% \pm 8,9%
EDV/BSA	110,9ml/m ² \pm 31,8	89,8ml/m ² \pm 19,8

Tabella II: valori medi ventricolari.

I soggetti del gruppo di studio sono stati sottoposti a CMR ad un'età media di 39 ± 17 anni.

La frazione di eiezione del ventricolo destro RVEF è risultata mediamente del 45,8% \pm 12,1%, quella del ventricolo sinistro LVEF del 55,3% \pm 8,9%.

Il valore medio del volume telediastolico standardizzato per superficie corporea è di 110,9ml/m² \pm 31,8 per il ventricolo destro (RV EDV / BSA), 89,8ml/m² \pm 19,8 per il ventricolo sinistro (LV EDV / BSA). In Tab. [II](#) è presente un riepilogo per entrambi i ventricoli.

In 65 pazienti (55,6%) è stata identificata un'alterazione isolata della cinetica regionale del ventricolo destro, mentre in 7 (6,0%) del solo ventricolo sinistro. In 30 soggetti (25,6%) sono state riscontrate alterazioni della cinetica di entrambi i ventricoli. In 15 pazienti (12,8%), invece, non è stata riscontrata alcuna alterazione della cinetica ventricolare.

Il late gadolinium enhancement (LGE) è risultato positivo per il solo ventricolo destro in 9 pazienti (7,7%), per il solo ventricolo sinistro in 39 soggetti (33,3%). In 49 pazienti (41,9%), il LGE è stato rilevato in entrambi i ventricoli, mentre in 20 casi (17,1%) è risultato negativo.

Da un punto di vista terapeutico, 103 pazienti (88%) sono stati sottoposti a trattamento farmacologico con Beta-bloccanti e/o antiaritmici. L'ablazione transcateretere si è resa necessaria in 11 pazienti (9,4%). L'ICD è stato impiantato in 72 soggetti (61,5%), in 38 di questi in prevenzione primaria (32,5%). Un intervento appropriato dell'ICD si è verificato in 18 pazienti (15,4%).

Nel corso dello studio, 2 soggetti (1,7%) sono morti improvvisamente, 2 pazienti (1,7%) sono andati incontro a scompenso cardiaco e in 3 casi (2,6%) si è reso necessario il trapianto.

4.0.2 Gruppi di studio

I pazienti reclutati per lo studio sono stati divisi in due gruppi (Tab. [III](#)):

- il primo gruppo include 67 soggetti, di cui 63 risultati positivi al test genetico per mutazioni patogeniche associate ad ACM e 4 pazienti che, pur avendo un'anamnesi familiare positiva per ACM in parenti di primo o secondo grado, sono risultati negativi al test (soggetti gene-elusive).

Entrambe le condizioni soddisfano i criteri maggiore o minore della categoria *storia familiare* dei criteri internazionali del 2010 e dei criteri del 2020.

Nel gruppo in oggetto, 42 pazienti (63%) sono di sesso maschile, 25 (37%) di sesso femminile. L'età media alla diagnosi è stata di 35 ± 16 anni. Il paziente più giovane aveva 10 anni alla diagnosi, il più anziano 73.

Tra i soggetti con test genetico positivo (n=63), una singola mutazione è stata identificata in 61 casi (97%), mentre in 2 pazienti (3%) sono state riscontrate due mutazioni su geni diversi (eterozigosi composta).

In 21 probandi (30%) è stata riscontrata la mutazione di *DSP*. In 19 casi in forma isolata, in 2 casi associata alla mutazione di *PKP2* o di *DSG2*. In 19 pazienti (30%) è stata rilevata la mutazione isolata del gene *PKP2*.

Il gene *DSG2* è risultato mutato in forma isolata in 7 pazienti (11%), mentre la mutazione di *FLNC* è stata identificata in 7 soggetti (11%).

Altre mutazioni sono state riscontrate sui geni *DSC2* (n=4, 6, 3%), *LMNA* (n=3, 4, 7%), *DES* (n=2, 3, 2%), *TMEM43* (n=1, 1, 6%) e *CTNNA3* (n=1, 1, 6%).

La tipologia di mutazione è specificata in Tab. [IV](#).

I pazienti sono stati sottoposti alla CMR mediamente ad un'età di 37 ± 16 anni. Il soggetto più giovane è stato sottoposto a CMR a 10 anni, il più anziano a 73.

- il secondo gruppo include 50 pazienti con ACM e genetica o storia familiare negative.

Nel gruppo in oggetto, 36 pazienti (72%) sono di sesso maschile, 14 (28%) di sesso femminile. L'età media alla diagnosi è stata di 39 ± 16 anni. Il paziente più giovane aveva 14 anni alla diagnosi, il più anziano 69.

I pazienti sono stati sottoposti alla CMR mediamente ad un'età di 42 ± 17 anni. Il soggetto più giovane è stato sottoposto a CMR a 17 anni, il più anziano a 74.

	Genetica + e gene elusive	Genetica -	p-value
<i> Sesso maschile</i>	42 (63%)	36 (72%)	0.326
<i> Sesso femminile</i>	25 (37%)	14 (28%)	0.326
<i> età media diagnosi</i>	35 ± 16	39 ± 16	0.156
<i> età media CMR</i>	37 ± 16	42 ± 17	0.104
<i> esordio SCD aborted</i>	12 (18%)	13 (26%)	0.363
<i> angina</i>	15 (22%)	8 (16%)	0.483
<i> sincope</i>	12 (18%)	15 (30%)	0.384
familiarità cardiopatia	27 (40%)	8 (16%)	0.005
<i> familiarità MI</i>	16 (24%)	10 (20%)	0.659
<i> RV FE</i>	46,8% ± 11,5%	44,0% ± 12,7%	0.216
<i> RV EDV/BSA</i>	107,4ml/m ² ± 24,9	116,7ml/m ² ± 39,1	0.124
<i> alt. cinetica RV</i>	50 (75%)	45 (90%)	0.054
<i> RV LGE</i>	38 (57%)	25 (50%)	0.574
<i> LV FE</i>	55,8% ± 9,4%	54,7% ± 8,3%	0.505
<i> LV EDV/BSA</i>	86,5ml/m ² ± 19,1	93,6ml/m ² ± 19,6	0.056
<i> alt. cinetica LV</i>	19 (28%)	18 (36%)	0.425
<i> LV LGE</i>	44 (66%)	39 (78%)	0.157
<i> bassi voltaggi dev. per.</i>	22 (33%)	28 (56%)	0.015
<i> inversione T V1-V3</i>	33 (49%)	35 (70%)	0.037
<i> inversione T V1-V4</i>	25 (37%)	27 (54%)	0.091
<i> inversione T V4-V6</i>	15 (22%)	15 (30%)	0.396
<i> inversione T der. inf.</i>	22 (33%)	14 (28%)	0.686
<i> BBD</i>	5 (7%)	7 (14%)	0.358
<i> Onda epsilon</i>	7 (10%)	3 (6%)	0.513
<i> TAD</i>	20 (30%)	13 (26%)	0.683
<i> ECG-Holter24h patologico</i>	35 (52%)	26 (52%)	1.000
<i> TOT</i>	67 (57%)	50 (43%)	

Tabella III: caratteristiche generali dei gruppi di studio.

Gene mutato	TOT=63	%	Troncante	Missenso	CNVs
<i> PKP2</i>	19	30	18	1	
<i> DSP</i>	19	30	15	3	1
<i> DSP e PKP2</i>	1	1,6		1	
<i> DSP e DSG2</i>	1	1,6		1	
<i> DSG2</i>	7	11	4	2	1
<i> FLNC</i>	7	11	7		
<i> DSC2</i>	4	6,3		4	
<i> LMNA</i>	3	4,7		2	1
<i> DES</i>	2	3,2		2	
<i> TMM43</i>	1	1,6		1	
<i> CTNNA3</i>	1	1,6		1	

Tabella IV: geni mutati nel gruppo di studio e tipologia di mutazione.

4.1 Confronto tra i criteri CMR

4.1.1 Gruppo Genetica positiva e gene elusive

Criterio CMR morfologico-funzionale TF 2010

La classificazione delle alterazioni morfologiche e strutturali del gruppo di studio ($n=67$), secondo i criteri del 2010 (Tab. [V](#)), permette di identificare almeno un criterio, maggiore o minore, in 44 pazienti (65,7%).

Il criterio maggiore è soddisfatto da 38 soggetti (56,7%).

In questi pazienti, oltre all'imprescindibile riscontro di un'alterazione della cinetica ventricolare destra, è stato evidenziato in 32 casi (47,8%) un alterato volume telediastolico standardizzato per superficie corporea ($RVEDV/BSA > 100ml/m^2$ nel sesso femminile, $> 110ml/m^2$ nel sesso maschile) e in 19 (28,4%) una riduzione della frazione di eiezione $\leq 40\%$.

In 13 pazienti (19,4%) sono stati riscontrati sia un alterato $RVEDV/BSA$ sia una riduzione della FE, ambedue sufficienti singolarmente per la definizione del criterio maggiore, associate le anomalie della cinetica regionale. In 7 soggetti (10,4%) sono stati riscontrati valori alterati di $RVEDV/BSA$ sufficienti per il criterio maggiore, mentre i soli valori di FE avrebbero definito il criterio minore ($40\% < FE \leq 45\%$). In 3 (4,5%) pazienti, invece, i valori di FE sono risultati sufficienti per il criterio maggiore, mentre i soli valori di $RVEDV/BSA$ avrebbero definito il criterio minore ($90 \leq RVEDV/BSA < 100ml/m^2$ per il sesso femminile, $100 \leq RVEDV/BSA < 110ml/m^2$ per il sesso maschile). In 12 (17,9%) e in 3 (4,5%) pazienti sono risultati alterati rispettivamente il solo $RVEDV/BSA$ o la sola FE.

Il criterio minore è soddisfatto da 6 soggetti (9,0%). All'anomalia della cinetica ventricolare si è aggiunta in 5 casi (7,5%) una riduzione della FE e in 3 casi (4,5%) un alterato $RVEDV/BSA$, entrambi riconducibili al criterio minore morfologico-funzionale. In 2 pazienti (3,0%) è stato evidenziato sia un alterato $RVEDV/BSA$ sia una riduzione della FE. In 3 (4,5%) e in 1 (1,5%) pazienti sono state evidenziate alterazioni rispettivamente della sola FE o del solo $RVEDV/BSA$.

In 23 pazienti (34,3%) non è stato possibile identificare alcun criterio morfologico-funzionale. In 17 soggetti (25,4%) non sono state rilevate anomalie della cinetica regionale, mentre in 6 pazienti (9,0%), pur in presenza di queste anomalie, i valori misurati di $RVEDV/BSA$ e di FE rientrano nei range di normalità.

Genetica + e gene elusive
n=67

		TOT
Criteri 2010	Maggiore	38
	Minore	6
	0	23

Tabella V: criteri morfologico-funzionali ventricolo destro (Criteri 2010).

Genetica + e gene elusive
n=67

		TOT
Criteri 2010	Maggiore	44
	Minore	6
	0	17

Tabella VI: criteri morfologico-funzionali ventricolo destro (Criteri 2020).

Criteri CMR morfologico-funzionale e strutturale 2020

I nuovi criteri di Padova, applicati sulla medesima coorte (n=67), permettono di identificare almeno un criterio maggiore o minore per il *ventricolo destro* in 50 pazienti (74,6%), come evidenziato in Tab. [VI](#).

Nello specifico, 44 soggetti (65,7%) presentano un criterio maggiore.

Oltre alla necessaria alterazione della cinetica regionale, una riduzione della frazione di eiezione ($FE < 52\%$ nel sesso maschile, $FE < 51\%$ nel sesso femminile) è stata evidenziata in 41 casi (61,2%). Un'alterazione del volume telediastolico standardizzato per superficie corporea ($RVEDV/BSA > 112ml/m^2$ nel sesso femminile, $> 121ml/m^2$ nel sesso maschile) è stata riscontrata in 16 casi (23,9%).

In 14 pazienti (20,9%) entrambe le misurazioni sono risultate alterate, mentre in 27 (40,3%) e in 3 (4,5%) soggetti sono stati rilevati valori patologici rispettivamente della sola FE e del solo RVEDV/BSA, entrambi sufficienti singolarmente per la definizione del criterio maggiore qualora associati ad anomalie della cinetica ventricolare.

Il criterio minore, vale a dire un'alterazione isolata della cinetica regionale, è soddisfatto da 6 pazienti (9,0%).

In 17 pazienti (25,4%) non è stato identificato alcun criterio. Tra questi, 5 soggetti (7,5%) presentavano una riduzione isolata della FE, non sufficiente per la definizione del criterio.

L'introduzione di criteri morfologici-funzionali per il ventricolo sinistro è un tratto distintivo dei criteri di Padova (Tab. [VII](#)).

Genetica + e gene elusive		
n=67		
Criteri 2020	Minore	TOT
	Maggiore	44
	0	16

Tabella VII: criterio minore morfologico-funzionale e maggiore strutturale (LGE) ventricolo sinistro.

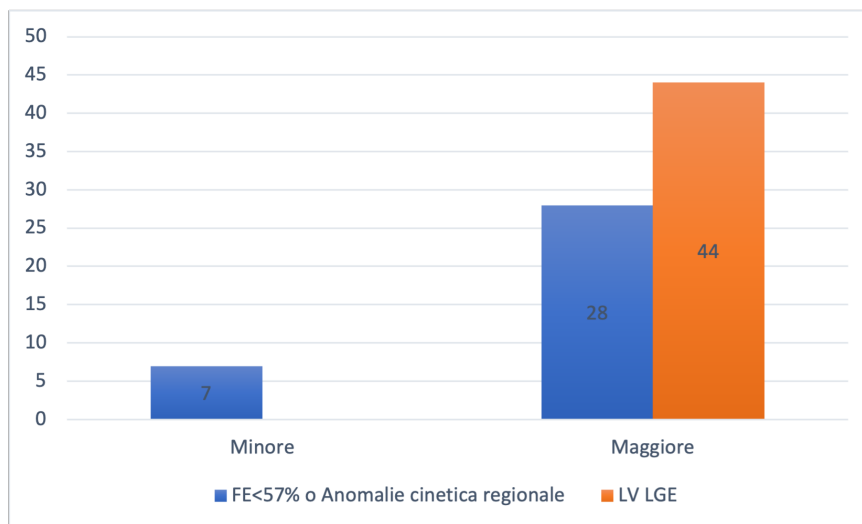


Figura 12: criterio minore morfologico-funzionale e maggiore strutturale per il ventricolo sinistro (genetica + e gene elusive).

La classificazione secondo i criteri del 2020 permette di identificare un criterio minore per il *ventricolo sinistro* in 35 dei 67 pazienti della coorte studiata (52,2%).

Una riduzione della frazione di eiezione ($FE < 57\%$) è stata riscontrata in 30 casi (44,8%), mentre in 19 casi (28,4%) è stata evidenziata un'anomalia regionale della cinetica ventricolare sinistra. Nello specifico, 14 pazienti (20,9%) presentavano entrambe le alterazioni, 16 (23,9%) una riduzione della sola FE, 5 (7,5%) un'anomalia isolata della cinetica regionale.

In 13 pazienti (19,4%) è stata inoltre rilevata una dilatazione ventricolare sinistra ($RVEDV/BSA > 96ml/m^2$ nel sesso femminile, $> 105ml/m^2$ nel sesso maschile). Tra i 10 pazienti che soddisfano il criterio minore morfologico-funzionale, 6 (9,0%) presentano l'alterazione del LVEDV/BSA associata ad una riduzione della FE e ad un'anomalia della cinetica regionale. In 4 soggetti (6,0%), invece, la dilatazione ventricolare è associata alla sola riduzione della FE. La crescente esperienza nell'analisi delle sequenze e l'avanzamento tecnologico della procedura, in particolar modo l'introduzione del late gadolinium

enhancement, hanno reso la CMR centrale anche nella caratterizzazione tissutale ventricolare. Con i criteri di Padova, il riscontro di LGE in due sezioni ortogonali costituisce un criterio maggiore della categoria strutturale miocardica di entrambi i ventricoli, nonché una condizione necessaria per la diagnosi delle varianti sinistre di ACM. [39](#)

In particolare, in 38 pazienti (56,7%) il LGE è stato evidenziato nel *ventricolo destro*. In 33 casi (49,3%) il LGE è stato riscontrato in pazienti che già soddisfavano il criterio maggiore morfologico-funzionale, mentre 1 soggetto (1,5%) presentava il solo criterio minore. In 4 soggetti (6,0%), invece, il LGE costituisce il solo ed unico criterio relativo alle categorie morfologico-funzionale e strutturale.

Per quanto riguarda il *ventricolo sinistro*, il LGE è stato identificato in 44 casi (65,7%). In 28 pazienti (41,8%) il riscontro di LGE è associato al criterio minore morfologico-funzionale, mentre in 16 (23,9%) era l'unico criterio delle categorie morfologico-funzionale e strutturale (Fig. [12](#)).

Impatto dei criteri 2020 sulla classificazione morfologico-funzionale e strutturale

Confrontando le classificazioni, emerge che tutti i 44 pazienti (45,7%) con almeno un criterio maggiore o minore della categoria morfologico-funzionale del *ventricolo destro* secondo i criteri TF 2010 presentano almeno un criterio maggiore o minore secondo i criteri 2020 (Fig. [16](#)).

Analizzando nello specifico i singoli probandi, 36 pazienti (53,7%), che secondo la precedente classificazione avevano il criterio maggiore, hanno conservato il medesimo criterio anche nella nuova classificazione, mentre 8 sono stati riclassificati (12,0%). Variazioni rispetto ai criteri del 2010 hanno interessato 2 pazienti (3,0%) con il criterio maggiore, riclassificati a criterio minore, e 6 pazienti (9,0%) con criterio minore, riclassificati a criterio maggiore.

Tra i pazienti negativi per alterazioni morfofunzionali del ventricolo destro secondo i criteri TF (n=23, 34,3%), 17 (25,4%) sono risultati negativi anche secondo la nuova classificazione mentre 6 (9,0%) sono stati riclassificati. In particolare, 4 (6,0%) soddisfano il criterio minore e 2 (3,0%) il criterio maggiore dei nuovi criteri di Padova.

In Tab. [VIII](#) è presente il resoconto delle riclassificazioni.

Confrontando il criterio strutturale, sempre relativamente al ventricolo destro, emerge una differenza tra il criterio biotico secondo la classificazione 2010 e il LGE secondo quella del 2020.

Genetica + e gene elusive n=67		Criteri 2020			
		Maggiore	Minore	0	TOT
Criteri 2010	Maggiore	36	2	0	38
	Minore	6	0	0	6
	0	2	4	17	23
	TOT	44	6	17	67

Tabella VIII: criteri morfologico-funzionali ventricolo destro riclassificati secondo i criteri di Padova.

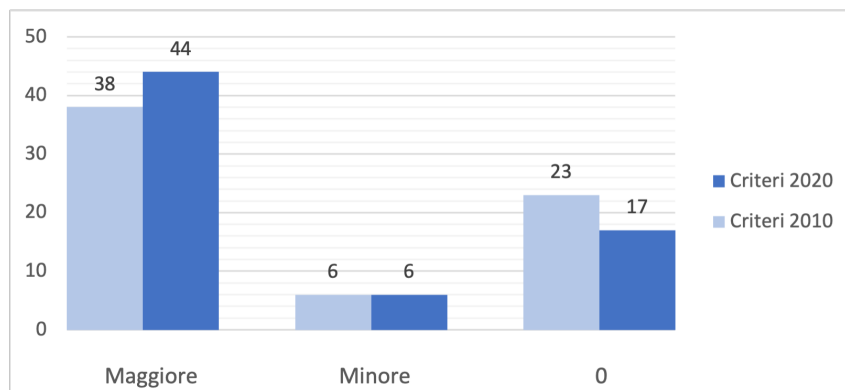


Figura 13: confronto criteri morfologico-funzionali 2010 e 2020 per il ventricolo destro (genetica + e gene elusive).

Tra i 19 pazienti con diagnosi biptica (28, 4%), 14 (20, 9%) hanno il LGE nel ventricolo destro alla CMR. Su un totale di 38 soggetti con LGE (56, 7%), 24 (35, 8% di n=67) non avevano diagnosi biptica.

Complessivamente, considerando sia la diagnosi biptica che il LGE, il criterio strutturale è identificabile in 43 pazienti (64, 2%) secondo i criteri del 2020 rispetto ai 19 (28, 4%) secondo i criteri TF (Fig. 14).

Concentrandosi ancora sui pazienti con diagnosi biptica (n=19), 10 pazienti (14, 9%) avevano il criterio maggiore morfo-funzionale nel 2010, 4 (6, 0%) il criterio minore e 5 (7, 5%) nessun criterio.

Secondo i criteri del 2020, viceversa, 14 pazienti (20, 9%) hanno il criterio maggiore, 1 (1, 5%) il criterio minore e 4 (6, 0%) nessun criterio.

Tra i pazienti con LGE (n=38), 6 soggetti (9, 0%) non presentavano alcun criterio morfo-funzionale della precedente classificazione. Di questi, 2 (3, 0%) presentano invece un criterio maggiore secondo la classificazione del 2020.

Il coinvolgimento del *ventricolo sinistro*, escluso dai precedenti criteri diagnostici, è stato evidenziato in 51 soggetti (76, 1%). Tra questi, 36 pazienti (53, 7%) avevano almeno un criterio maggiore o minore morfofunzionale o strutturale secondo i criteri TF 2010. In 12 casi (17, 9%) con criterio maggiore

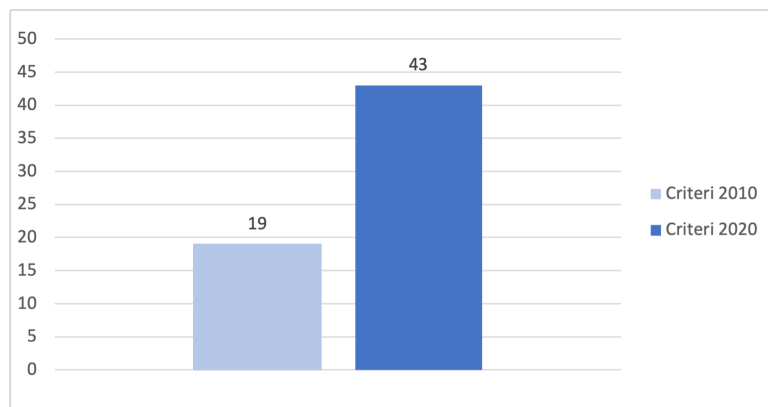


Figura 14: **criterio strutturale ventricolo destro** (genetica + e gene elusive) diviso per diagnosi biptica (criteri 2010), diagnosi biptica e LGE (criteri 2020).

strutturale sinistro, viceversa, non era presente nessun criterio per il ventricolo destro nel 2010. Di questi, 9 (13,4%) non hanno alcun criterio per il ventricolo destro nemmeno secondo la classificazione di Padova e soddisfano perciò i requisiti per la diagnosi di ALVC avendo una genetica positiva per mutazioni patogeniche per ACM. In 1 caso (1,5%) la presenza isolata del solo criterio minore per il ventricolo sinistro non è stata rilevante ai fini della diagnosi, vista l'assenza dell'imprescindibile criterio strutturale.

Con i criteri di Padova, considerando sia il *ventricolo destro* che il *ventricolo sinistro*, è stato possibile identificare, con la sola CMR, almeno un criterio maggiore/minore morfologico-funzionale o strutturale rilevante per la diagnosi in 65 casi su 67 (97,0%). Nella medesima coorte, classificata secondo i criteri TF, ergo per il solo *ventricolo destro*, almeno un criterio nelle categorie sopracitate è evidenziabile soltanto in 49 casi (73,1%), come evidenziato in Fig. [18](#).

4.1.2 Gruppo Genetica negativa

Criterio CMR morfologico-funzionale TF 2010

Nel gruppo genetica negativa (n=50), la classificazione delle alterazioni morfologiche e strutturali, secondo i criteri del 2010 (Tab. [IX](#)), permette di identificare almeno un criterio maggiore o minore in 38 pazienti (76,0%).

Il criterio maggiore è soddisfatto da 31 soggetti (62,0%).

In questi pazienti, oltre al riscontro di un'alterazione della cinetica ventricolare destra, necessario per la definizione del criterio, è stato evidenziato in 26 (52,0%) casi un alterato volume telediastolico standardizzato per superficie corporea e in 20 (40,0%) una riduzione della frazione di eiezione $\leq 40\%$.

Genetica –		
n=50		TOT
Criteri 2010	Maggiore	31
	Minore	7
	0	12

Tabella IX: **criteri morfologico-funzionali ventricolo destro** (criteri 2010).

In 15 pazienti (30,0%) sono stati evidenziati sia un alterato RVEDV/BSA sia una riduzione della FE, ambedue sufficienti singolarmente per la definizione del criterio maggiore, considerata la presenza delle anomalie della cinetica regionale. In 6 soggetti (12,0%) sono stati riscontrati valori alterati di RVEDV/BSA sufficienti per il criterio maggiore, mentre i soli valori di FE avrebbero definito il criterio minore. In 1 (2,0%) paziente, viceversa, i valori di FE sono risultati sufficienti per il criterio maggiore, mentre i soli valori di RVEDV/BSA avrebbero definito il criterio minore. In 5 (10,0%) e in 4 (8,0%) pazienti sono risultati alterati rispettivamente il solo RVEDV/BSA o la sola FE.

Il criterio minore è soddisfatto da 7 soggetti (14,0%). All'anomalia della cinetica ventricolare si è aggiunta in 3 casi (6,0%) una riduzione della FE e in 6 casi (12,0%) un alterato RVEDV/BSA, entrambi riconducibili al criterio minore morfologico-funzionale.

In 2 pazienti (4,0%) è stato evidenziato sia un alterato RVEDV/BSA sia una riduzione della FE. In 1 (2,0%) e in 4 (8,0%) pazienti sono state evidenziate alterazioni rispettivamente della sola FE o del solo RVEDV/BSA.

In 12 pazienti (24,0%) non è stato possibile identificare alcun criterio morfologico-funzionale. In 5 soggetti (10,0%) non sono state rilevate anomalie della cinetica regionale, seppur in 1 di questi (2,0%) fossero presenti alterazioni della FE e del RVEDV/BSA, non sufficienti singolarmente per la definizione del criterio. In 7 pazienti (14,0%), viceversa, pur in presenza di queste anomalie, i valori misurati di RVEDV/BSA e di FE rientravano nei range di normalità.

Criteri CMR morfologico-funzionale e strutturale 2020

Con i criteri di Padova, sulla stessa coorte (n=50), è possibile identificare almeno un criterio maggiore o minore per il *ventricolo destro* in 45 pazienti (90,0%), come evidenziato in Tab. [X](#).

Nello specifico, 34 soggetti (68,0%) soddisfano il criterio maggiore.

Genetica –
n=50

		TOT
Criteri 2020	Maggiore	34
	Minore	11
	0	5

Tabella X: **criteri morfologico-funzionali ventricolo destro** (criteri 2020).

Genetica –
n=50

		TOT
Criteri 2020	Minore	32
	Maggiore	39
	0	3

Tabella XI: **criterio minore morfologico-funzionale e maggiore strutturale (LGE) ventricolo sinistro.**

Oltre alle anomalie della cinetica regionale, una riduzione della frazione di eiezione è stata evidenziata in tutti i 34 pazienti (68,0%) con il criterio maggiore. Un'alterazione del volume telediastolico standardizzato per superficie corporea, invece, è stata riscontrata in 15 casi (30,0%). Ne consegue che in 19 soggetti (38,0%) la sola FE è risultata determinante per la definizione del criterio maggiore.

Il criterio minore è stato riscontrato 11 pazienti (22,0%), nei quali le anomalie della cinetica regionale non sono accompagnate da una riduzione della FE o da un'alterazione del RVEDV/BSA.

In 5 pazienti (10,0%) non è stato identificato alcun criterio.

Il criterio minore per il *ventricolo sinistro* è riscontrabile in 32 dei 50 pazienti (64,0%) della coorte studiata (Tab. XI).

Una riduzione della frazione di eiezione è stata riscontrata in 28 casi (56,0%), mentre in 18 casi (36,0%) è stata evidenziata un'anomalia regionale della cinetica ventricolare sinistra. Nello specifico, 14 pazienti (28,0%) presentavano entrambe le alterazioni, 14 (28,0%) una riduzione della sola FE, 4 (8,0%) un'anomalia isolata della cinetica regionale.

In 11 pazienti (22,0%) è stata inoltre rilevata una dilatazione ventricolare sinistra. Tra i 9 pazienti (18,0%) con il criterio minore morfologico-funzionale, 4 (8,0%) presentavano sia l'alterazione del LVEDV/BSA sia una riduzione della FE, oltre alle anomalie della cinetica regionale. In 4 soggetti (8,0%) la dilatazione ventricolare era associata alla sola riduzione della FE, mentre in 1 (2,0%) alla sola alterazione della cinetica regionale.

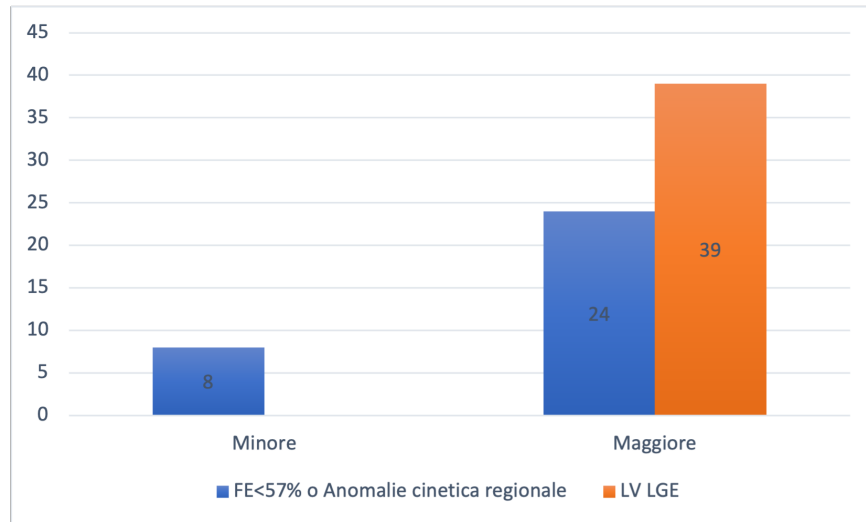


Figura 15: **criterio minore morfologico-funzionale e maggiore strutturale per il ventricolo sinistro** (genetica -).

Per quanto riguarda il criterio strutturale, in 25 pazienti (50,0%) il LGE è stato evidenziato nel *ventricolo destro*. In 21 casi (42,0%) il LGE è stato riscontrato in pazienti che già avevano il criterio maggiore morfologico-funzionale, mentre 3 soggetti (6,0%) presentavano il solo criterio minore. In 1 paziente (2,0%), viceversa, il LGE costituiva il solo ed unico criterio relativo alle categorie morfologico-funzionale e strutturale.

Per quanto riguarda il *ventricolo sinistro*, il LGE è stato identificato in 39 casi (78,0%). In 24 pazienti (48,0%) il riscontro di LGE era associato al criterio minore morfologico-funzionale, bensì in 15 (30,0%) era l'unico criterio delle categorie morfologico-funzionale e strutturale (Fig. 15).

Impatto dei criteri 2020 sulla classificazione morfologico-funzionale e strutturale con CMR

Classificando la coorte dei pazienti secondo i criteri TF e secondo i criteri di Padova, emerge che tutti i 38 pazienti (76%) con almeno un criterio maggiore o minore della categoria morfologico-funzionale del *ventricolo destro* secondo la precedente classificazione presentano almeno un criterio maggiore o minore secondo i criteri 2020 (Fig. 16).

Analizzando nello specifico i singoli probandi, 28 pazienti con il criterio maggiore e 2 con il criterio minore secondo la Task Force hanno conservato il medesimo criterio anche nella nuova classificazione (tot=30, 60,0%) mentre 8 sono stati riclassificati (16,0%). Variazioni rispetto ai criteri del 2010 hanno interessato 3 pazienti (6,0%) con il criterio maggiore, riclassificati a cri-

Genetica – n=61		Criteri 2020			
		Maggiore	Minore	0	TOT
Criteri 2010	Maggiore	28	3	0	31
	Minore	5	2	0	7
	0	1	6	5	12
	TOT	34	11	5	50

Tabella XII: criteri morfologico-funzionali ventricolo destro riclassificati secondo i criteri di Padova.

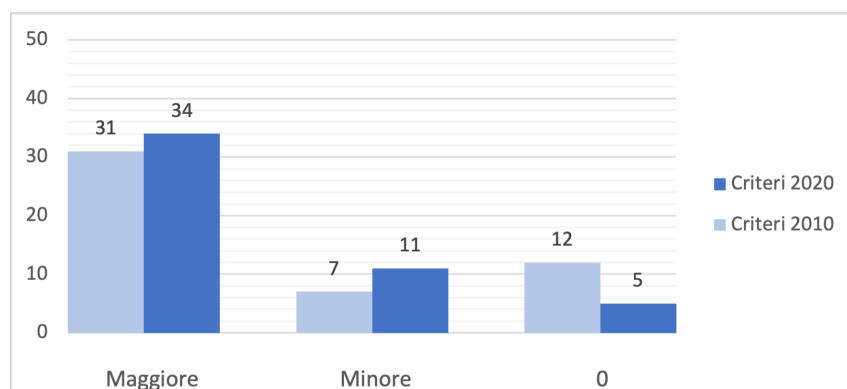


Figura 16: confronto criteri morfologico-funzionali 2010 e 2020 per il ventricolo destro (genetica -).

terio minore, e 5 soggetti (10,0%) con criterio minore, riclassificati a criterio maggiore.

Tra i pazienti negativi per alterazioni morfo-funzionali secondo i criteri TF (n=12, 24,0%), 7 sono stati riclassificati (14,0%). In particolare, 6 soddisfano il criterio minore e 1 il criterio maggiore dei nuovi criteri di Padova.

In Tab. [XII](#) è presente il resoconto delle riclassificazioni.

Confrontando il criterio strutturale, sempre relativamente al ventricolo destro, emergono delle incongruenze tra il criterio biottico secondo la classificazione 2010 e il LGE secondo quella del 2020.

Tra gli 9 pazienti con diagnosi biottica (18,0%), 3 (6,0%) avevano il LGE alla CMR. Su un totale di 25 soggetti con LGE (50,0%), viceversa, 22 (44,0%) non avevano diagnosi biottica.

Complessivamente, considerando sia la diagnosi biottica che il LGE, il criterio strutturale è identificabile in 31 pazienti (62,0%) secondo i criteri del 2020 rispetto ai 9 (18,0%) secondo i criteri TF (Fig. [17](#)).

Concentrandosi ancora sui pazienti con diagnosi biottica (n=9), 4 pazienti (8,0%) avevano il criterio maggiore morfo-funzionale nel 2010, 1 (2,0%) il criterio minore e 4 (8,0%) nessun criterio.

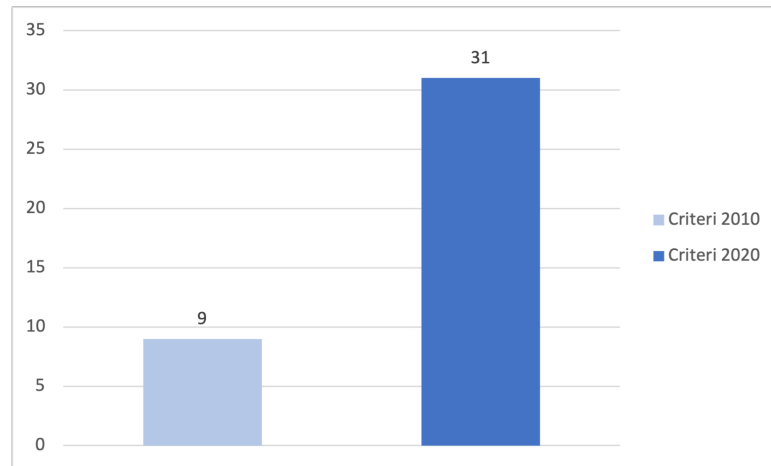


Figura 17: **criterio strutturale ventricolo destro** (genetica -) diviso per diagnosi bioptica (criteri 2010), diagnosi bioptica e LGE (criteri 2020).

Secondo i criteri del 2020, viceversa, 3 pazienti (6,0%) hanno il criterio maggiore, 4 (8,0%) il criterio minore e 2 (4,0%) nessun criterio.

Tra i pazienti con LGE ($n=25$, 50,0%), 2 soggetti (8,0%) non presentavano alcun criterio morfo-funzionale della precedente classificazione. Di questi, 1 presenta invece il criterio minore secondo la classificazione del 2020 (2,0%).

Un criterio maggiore o minore per il *ventricolo sinistro*, escluso dai precedenti criteri diagnostici, è stato evidenziato in 47 soggetti (94,0%): 29 di questi (58,0%) presentavano almeno un criterio maggiore/minore morfofunzionale o strutturale secondo i criteri TF 2010, 44 (88,0%) con i criteri 2020. In 3 pazienti (6,0%) è stato evidenziato un interessamento isolato del ventricolo sinistro, non diagnostico per i pazienti con genetica negativa.

Con i criteri di Padova, considerando sia il *ventricolo destro* che il *ventricolo sinistro*, è stato possibile identificare, con la sola CMR, almeno un criterio maggiore/minore morfologico-funzionale o strutturale rilevante ai fini della diagnosi in 47 casi su 50 (94,0%). Classificando la stessa coorte di pazienti secondo i criteri TF, ergo per il solo *ventricolo destro*, almeno un criterio nelle categorie sopracitate è stato evidenziato soltanto in 35 casi (70,0%), come evidenziato in Fig. [18](#).

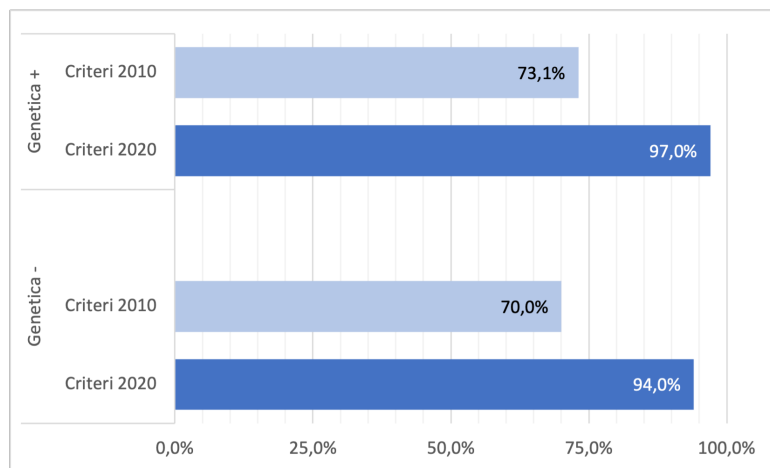


Figura 18: totale dei pazienti con almeno un criterio morfologico-funzionale o strutturale rilevante ai fini della diagnosi, divisi per coorte (Genetica + e gene elusive, Genetica -). I risultati sono espressi in percentuale rispetto al totale dei due gruppi, rispettivamente $n=67$ e $n=61$.

4.2 Confronto tra le diagnosi

4.2.1 Gruppo Genetica positiva e gene elusive

Classificazione delle diagnosi secondo i criteri TF 2010

Il gruppo di pazienti ($n=67$) è stato classificato considerando tutte le categorie dei criteri diagnostici della Task Force, oltre a quelle morfologico-funzionale e strutturale.

In particolare, il criterio maggiore della categoria *alterazioni della ripolarizzazione* è stato evidenziato in 27 pazienti (40,3%), mentre il criterio minore in 8 (11,9%).

Il criterio maggiore della categoria *alterazioni della depolarizzazione e della conduzione* è stato identificato in 7 soggetti (10,4%), quello minore in 15 (22,4%).

In 41 pazienti (61,2%) è stato riscontrato il criterio minore relativo alle *aritmie*.

Tutti i pazienti selezionati per questo gruppo di studio soddisfano i criteri della categoria *storia familiare*, nello specifico 64 (95,5%) il criterio maggiore e 3 (4,5%) il criterio minore.

Come emerso dalla classificazione della coorte, le diagnosi definitive di ARVC sono state 60 (89,6%), quelle borderline 5 (7,5%) e quelle possibili 2 (3,0%). Nessuno dei pazienti, secondo i criteri TF 2010, è da ritenersi negativo per ACM.

Classificazione delle diagnosi secondo i criteri di Padova 2020

La riclassificazione secondo i criteri 2020 per il *ventricolo destro* ha permesso di evidenziare il criterio maggiore delle *alterazioni della ripolarizzazione* in 27 pazienti (40,3%), il criterio minore in 3 (4,5%).

L'onda epsilon, che nei precedenti criteri costituiva un criterio maggiore della categoria *alterazioni della depolarizzazione e della conduzione*, è ora classificata come criterio minore. Il criterio minore è così ravvisabile in 22 pazienti (32,8%).

Il criterio minore relativo alle *aritmie* è stato identificato in 7 soggetti (10,4%).

Per quanto riguarda il *ventricolo sinistro*, il criterio minore delle *alterazioni della ripolarizzazione* è presente in 15 pazienti (22,4%). In 22 (32,8%) e in 8 casi (11,9%), invece, è stato riscontrato il criterio minore rispettivamente della categoria *alterazioni della depolarizzazione e della conduzione* e della categoria *aritmie*.

Al pari dei criteri 2010, tutti i pazienti soddisfano i criteri della *storia familiare*, rimasta invariata nei criteri di Padova.

Secondo i criteri 2020, 41 pazienti (61,2%) presentano la variante biventricolare di ACM, tutti con diagnosi definitiva. La diagnosi di ARVC pura riguarda 15 pazienti (22,4%), in 14 casi definitiva (20,9%) e in 1 borderline (1,5%). In 9 pazienti (13,4%), con criterio maggiore strutturale per il ventricolo sinistro e genetica positiva, in assenza di un coinvolgimento del ventricolo destro, è stato possibile identificare una ALVC isolata. In 2 casi, privi di qualsiasi criterio morfo-funzionale o strutturale, la diagnosi di ACM è stata esclusa.

Riclassificazione dei pazienti con i nuovi criteri

Confrontando le due classificazioni, emergono delle differenze sostanziali tra i criteri TF e i criteri di Padova (Tab. XIII, Fig. 19).

Rispetto alla precedente classificazione, soltanto per 14 soggetti (20,9%) è stata confermata la diagnosi di ARVC definitiva.

Il riscontro di un criterio minore morfo-funzionale e/o maggiore strutturale per il ventricolo sinistro, associato ad almeno un medesimo criterio relativo al ventricolo destro, ha significato per 37 pazienti (55,2%) con diagnosi definitiva di ARVC una riclassificazione ad ACM variante biventricolare.

Genetica + e gene elusive n=67		Criteri 2020							
		ARVC			ACM Biv.			ALVC	0
		def.	bor.	pos.	def.	bor.	pos.		
ARVC	def.	14			37			7	2
Criteri	bor.				3			2	
2010	pos.		1		1				

Tabella XIII: diagnosi ARVC (criteri TF) riclassificate secondo i criteri di Padova.

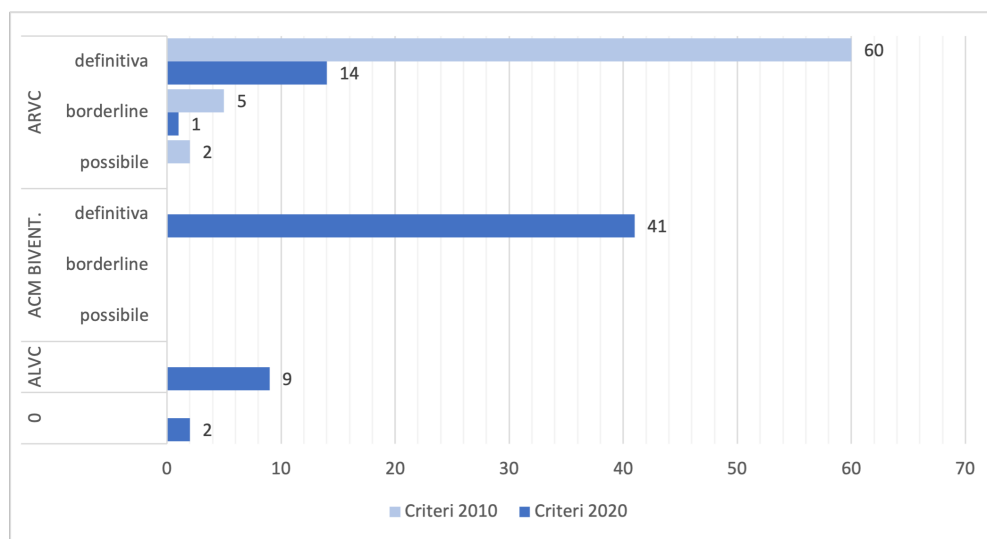


Figura 19: **classificazione diagnosi.** Confronto tra criteri TF 2010 e criteri di Padova 2020 (genetica + e gene elusive).

In 7 pazienti con diagnosi definitiva di ARVC (10,4%) il coinvolgimento isolato del ventricolo sinistro, secondo i criteri di Padova, ha consentito di ridefinire la diagnosi come ALVC.

In 2 pazienti (3,0%), invece, l'assenza di criteri morfo-funzionali e/o strutturali su entrambi i ventricoli, secondo i criteri 2020, ha consentito di escludere la diagnosi di ACM. Con i criteri TF, in virtù del criterio maggiore genetico associato rispettivamente all'onda epsilon e a due criteri minori (anomalie della ripolarizzazione e aritmie), era stata fatta diagnosi di ARVC definitiva.

Per quanto riguarda i pazienti con diagnosi borderline secondo i criteri 2010, 3 (4,5%) sono stati riclassificati tra le forme biventricolari a seguito del riscontro di un criterio minore morfo-funzionale per il ventricolo destro e sinistro. In 2 soggetti (3,0%), privi di alterazioni morfo-funzionali secondo i criteri 2010 ma con un criterio maggiore strutturale per il ventricolo sinistro secondo i criteri di Padova, è stata fatta diagnosi di ALVC isolata. I 2 soggetti con diagnosi possibile di ARVC (3,0%) sono stati entrambi riclassificati. In 1

caso, a seguito del riscontro di un criterio minore morfo-funzionale per entrambi i ventricoli e di LGE per ventricolo sinistro, è stata fatta diagnosi di ACM variante biventricolare. Nell'altro caso è stato evidenziato un criterio minore morfo-funzionale per il ventricolo destro, indirizzando verso il quadro di ARVC borderline (1, 5%).

Complessivamente, soltanto 14 soggetti su 67 (22, 9%) hanno conservato la diagnosi originaria (Fig. 22).

Correlazione genotipo-fenotipo secondo i criteri di Padova

Classificando le diagnosi secondo il gene mutato, emergono delle rilevanti differenze genotipo-fenotipo.

Gene mutato	TOT	ARVC	ALVC	ACM bivent.	0
<i>PKP2</i>	19	9		10	
<i>DSP</i>	19	1	5	12	1
<i>DSG2</i>	7	1	2	4	
<i>DSC2</i>	4	1		3	
<i>FLNC</i>	7	2	1	3	
<i>LMNA</i>	3			3	1
<i>DES</i>	2		1	1	
<i>TMEM43</i>	1			1	
<i>CTNNA3</i>	1			1	

Tabella XIV: geni mutati nel gruppo di studio e relativa diagnosi.

Nei pazienti con mutazione del gene *DSP*, codificante desmoplakina, la diagnosi più frequente è stata quella di ACM variante biventricolare (n=12, 17, 9%), in 2 di questi in forma di eterozigosi digenica (per contemporanea mutazione rispettivamente di *PKP2* e *DSG2*), seguita da quella di ALVC (n=5, 7, 5%) e ARVC (n=1, 1, 5%). In 1 soggetto (1, 5%) con questa mutazione la diagnosi è stata esclusa poiché privo di criteri morfo-funzionali e strutturali per almeno un ventricolo.

La mutazione di *PKP2* è associata in 10 casi alla diagnosi di ACM variante biventricolare (14, 9%), mentre in 9 (13, 4%) a quella di ARVC.

Il gene *DSG2* è risultato mutato in 4 soggetti con variante biventricolare (6, 0%), in 2 con ALVC (3, 0%) e in 1 con ARVC (1, 5%).

In 3 pazienti con diagnosi di variante biventricolare (4, 5%) e in 1 con ARVC (1, 5%) è stata evidenziata la mutazione di *DSC2*.

	DSP*/geni non desm.*	desm.* eccetto DSP	gene elusive	p-value
<i> sesso maschile</i>	19	20	3	0.660
<i> sesso femminile</i>	14	10	1	0,660
<i> età media diagnosi</i>	37 ± 13	33 ± 18	30 ± 16	0.666
<i> età media CMR</i>	39 ± 13	36 ± 19	30 ± 16	0.605
<i> esordio SCD aborted</i>	4	7	1	0.475
<i> angina</i>	11	3	1	0.08
<i> sincope</i>	7	4	1	0.667
familiarità cardiopatia	10	13	4	0.024
<i> familiarità MI</i>	9	6	1	0.794
<i> RV FE</i>	50,8% ± 13,2%	42,7% ± 8,0%	45,3% ± 9,0%	0.203
<i> RV EDV/BSA</i>	98,6ml/m ² ± 22,0	115,7ml/m ² ± 26,1	114,8ml/m ² ± 17,5	0.277
<i> alt. cinetica RV</i>	27	19	4	0.118
RV LGE	15	23	2	0.038
<i> LV FE</i>	53,9% ± 9.6%	58,0% ± 9,1%	55,5% ± 7,8%	0.413
<i> LV EDV/BSA</i>	85,7ml/m ² ± 21,0	83,5ml/m ² ± 19,4	90,3ml/m ² ± 16,9	0.683
<i> alt. cinetica LV</i>	11	6	2	0.308
<i> LV LGE</i>	26	15	3	0.051
<i> bassi voltaggi dev. per.</i>	13	8	1	0.529
<i> inversione T V1-V3</i>	12	18	3	0.098
<i> inversione T V1-V4</i>	15	7	3	0.053
<i> inversione T V4-V6</i>	5	8	2	0.216
inversione T der. inf.	14	5	3	0.017
<i> BBD</i>	3	1	1	0.266
<i> Onda epsilon</i>	2	4	1	0.396
<i> TAD</i>	7	11	2	0.270
<i> ECG-Holter24h patologico</i>	20	15	0	0.069
<i> TOT</i>	33	30	4	

Tabella XV: caratteristiche generali dei gruppi divisi per gene mutato.

Tra i 14 soggetti con mutazioni di geni non desmosomiali (20,9%), in 9 è stata fatta diagnosi di variante biventricolare (13,4%), in 2 di ARVC (3,0%), in 2 di ALVC isolata (3,0%) e in 1 caso non è stato possibile fare diagnosi (1,5%). Le singole mutazioni sono specificate in Tab. XIV.

Nei pazienti *gene elusive*, ossia con genetica negativa ma storia familiare positiva secondo i criteri diagnostici, in 3 casi è stata riscontrata la forma biventricolare (4,5%), in 1 caso è stata fatta diagnosi di ARVC (1,5%).

La coorte è stata suddivisa in tre sottogruppi (Tab. XV) in base al tipo di mutazione, qualora presente:

- pazienti con mutazione di *DSP* o di *geni non desmosomiali* (n=33, 49,3%), tra i quali è stata fatta diagnosi di ACM variante biventricolare in 21 casi (31,3%), di ALVC isolata in 7 (10,4%) e di ARVC in 3 (4,5%). In 2 casi la diagnosi di ACM è stata esclusa (3,0%).
- soggetti con mutazione di geni desmosomiali escluso il gene *DSP* (n=30, 44,8%), con diagnosi in 17 casi di forma biventricolare (25,4%), in 11 di ARVC (16,4%) e in 2 di ALVC (3,0%).

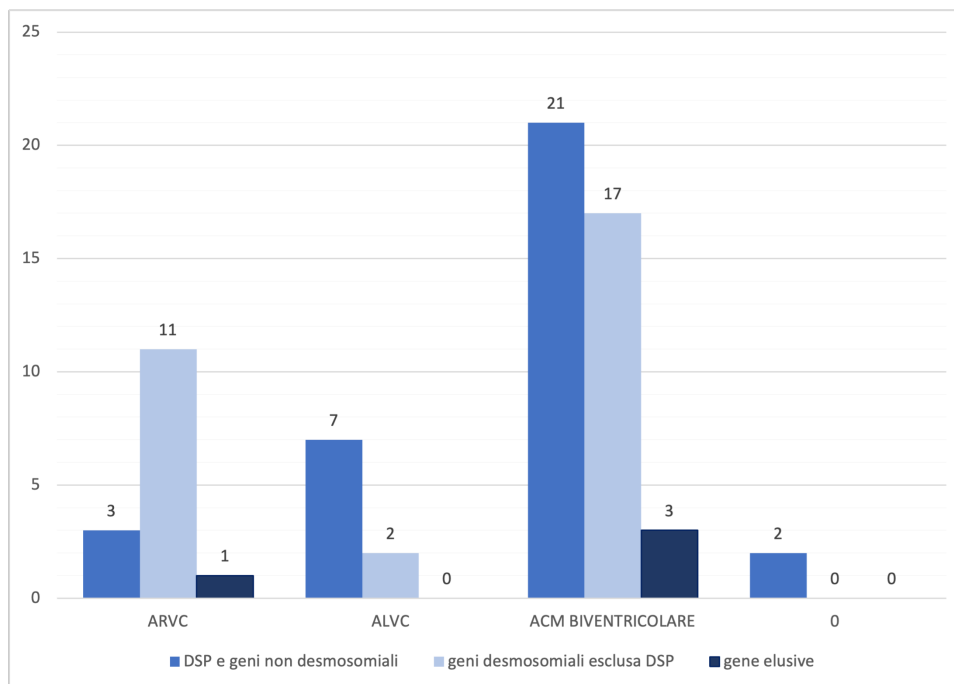


Figura 20: classificazione diagnosi (criteri di Padova) divise per gene mutato.

- pazienti gene elusive (n=4, 6, 0%), in 3 casi con ACM biventriolare (4, 5%) e in 1 con ARVC (1, 5%).

In Fig. [20](#) sono evidenziate le diverse diagnosi divise per i sottogruppi di cui sopra.

4.2.2 Gruppo Genetica negativa

Classificazione delle diagnosi secondo i criteri TF 2010

Il gruppo di pazienti (n=50) è stato classificato considerando tutte le categorie dei criteri diagnostici della Task Force, oltre a quelle morfologico-funzionale e strutturale.

Il criterio maggiore della categoria *alterazioni della ripolarizzazione* è stato evidenziato in 28 pazienti (56, 0%), il criterio minore in 10 (20, 0%).

Per quanto riguarda la categoria *alterazioni della depolarizzazione e della conduzione*, il criterio maggiore è stato identificato in 3 soggetti (6, 0%), quello minore in 11 (22, 0%).

In 29 pazienti (58, 0%) è stato riscontrato il criterio minore relativo alle *aritmie*.

Nessuno dei pazienti selezionati per questo gruppo di studio soddisfa i criteri della categoria *storia familiare*.

Genetica – n=50		Criteri 2020						
		ARVC			ACM Biv.			0
		def.	bor.	pos.	def.	bor.	pos.	
ARVC	def.	3			25			
Criteri	bor.				6			1
2010	pos.				10	2	1	2

Tabella XVI: diagnosi ARVC (criteri TF) riclassificate secondo i criteri di Padova.

Come emerso dalla classificazione della coorte, le diagnosi definitive di ARVC sono state 28 (56,0%), 7 quelle borderline (14,0%) e 15 quelle possibili (30,0%).

Classificazione delle diagnosi secondo i criteri di Padova 2020

La riclassificazione secondo i criteri 2020 per il *ventricolo destro* ha permesso di evidenziare il criterio maggiore delle *alterazioni della ripolarizzazione* in 28 pazienti (56,0%), il criterio minore in 6 (12,0%).

Il criterio minore della categoria *alterazioni della depolarizzazione e della conduzione* è ravvisabile in 14 pazienti (28,0%), mentre quello relativo alle *aritmie* è stato identificato in 8 soggetti (16,0%).

Per quanto riguarda il *ventricolo sinistro*, il criterio minore sulle *alterazioni della ripolarizzazione* è presente in 15 pazienti (30,0%). In 28 (56,0%) e in 2 casi (4,0%), invece, è stato riscontrato il criterio minore rispettivamente della categoria *alterazioni della depolarizzazione e della conduzione* e della categoria *aritmie*.

Al pari dei criteri 2010, nessuno dei pazienti soddisfa i criteri della categoria *storia familiare*, rimasta invariata nei criteri di Padova.

Secondo i criteri 2020, 44 pazienti (88,0%) presentano la variante biventricolare di ACM, di cui 41 con diagnosi definitiva (82,0%), 2 borderline (4,0%) e 1 possibile (2,0%). La diagnosi definitiva di ARVC ha riguardato 3 pazienti (6,0%). In 3 soggetti (6,0%), privi di criteri per il ventricolo destro e considerata la genetica negativa, ostativa alla diagnosi di ALVC, la presenza di ACM è stata esclusa.

Riclassificazione dei pazienti con i nuovi criteri

Confrontando le diagnosi secondo i criteri TF e i criteri di Padova, emergono delle incongruenze sostanziali (Tab. XVI, Fig. 21).

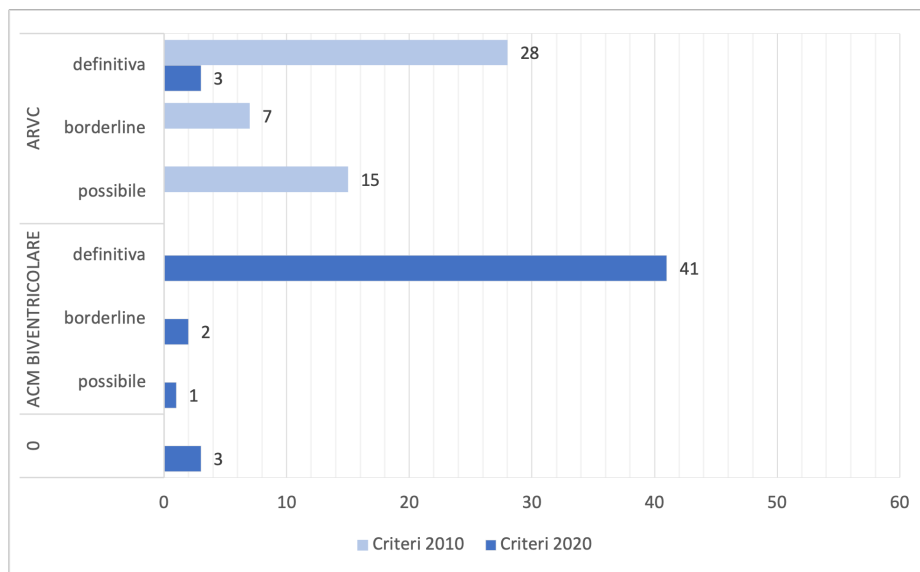


Figura 21: **classificazione diagnosi**. Confronto tra criteri TF 2010 e criteri di Padova 2020 (genetica -).

Rispetto alla classificazione TF, soltanto per 3 soggetti (6,0%) è stata confermata la diagnosi di ARVC definitiva.

Il riscontro di un criterio minore morfo-funzionale e/o maggiore strutturale relativo al ventricolo sinistro, associato ad almeno un medesimo criterio per il ventricolo destro, ha significato per 25 pazienti (50,0%) con diagnosi definitiva di ARVC una riclassificazione ad ACM variante biventriolare. In 6 pazienti con diagnosi ARVC borderline la revisione dei criteri ha permesso una riclassificazione a ACM biventriolare (12,0%). In 1 caso con diagnosi borderline (2,0%), per un criterio maggiore e minore rispettivamente delle categorie *alterazioni della ripolarizzazione* e *aritmie* secondo i criteri TF, l'assenza di criteri morfo-funzionali e strutturali ha consentito di escludere la presenza di ACM.

Tra i 15 pazienti con ARVC possibile secondo i criteri 2010 (30,0%), 10 (20,0%) sono stati riclassificati come forme biventricolari definitive, 2 come borderline (4,0%), 1 come possibile (2,0%), mentre in 2 la diagnosi di ACM è stata esclusa (4,0%). Secondo i criteri TF, la diagnosi in questi 2 pazienti era imputabile al criterio maggiore delle *alterazioni della ripolarizzazione* in un caso, al criterio minore della medesima categoria e a quello delle *aritmie* nell'altro.

Complessivamente, soltanto 3 soggetti su 50 (6,0%) hanno conservato la diagnosi originaria (Fig. 22).

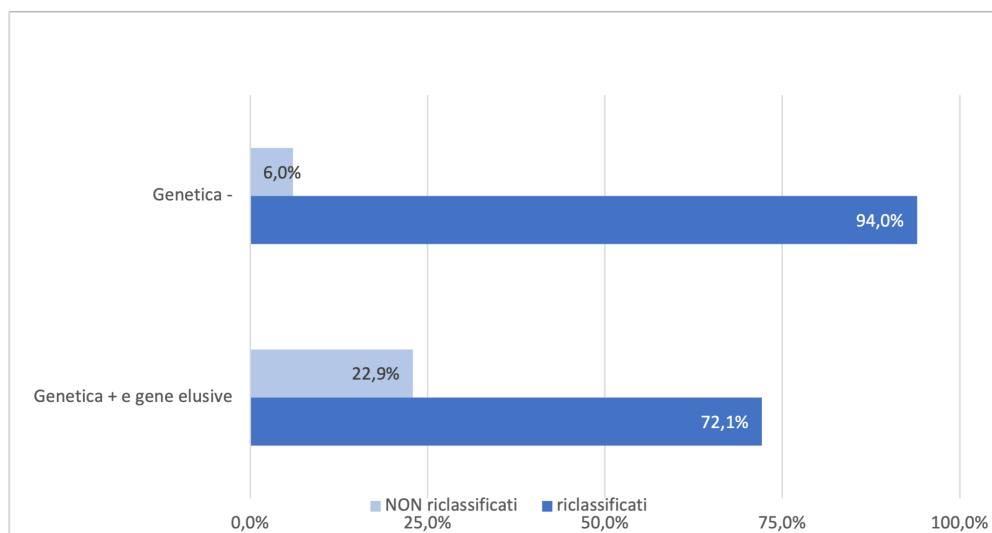


Figura 22: **riclassificazioni diagnosi nelle due coorti di pazienti con i nuovi criteri.** I dati sono espressi in percentuale rispetto al totale delle coorti (genetica + e gene elusive n=67, genetica - n=61.)

DISCUSSIONE

Lo studio in oggetto è stato condotto con l'obiettivo di confrontare i criteri di Padova 2020 con i precedenti criteri della Task Force internazionale del 2010, per la diagnosi e la caratterizzazione fenotipica in un gruppo di pazienti con cardiomiopatia aritmogena con base genetica/familiare e in un gruppo di casi sporadici, con esame genetico negativo.

Lo studio ha evidenziato principalmente i seguenti risultati:

- l'introduzione del late gadolinium enhancement per la caratterizzazione tissutale, con la risonanza magnetica cardiaca, ha consentito una migliore definizione del fenotipo di ACM in presenza di un interessamento del ventricolo sinistro;
- nei pazienti con ACM su base genetica, la caratterizzazione tissutale con CMR si è tradotta in una riclassificazione del $\simeq 13\%$ dei pazienti a forme left-dominant di ACM;
- nei pazienti con genetica negativa, una riclassificazione a variante sinistra non è stata possibile in quanto, secondo i criteri di Padova, la diagnosi di ALVC richiede necessariamente il riscontro di una mutazione associata ad ACM. In questo gruppo di pazienti con ACM sporadica, tuttavia, è stato possibile evidenziare un coinvolgimento del ventricolo sinistro nella maggior parte dei casi.

La risonanza magnetica cardiaca ricopre un ruolo fondamentale nella definizione del criterio morfologico-funzionale e strutturale dei nuovi criteri di Padova, e il suo impiego viene ritenuto mandatorio.^[39] Nel corso degli anni, l'evoluzione tecnica e procedurale, nonché la maggior esperienza nell'interpretazione delle sequenze, hanno reso la CMR il gold standard per la definizione dei volumi ventricolari e della funzione sistolica.^[62] A differenza delle altre tecniche, la variabilità inter-osservatore e intra-osservatore è limitata.^[63]^[64]

La definizione dei valori di normalità può tuttavia esporre al rischio di errata diagnosi di forme fisiologiche, come nell'atleta, o di forme patologiche che possono rientrare nella soglia di normalità.

Il late gadolinium enhancement si è dimostrato efficace nella caratterizzazione tissutale miocardica, ed è stato incluso come criterio maggiore strutturale del ventricolo destro al pari della biopsia endomiocardica. Nei criteri del 2020, il LGE nel ventricolo sinistro costituisce un criterio maggiore strutturale necessario per la diagnosi di variante sinistra di ACM, precedentemente esclusa dai criteri diagnostici. [39]

A differenza dei criteri TF, la presenza di almeno un criterio maggiore/minore morfologico-funzionale o strutturale è una condizione necessaria per la diagnosi di ACM, rendendo la valutazione delle sequenze determinante per la diagnosi e per le conseguenti decisioni cliniche che da essa possono derivare, quali ad esempio il ricorso ad ICD o lo screening dei familiari. [39]

Lo studio ha evidenziato come l'introduzione del LGE si traduca in un incremento del numero di pazienti che soddisfano il criterio maggiore strutturale del ventricolo destro. Considerando nello specifico i soggetti con mutazioni associate ad ACM, soltanto il 12% sarebbe sfuggito al late gadolinium enhancement e rilevato alla biopsia. L'elevata concordanza tra CMR-LGE e EMB nella caratterizzazione tissutale è stata evidenziata in un precedente studio della clinica cardiologica di Padova. [48]

Inoltre, l'efficacia della CMR nella definizione del criterio strutturale ha una rilevanza clinica non indifferente, in quanto permette di ridurre il numero di pazienti che devono sottoporsi a una procedura invasiva come la biopsia endomiocardica. In questo modo l'EMB può essere riservata a pazienti selezionati che necessitano di un'accurata diagnosi differenziale con le fenocopie di ACM, riducendo l'incidenza di complicanze legate alla procedura e aumentando così il rapporto beneficio-rischio, come indicato dai nuovi criteri. [39]

Una biopsia endomiocardica negativa, inoltre, non esclude la presenza di un coinvolgimento strutturale del miocardio. Nonostante il riscontro di una sostituzione fibroadiposa miocardica sia, specie nella popolazione giovanile, suggestivo per ACM, il fronte d'onda subepicardico - subendocardico espone al rischio di false negatività per sampling error. [65]

Soffermandosi sul gruppo di pazienti con genetica positiva e gene elusive, i criteri CMR di Padova si associano a un incremento del numero di soggetti che soddisfano almeno un criterio maggiore/minore morfofunzionale per il ventricolo destro. Rispetto ai criteri TF, in 6 dei 23 pazienti negativi (26%) è stato evidenziato, con la nuova classificazione 2020, almeno un criterio per il

ventricolo destro.

La specificità di questi reperti CMR, LGE e anomalie morfofunzionali, è supportata dal riscontro di una genetica o di un'anamnesi familiare positiva, suggestiva per ACM e tale da definire il criterio della categoria *storia familiare*. Già precedenti studi avevano evidenziato la specificità dei reperti patologici che sarebbero poi divenuti i nuovi criteri delle categorie *morfologico-funzionale* e *caratterizzazione tissutale*.[\[49\]](#) [\[66\]](#)

Una differenza fondamentale con la TF riguarda i criteri per il ventricolo sinistro, che hanno permesso di ampliare la diagnosi a pazienti con varianti di ACM precedentemente escluse dai criteri TF.[\[39\]](#)

In questo studio, la quota di soggetti del gruppo genetica positiva con un coinvolgimento sinistro ($\simeq 75\%$) ricalca quella evidenziata in uno studio post-mortem.[\[4\]](#) Poiché secondo i criteri di Padova i criteri morfo-funzionale e strutturale indirizzano la definizione della variante[\[47\]](#), il riscontro di un coinvolgimento sinistro tramite la CMR si è tradotto in una rilevante riclassificazione delle diagnosi.

Solo una minoranza di pazienti ha infatti conservato la diagnosi originaria (22,9%). Fra i tre quarti di pazienti con diagnosi di ARVC definitiva riclassificati, la maggioranza ha ricevuto una nuova diagnosi di ACM biventricolare, che si è rivelata essere la variante di cardiomiopatia aritmogena più frequente nella coorte, in accordo con altri studi.[\[39\]](#)

L'interessamento isolato del ventricolo sinistro, con riscontro necessario del criterio maggiore strutturale, associato, in questo caso, a una genetica positiva, permette la diagnosi di variante sinistra di ACM, evidenziata in 9 soggetti di questo gruppo.

A differenza dei criteri TF, in due pazienti i nuovi criteri escludono la diagnosi per l'assenza degli imprescindibili criteri morfologico-funzionali e strutturali. Uno di questi era giunto all'attenzione per un arresto cardiaco resuscitato, con storia di angina e sincope e una genetica positiva per mutazione di *DSP*. La presenza di una genetica e di un'anamnesi personale suggestiva apre a diverse ipotesi: da un lato il paziente potrebbe sfuggire ai criteri di Padova, a differenza di quelli TF, dall'altro potrebbe essere un gene-carrier in fase occulta di malattia. Ulteriori approfondimenti sui pazienti esclusi, secondo i criteri di Padova, dalla diagnosi di ACM sono perciò raccomandabili, specialmente su coorti più ampie.

In questo gruppo di pazienti, il test genetico ha evidenziato mutazioni di geni desmosomiali nella maggior parte dei casi, similmente a quanto rilevabile nella popolazione generale.[\[7\]](#) In questi soggetti sono risultate più frequenti

le mutazioni tronche, come già evidenziato da precedenti studi su coorti più ampie. [18] [67] [7] [68] In due casi è stata evidenziata una eterozigosità digenica desmosomiale.

Osservando la distribuzione delle mutazioni nel gruppo di studio, divisa per diagnosi, emergono alcune differenze di rilievo.

Le mutazioni più frequenti riguardano il gene *PKP2* (n=19) e il gene *DSP* (n=19). A fronte di un numero quasi equivalente di forme biventricolari, i casi di ARVC sono risultati prevalenti con la mutazione di *PKP2* (n=9 Vs 1), quelli di ALVC con la mutazione di *DSP* (n=5 Vs 0). Già precedenti studi avevano riscontrato una maggior frequenza di quest'ultima mutazione nelle varianti sinistre di ACM. [69] [70] [71] [72] [73] [74]

Nel gruppo di studio in oggetto, 2 dei 9 pazienti con la variante sinistra avevano una mutazione del gene *DSG2*, in accordo con quanto già evidenziato in letteratura. [75]

Una mutazione tronca di *FLNC* è stata riscontrata in un paziente con ALVC. Il ruolo delle mutazioni del gene *FLNC* nell'insorgenza di varianti left-dominant di ACM era già stato sottolineato in recenti studi. [76] [71] [73]

In un paziente con ALVC, invece, è stata riscontrata la mutazione di *DES*, in precedenza già ipotizzata come possibile causa di varianti sinistre di ACM. [77]

Complessivamente, considerando il gruppo gene elusive, il gruppo con mutazione di geni desmosomiali eccetto *DSP* e il gruppo con mutazione di *DSP* e di geni non desmosomiali, le forme left-dominant sono risultate più frequenti in quest'ultimo gruppo.

L'interpretazione dei risultati relativi al gruppo genetica negativa è molto più complessa. In questi pazienti il test genetico non ha individuato mutazioni associate ad ACM e nemmeno all'anamnesi è emersa una storia familiare suggestiva e tale da soddisfare il criterio della categoria omonima.

Anche nel gruppo in oggetto è stato registrato un incremento del numero di pazienti che soddisfano almeno un criterio maggiore/minore delle categorie morfologico-funzionale e strutturale per il ventricolo destro, rispetto ai precedenti criteri TF. Con i criteri di Padova, la quota di pazienti negativi alla CMR si è più che dimezzata, mentre sono quasi raddoppiati i pazienti con almeno un criterio minore. Considerando il criterio maggiore strutturale del ventricolo destro, il 19% sarebbe sfuggito al solo LGE.

Complessivamente, è stato evidenziato un coinvolgimento morfologico- strutturale del $\simeq 33\%$ superiore rispetto ai criteri TF.

La revisione dei criteri TF implica una riclassificazione che, anche in que-

sto caso, si traduce in una discrepanza nell'assegnazione del criterio maggiore/minore considerando i criteri di Padova. Rimane perciò da chiarire se l'incremento dei pazienti con questi criteri sia sinonimo di un innalzamento della sensibilità o, piuttosto, di una perdita di specificità.

La difficoltà di valutazione dei risultati deriva, nello specifico, dall'assenza di un gold standard che permetta di stabilire se i reperti ritenuti patologici secondo i criteri di Padova siano effettivamente tali o implicino una sovradiagnosi rispetto ai criteri TF.

Similmente al gruppo genetica positiva, una riclassificazione diagnostica ha riguardato la maggioranza dei pazienti con genetica negativa ($\simeq 94\%$). I casi di ARVC definitiva si sono ridotti di quasi la metà, in favore delle forme biventricolari.

A differenza del gruppo genetica positiva, invece, i pazienti con un coinvolgimento strutturale isolato del ventricolo sinistro ($n=2$) sono stati esclusi dalla diagnosi per l'assenza di mutazioni patogene per ACM, imprescindibili per la definizione di ALVC secondo i criteri di Padova.

Nuove conoscenze genetiche sulla ACM, nonché un avanzamento tecnico in grado di aumentare la specificità dei reperti riscontrabili nel ventricolo sinistro, potrebbero aprire alla diagnosi di varianti left-dominant anche in soggetti con genetica negativa, oggi escluse per la possibile sovrapposizione con fenocopie quali la miocardite, la sarcoidosi e la cardiomiopatia dilatativa. [39]

A questa problematica si aggiunge anche il possibile bias di selezione del suddetto gruppo rispetto al gruppo genetica positiva.

I limiti dello studio in oggetto sono legati innanzitutto al carattere retrospettivo e monocentrico dell'indagine.

In aggiunta deve essere preso in considerazione che nei casi sporadici non possono essere ragionevolmente escluse eventuali mutazioni di geni non ancora associati, ad oggi, alla patogenesi di ACM.

A questo si aggiunge la mancanza di un gold standard clinico valido per tutti i pazienti con ACM, ivi inclusi i casi sporadici, con il quale confrontare la sensibilità e la specificità dei nuovi criteri di Padova rispetto ai criteri TF. Anche la biopsia endomiocardica, infatti, espone a possibili errori di valutazione e non assicura massima sensibilità e specificità. [65]

I soggetti reclutati, per di più, sono stati sottoposti a CMR in epoche diverse, anche a distanza di parecchi anni. Ciò può aver influenzato notevolmente la valutazione delle sequenze di risonanza. Da un lato, nel corso degli anni, si è registrato un avanzamento tecnico, con un non indifferente miglioramento della qualità delle immagini, dall'altro è aumentata la consapevolezza e l'esperienza

dei cardiologi nell'analisi delle sequenze.

Oltre a questo, va precisato che non tutte le informazioni cliniche sono complete. Ciò è legato sia all'incompletezza di alcuni referti, sia a una diversa consapevolezza nell'interpretazione dei risultati dei test diagnostici maturata nel corso degli anni. Ne consegue che referti non sufficientemente esaustivi impediscono un pari confronto tra i pazienti reclutati, limitando perciò l'efficacia della classificazione secondo i due set di criteri.

Infine, non deve essere dimenticata la bassa numerosità campionaria come possibile bias nell'analisi dei risultati presentati.

CONCLUSIONI

La diagnosi di ACM è complessa.

L'esperienza e la preparazione dei cardiologi clinici e dei genetisti è di fondamentale importanza per la corretta interpretazione dei risultati ottenuti, alla luce dell'impatto clinico che deriva dalla diagnosi di malattia.

I criteri 2020, dopo numerose evidenze clinico-patologiche, sono i primi a includere il ventricolo sinistro nella diagnosi, ammettendo la variante left-dominant precedentemente esclusa. Un aggiornamento degli stessi, qualora dovessero emergere nuove evidenze in merito, è perciò prevedibile e auspicabile.

Come si evince da questo studio, i soggetti con una precedente diagnosi di ARVC vengono per la gran parte riclassificati in virtù di un coinvolgimento sinistro, sincrono o isolato rispetto al ventricolo destro, a conferma dell'ampio spettro di manifestazioni fenotipiche cui la cardiomiopatia aritmogena si associa. Con i criteri di Padova, la variante biventricolare è la forma più frequentemente diagnosticata.

La risonanza magnetica cardiaca è divenuta fondamentale nella caratterizzazione fenotipica e nella diagnosi differenziale nei pazienti con sospetto di ACM. A fronte di un incremento della sensibilità dei nuovi criteri 2020 di risonanza, in particolare del late gadolinium enhancement, la specificità degli stessi rimane da verificare su ampie coorti di pazienti.

L'introduzione dei criteri di Padova consente, tuttavia, di superare alcuni limiti segnalati nella classificazione TF^[50], nonché di aggiornare i criteri diagnostici alle più recenti evidenze sulla ACM, conformando gli stessi all'avanzamento tecnologico della CMR rispetto al 2010.

L'applicazione dei nuovi criteri nella pratica clinica può avere un impatto rilevante nella classificazione fenotipica e nella gestione dei pazienti con ACM. Nuovi studi su coorti più ampie sono perciò auspicabili.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Thiene G., Nava A., Corrado D., Rossi L. e Natale P. «Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people.» In: *N Engl J Med* 318.129 (1988), p. 33.
- [2] Norman M., Simpson M., Mogensen J., Shaw A., Hughes S., Syrris P., Sen-Chowdhry S., Rowland E., Crosby A. e McKenna W. J. «Novel mutation in Desmoplakin Causes Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy». In: *Circulation* 112 (2005), p. 636 642.
- [3] Sen-Chowdhry S., Syrris P., Prasad S., Huges S., Merrifield R., Ward D., Pennell D. J. e McKenna W. J. «Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity». In: *J Am Coll Cardiol* 52.2175 (2008), p. 87.
- [4] Corrado D., Basso C., Thiene G., McKenna W. J., Davies M. J., Fontaliran F., Nava A., Silvestri F., Blomstrom-Lundqvist C., Wlodarska E. K. et al. «Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study». In: *Journal of the American College of Cardiology* 30.6 (1997), pp. 1512–1520.
- [5] Peters S., Trümmel M. e Meyners W. «Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital». In: *International journal of cardiology* 97.3 (2004), pp. 499–501.
- [6] Bomma C., Rutberg J., Tandri H., Nasir K., Roguin A., Tichnell C., Rodriguez R., James C., Kasper E., Spevak P. et al. «Misdiagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy». In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 15.3 (2004), pp. 300–306.
- [7] Corrado D., Basso C. e Judge D. P. «Arrhythmogenic cardiomyopathy». In: *Circulation research* 121.7 (2017), pp. 784–802.
- [8] Dalal D., Nasir K., Bomma C., Prakasa K., Tandri H., Piccini J., Roguin A., Tichnell C., James C., Russell S. D. et al. «Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience». In: *Circulation* 112.25 (2005), pp. 3823–3832.
- [9] Corrado D. e Thiene G. «Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies». In: *Circulation* 113.13 (2006), pp. 1634–1637.

- [10] Choudhary N., Tompkins C., Polonsky B., McNitt S., Calkins H., Mark Estes III N., Krahn A. D., Link M. S., Marcus F. I., Towbin J. A. et al. «Clinical presentation and outcomes by sex in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: findings from the North American ARVC registry». In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 27.5 (2016), pp. 555–562.
- [11] James C. A., Bhonsale A., Tichnell C., Murray B., Russell S. D., Tandri H., Tedford R. J., Judge D. P. e Calkins H. «Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia / cardiomyopathy associated desmosomal mutation carriers». In: *Journal of the American College of Cardiology* 62.14 (2013), pp. 1290–1297.
- [12] Maron B. J., Doerer J. J., Haas T. S., Tierney D. M. e Mueller F. O. «Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006». In: *Circulation* 119.8 (2009), pp. 1085–1092.
- [13] Finocchiaro G., Papadakis M., Robertus J.-L., Dhutia H., Steriotis A. K., Tome M., Mellor G., Merghani A., Malhotra A., Behr E. et al. «Etiology of sudden death in sports: insights from a United Kingdom regional registry». In: *Journal of the American college of cardiology* 67.18 (2016), pp. 2108–2115.
- [14] Maron B. J., Haas T. S., Ahluwalia A., Murphy C. J. e Garberich R. F. «Demographics and epidemiology of sudden deaths in young competitive athletes: from the United States National Registry». In: *The American journal of medicine* 129.11 (2016), pp. 1170–1177.
- [15] Groeneweg Judith A. and Bhonsale A., James C. A., Te Riele A. S., Doijes D., Tichnell C. e Murray B. e. a. «Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members.» In: *Circ Cardiovasc Genet* 8 (2015), pp. 437–446.
- [16] Corrado D., Basso C., Rizzoli G., Schiavon M. e Thiene G. «Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults?» In: *Journal of the American College of Cardiology* 42.11 (2003), pp. 1959–1963.
- [17] Zorzi A., Perazzolo Marra M., Rigato I., De Lazzari M., Susana A., Niero A., Pilichou K., Migliore F., Rizzo S., Giorgi B. et al. «Nonischemic left ventricular scar as a substrate of life-threatening ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in competitive athletes». In: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 9.7 (2016), e004229.
- [18] McKoy G., Protonotarios N., Crosby A., Tsatsopoulou A., Anastasakis A., Coonar A., Norman M., Baboonian C., Jeffery S. e McKenna W. J. «Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease)». In: *The Lancet* 355.9221 (2000), pp. 2119–2124.

- [19] Rigato I., Bauce B., Rampazzo A., Zorzi A., Pilichou K., Mazzotti E., Migliore F., Marra M. P., Lorenzon A., De Bortoli M. et al. «Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy». In: *Circulation: Cardiovascular Genetics* 6.6 (2013), pp. 533–542.
- [20] Brun F., Gigli M., Graw S. L., Judge D. P., Merlo M., Murray B., Calkins H., Sinagra G., Taylor M. R., Mestroni L. et al. «FLNC truncations cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy». In: *Journal of medical genetics* 57.4 (2020), pp. 254–257.
- [21] Hall C. L., Akhtar M. M., Sabater-Molina M., Futema M., Asimaki A., Protonotarios A., Dalageorgou C., Pittman A. M., Suarez M. P., Aguilera B. et al. «Filamin C variants are associated with a distinctive clinical and immunohistochemical arrhythmogenic cardiomyopathy phenotype». In: *International Journal of Cardiology* 307 (2020), pp. 101–108.
- [22] Zorzi A., Cipriani A., Bariani R., Pilichou K., Corrado D. e Bauce B. «Role of exercise as a modulating factor in arrhythmogenic cardiomyopathy». In: *Current Cardiology Reports* 23.6 (2021), pp. 1–13.
- [23] Migliore F., Mattesi G., Zorzi A., Bauce B., Rigato I., Corrado D. e Cipriani A. «Arrhythmogenic Cardiomyopathy—Current Treatment and Future Options». In: *Journal of Clinical Medicine* 10.13 (2021), p. 2750.
- [24] Corrado D., Wichter T., Link M. S., Hauer R. N., Marchlinski F. E., Anastasakis A., Bauce B., Basso C., Brunckhorst C., Tsatsopoulou A. et al. «Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement». In: *Circulation* 132.5 (2015), pp. 441–453.
- [25] Zorzi A., Rigato I., Migliore F., Marra M. P., Basso C., Thiene G., Bauce B. e Corrado D. «Percorsi diagnostico-terapeutici nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro». In: *Giornale Italiano di Cardiologia* 15.11 (2014), pp. 616–625.
- [26] Corrado D., Calkins H., Link M. S., Leoni L., Favale S., Bevilacqua M., Basso C., Ward D., Boriani G., Ricci R. et al. «Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia». In: *Circulation* 122.12 (2010), pp. 1144–1152.
- [27] Corrado D., Leoni L., Link M. S., Bella P. D., Gaita F., Curnis A., Salerno J. U., Igidbashian D., Raviele A., Disertori M. et al. «Implantable cardioverter defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia». In: *Circulation* 108.25 (2003), pp. 3084–3091.

- [28] Bhonsale A., James C. A., Tichnell C., Murray B., Gagarin D., Philips B., Dalal D., Tedford R., Russell S. D., Abraham T. et al. «Incidence and predictors of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy undergoing implantable cardioverter-defibrillator implantation for primary prevention». In: *Journal of the American College of Cardiology* 58.14 (2011), pp. 1485–1496.
- [29] Wichter T., Hindricks G., Lerch H., Bartenstein P., Borggrefe M., Schöber O. e Breithardt G. «Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using 123I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy.» In: *Circulation* 89.2 (1994), pp. 667–683.
- [30] Garcia F. C., Bazan V., Zado E. S., Ren J.-F. e Marchlinski F. E. «Epicardial substrate and outcome with epicardial ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia». In: *Circulation* 120.5 (2009), pp. 366–375.
- [31] Berruezo A., Fernández-Armenta J., Mont L., Zeljko H., Andreu D., Herczku C., Boussy T., Tolosana J. M., Arbelo E. e Brugada J. «Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique». In: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 5.1 (2012), pp. 111–121.
- [32] Philips B., Madhavan S., James C., Tichnell C., Murray B., Dalal D., Bhonsale A., Nazarian S., Judge D. P., Russell S. D. et al. «Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy». In: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 5.3 (2012), pp. 499–505.
- [33] Schinkel A. F. «Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications». In: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 6.3 (2013), pp. 562–568.
- [34] Tedford R. J., James C., Judge D. P., Tichnell C., Murray B., Bhonsale A., Philips B., Abraham T., Dalal D., Halushka M. K. et al. «Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy». In: *Journal of the American College of Cardiology* 59.3 (2012), pp. 289–290.
- [35] Blomström-Lundqvist C., Sabel K.-G. e Olsson S. B. «A long term follow up of 15 patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia.» In: *Heart* 58.5 (1987), pp. 477–488.
- [36] Corrado D., Van Tintelen P. J., McKenna W. J., Hauer R. N., Anastakis A., Asimaki A., Basso C., Bauce B., Brunckhorst C., Bucciarelli-Ducci C. et al. «Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis». In: *European heart journal* 41.14 (2020), pp. 1414–1429.

- [37] Sattar Y., Abdullah H. M., Samani E. N., Myla M. e Ullah W. «Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an updated review of diagnosis and management». In: *Cureus* 11.8 (2019).
- [38] Haugaa K. H., Basso C., Badano L. P., Bucciarelli-Ducci C., Cardim N., Gaemperli O., Galderisi M., Habib G., Knuuti J., Lancellotti P. et al. «Comprehensive multi modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy-an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging». In: *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 18.3 (2017), pp. 237–253.
- [39] Corrado D., Zorzi A., Cipriani A., Bauce B., Bariani R., Beffagna G., De Lazzari M., Migliore F., Pilichou K., Rampazzo A. et al. «Evolving diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy». In: *Journal of the American Heart Association* 10.18 (2021), e021987.
- [40] McKenna W. J., Thiene G., Nava A., Fontaliran F., Blomstrom-Lundqvist C., Fontaine G. e Camerini F. «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.» In: *British heart journal* 71.3 (1994), p. 215.
- [41] Ventura R., Steven D., Klemm H. U., Lutomsky B., Müllerleile K., Rostock T., Servatius H., Risius T., Meinertz T., Kuck K.-H. et al. «Decennial follow-up in patients with recurrent tachycardia originating from the right ventricular outflow tract: electrophysiologic characteristics and response to treatment». In: *European Heart Journal* 28.19 (2007), pp. 2338–2345.
- [42] Platonov P. G., Calkins H., Hauer R. N., Corrado D., Svendsen J. H., Wichter T., Biernacka E. K., Saguner A. M., Te Riele A. S. e Zareba W. «High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia». In: *Heart Rhythm* 13.1 (2016), pp. 208–216.
- [43] Hamid M. S., Norman M., Quraishi A., Firoozi S., Thaman R., Gimeno J. R., Sachdev B., Rowland E., Elliott P. M. e McKenna W. J. «Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria». In: *Journal of the American College of Cardiology* 40.8 (2002), pp. 1445–1450.
- [44] Marcus F. I., McKenna W. J., Sherrill D., Basso C., Bauce B., Bluemke D. A., Calkins H., Corrado D., Cox M. G., Daubert J. P. et al. «Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria». In: *Circulation* 121.13 (2010), pp. 1533–1541.

- [45] Migliore F., Zorzi A., Michieli P., Perazzolo Marra M., Siciliano M., Rigato I., Bauce B., Basso C., Toazza D., Schiavon M. et al. «Prevalence of cardiomyopathy in Italian asymptomatic children with electrocardiographic T-wave inversion at preparticipation screening». In: *Circulation* 125.3 (2012), pp. 529–538.
- [46] Sen-Chowdhry S., Syrris P. e McKenna W. J. «Genetics of right ventricular cardiomyopathy». In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 16.8 (2005), pp. 927–935.
- [47] Corrado D., Marra M. P., Zorzi A., Beffagna G., Cipriani A., De Lazzari M., Migliore F., Pilichou K., Rampazzo A., Rigato I. et al. «Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria». In: *International journal of cardiology* 319 (2020), pp. 106–114.
- [48] Perazzolo Marra M., Cipriani A., Rizzo S., De Lazzari M., De Gaspari M., Akrami N., Bariani R., Zorzi A., Migliore F., Rigato I. et al. «Myocardial tissue characterization in arrhythmogenic cardiomyopathy: comparison between endomyocardial biopsy and cardiac magnetic resonance». In: *Cardiovascular Imaging* 14.8 (2021), pp. 1675–1678.
- [49] Cipriani A., Bauce B., De Lazzari M., Rigato I., Bariani R., Meneghin S., Pilichou K., Motta R., Aliberti C., Thiene G. et al. «Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: characterization of left ventricular phenotype and differential diagnosis with dilated cardiomyopathy». In: *Journal of the American Heart Association* 9.5 (2020), e014628.
- [50] Corrado D., Cipriani A., De Lazzari M. e Perazzolo Marra M. «Right ventricular dilatation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: need for a revision of the 2010 International Task Force criteria». In: *European Heart Journal* 41.14 (2020), pp. 1452–1453.
- [51] D’Ascenzi F., Anselmi F., Piu P., Fiorentini C., Carbone S. F., Volterrani L., Focardi M., Bonifazi M. e Mondillo S. «Cardiac magnetic resonance normal reference values of biventricular size and function in male athlete’s heart». In: *JACC: Cardiovascular Imaging* 12.9 (2019), pp. 1755–1765.
- [52] Pfluger H. B., Phrommintikul A., Mariani J. A., Cherayath J. G. e Taylor A. J. «Utility of myocardial fibrosis and fatty infiltration detected by cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia—a single centre experience». In: *Heart, Lung and Circulation* 17.6 (2008), pp. 478–483.
- [53] Aquaro G. D., Barison A., Todiere G., Grigoratos C., Ali L. A., Di Bella G., Emdin M. e Festa P. «Usefulness of combined functional assessment by cardiac magnetic resonance and tissue characterization versus task force criteria for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy». In: *The American Journal of Cardiology* 118.11 (2016), pp. 1730–1736.

- [54] Novak J., Zorzi A., Castelletti S., Pantasis A., Rigato I., Corrado D., Mckenna W. e Lambiase P. D. «Electrocardiographic differentiation of idiopathic right ventricular outflow tract ectopy from early arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy». In: *EP Europace* 19.4 (2017), pp. 622–628.
- [55] Corrado D., Drezner J. A., D’Ascenzi F. e Zorzi A. «How to evaluate premature ventricular beats in the athlete: critical review and proposal of a diagnostic algorithm». In: *British Journal of Sports Medicine* 54.19 (2020), pp. 1142–1148.
- [56] Zorzi A., Rigato I., Pilichou K., Perazzolo Marra M., Migliore F., Mazzotti E., Gregori D., Thiene G., Daliento L., Iliceto S. et al. «Phenotypic expression is a prerequisite for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy». In: *EP Europace* 18.7 (2016), pp. 1086–1094.
- [57] De Lazzari M., Zorzi A., Cipriani A., Susana A., Mastella G., Rizzo A., Rigato I., Bauce B., Giorgi B., Lacognata C. et al. «Relationship between electrocardiographic findings and cardiac magnetic resonance phenotypes in arrhythmogenic cardiomyopathy». In: *Journal of the American Heart Association* 7.22 (2018), e009855.
- [58] Kapplinger J. D., Landstrom A. P., Salisbury B. A., Callis T. E., Pollevick G. D., Tester D. J., Cox M. G., Bhuiyan Z., Bikker H., Wiesfeld A. C. et al. «Distinguishing arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia-associated mutations from background genetic noise». In: *Journal of the American College of Cardiology* 57.23 (2011), pp. 2317–2327.
- [59] Andreasen C., Nielsen J. B., Refsgaard L., Holst A. G., Christensen A. H., Andreasen L., Sajadieh A., Haunsø S., Svendsen J. H. e Olesen M. S. «New population-based exome data are questioning the pathogenicity of previously cardiomyopathy associated genetic variants». In: *European Journal of Human Genetics* 21.9 (2013), pp. 918–928.
- [60] Petersen S. E., Khanji M. Y., Plein S., Lancellotti P. e Bucciarelli-Ducci C. «European Association of Cardiovascular Imaging expert consensus paper: a comprehensive review of cardiovascular magnetic resonance normal values of cardiac chamber size and aortic root in adults and recommendations for grading severity». In: *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 20.12 (2019), pp. 1321–1331.
- [61] Whitney M. *Statistics Kingdom*. http://www.statskingdom.com/170median_mann_whitney.html. [Online; accessed 15-June-2022]. 2017.
- [62] Tandri H., Friedrich M. G., Calkins H. e Bluemke D. A. «MRI of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia». In: *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 6.2 (2004), pp. 557–563.

- [63] Tandri H., Castillo E., Ferrari V. A., Nasir K., Dalal D., Bomma C., Calkins H. e Bluemke D. A. «Magnetic resonance imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: sensitivity, specificity, and observer variability of fat detection versus functional analysis of the right ventricle». In: *Journal of the American College of Cardiology* 48.11 (2006), pp. 2277–2284.
- [64] Tandri H., Macedo R., Calkins H., Marcus F., Cannom D., Scheinman M., Daubert J., Estes III M., Wilber D., Talajic M. et al. «Role of magnetic resonance imaging in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: insights from the North American arrhythmogenic right ventricular dysplasia (ARVD/C) study». In: *American heart journal* 155.1 (2008), pp. 147–153.
- [65] Angelini A., Basso C., Nava A. e Thiene G. «Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.» In: *American heart journal* 132.1 Pt 1 (1996), pp. 203–206.
- [66] Marra M. P., Leoni L., Bauce B., Corbetti F., Zorzi A., Migliore F., Silvano M., Rigato I., Tona F., Tarantini G. 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». In: *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 5.1 (2012), pp. 91–100.
- [67] Corrado D., Basso C., Pilichou K. e Thiene G. «Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia». In: *Heart* 97.7 (2011), pp. 530–539.
- [68] Gerull B., Heuser A., Wichter T., Paul M., Basson C. T., McDermott D. A., Lerman B. B., Markowitz S. M., Ellinor P. T., MacRae C. A. et al. «Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy». In: *Nature genetics* 36.11 (2004), pp. 1162–1164.
- [69] Bhonsale A., Groeneweg J. A., James C. A., Dooijes D., Tichnell C., Jongbloed J. D., Murray B., Te Riele A. S., Van Den Berg M. P., Bikker H. et al. «Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers». In: *European heart journal* 36.14 (2015), pp. 847–855.
- [70] Hoorntje E. T., Te Rijdt W. P., James C. A., Pilichou K., Basso C., Judge D. P., Bezzina C. R. e Van Tintelen J. P. «Arrhythmogenic cardiomyopathy: pathology, genetics, and concepts in pathogenesis». In: *Cardiovascular research* 113.12 (2017), pp. 1521–1531.
- [71] Augusto J. B., Eiros R., Nakou E., Moura-Ferreira S., Treibel T. A., Captur G., Akhtar M. M., Protonotarios A., Gossios T. D., Savvatis K. et al. «Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: a comprehensive genotype-imaging phenotype study». In: *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging* 21.3 (2020), pp. 326–336.

- [72] Wang W., Murray B., Tichnell C., Gilotra N. A., Zimmerman S. L., Gasperetti A., Scheel P., Tandri H., Calkins H. e James C. A. «Clinical characteristics and risk stratification of desmoplakin cardiomyopathy». In: *Ep Europace* 24.2 (2022), pp. 268–277.
- [73] Corrado D. e Basso C. «Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy». In: *Heart* 108.9 (2022), p. 733.
- [74] Bariani R., Cason M., Rigato I., Cipriani A., Celeghin R., De Gaspari M., Marinas M. B., Mattesi G., Pergola V., Rizzo S. et al. «Clinical profile and long-term follow-up of a cohort of patients with desmoplakin cardiomyopathy». In: *Heart Rhythm* (2022).
- [75] Syrris P., Ward D., Asimaki A., Evans A., Sen-Chowdhry S., Hughes S. E. e McKenna W. J. «Desmoglein-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a genotype–phenotype characterization of familial disease». In: *European heart journal* 28.5 (2007), pp. 581–588.
- [76] Ortiz-Genga M. F., Cuenca S., Dal Ferro M., Zorio E., Salgado-Aranda R., Climent V., Padrón-Barthe L., Duro-Aguado I., Jiménez-Jáimez J., Hidalgo-Olivares V. M. et al. «Truncating FLNC mutations are associated with high-risk dilated and arrhythmogenic cardiomyopathies». In: *Journal of the American College of Cardiology* 68.22 (2016), pp. 2440–2451.
- [77] Bermúdez-Jiménez F. J., Carriel V., Brodehl A., Alaminos M., Campos A., Schirmer I., Milting H., Abril B. Á., Álvarez M., López-Fernández S. et al. «Novel desmin mutation p. Glu401Asp impairs filament formation, disrupts cell membrane integrity, and causes severe arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy/dysplasia». In: *Circulation* 137.15 (2018), pp. 1595–1610.

