

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica

Direttore Chiar.mo Prof. Federico Rea

Clinica Cardiologica

Direttore Chiar.mo Prof. Sabino Iliceto

TESI DI LAUREA

INDICATORI MORFOLOGICI PRECOCI DI CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA: STUDIO MEDIANTE RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

Relatrice: Prof.ssa Martina Perazzolo Marra

Correlatore: Dott. Riccardo Vianello

Laureando: Nicola Mani

Anno Accademico: 2021/2022

SOMMARIO

ABSTRACT	1
RIASSUNTO	3
ABBREVIAZIONI	5
1. INTRODUZIONE	7
1.1. LA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA	7
1.1.1. Definizione ed epidemiologia	7
1.1.2. Eziopatogenesi ed aspetti molecolari	10
1.1.3. Istopatologia	17
1.1.4. Clinica	19
1.1.5. Diagnosi	22
1.1.5.1. <i>1994 Original TF Criteria for ARVC</i>	22
1.1.5.2. <i>2010 Revised TF Criteria for ARVC</i>	23
1.1.5.3. <i>Ruolo della CMR nella diagnosi della ACM</i>	27
1.1.5.4. <i>2020 International Criteria (Padua Criteria)</i>	29
1.1.5.5. <i>Criticità della attuale classificazione diagnostica</i>	38
1.1.6. Prognosi e stratificazione del rischio	39
1.1.7. Trattamento	43
1.1.7.1. <i>Misure generali e stile di vita</i>	44
1.1.7.2. <i>Trattamento farmacologico</i>	44
1.1.7.3. <i>Trattamento non farmacologico</i>	45
2. SCOPO DELLO STUDIO	49
3. MATERIALI E METODI	51
3.1. POPOLAZIONE DELLO STUDIO	51
3.2. RISONANZA MAGNETICA CARDIACA	54
3.3. ANALISI STATISTICA	54
4. RISULTATI	55
4.1. PREVALENZA DEL SEGNO ED ESITI DELLA CMR	55
4.1.1. Popolazione in studio	55
4.1.2. Confronto con un gruppo di controllo	58
4.2. ANALISI DESCRITTIVA DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO	59
4.2.1. Dati anamnestici	59
4.2.2. Dati elettrocardiografici	61
4.2.3. Dati ecocardiografici	62

4.2.4. Dati della risonanza magnetica	63
4.3. FOLLOW-UP	65
4.4. CASI CLINICI	69
4.4.1. Caso clinico 1	69
4.4.2. Caso clinico 2	71
5. DISCUSSIONE	75
5.1. CONSIDERAZIONI SUI RISULTATI	75
5.2. LIMITI DELLO STUDIO E SVILUPPI FUTURI	79
6. CONCLUSIONI	81
7. BIBLIOGRAFIA	83

ABSTRACT

Background. Arrhythmogenic cardiomyopathy represents a pathological condition whose early diagnosis, despite the improvement of diagnostic criteria and the extensive use of CMR, remains often difficult to make. In its early stages in fact it may show ECG and/or clinical manifestations without meeting the morphological diagnostic criteria such as overt regional wall motion abnormalities associated with right ventricular dilation and dysfunction; our study aims to investigate a particular imaging sign – known as Bilinear Sign – that can be shown on cardiac magnetic resonance (CMR), that localizes on the free wall of the right ventricle. It consists in the presence of a sort of tendon, which highlights an area in the subtricuspidal region that increases the ventricular diameter. The wall in that area has normal contractility and there's no presence of dysfunction.

Purpose of the study. the purpose of this study is to assess the presence of this sign in a selected population and evaluate the prognostic impact that this sign has in terms of development of new onset arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) criteria or of a new definite diagnosis.

Methods. The patients enrolled in the study were recruited from CMR registry of the Azienda Ospedaliera di Padova between 2018 and 2022. These patients underwent CMR for at least one of the following reasons: ventricular arrhythmias, ECG alterations, familial screening or syncope. Patients diagnosed with any other cardiomyopathy were kept out of the study. The remaining were studied for the presence of the sign and its prognostic implications during follow-up

Results. The number of patients enrolled at first amounted to 382, of which 60 were diagnosed of other diseases. Among the remaining 322 patients, the prevalence of the sign was 8.7% (28 patients). The prevalence in a control group was 1.5%. This result was lower, despite the large I.C. caused by a small (67)

control group, than the estimated prevalence in the study population. The sign was associated with ECG findings such as nonspecific intraventricular delays (32% to 9%) with a P-value = 0.01. During follow-up, we found that the group presenting the sign had a higher risk of developing an event related to this pathology. The risk was estimated to be 3.75 higher than the control population (C.I. 1.09-12.85, with a p-value = 0.036).

Conclusions. Despite the limitations of the study that prevent us to make assessments with any degree of certainty, the results were very encouraging, in terms of identifying a new imaging entity that may anticipate right ventricular dilation and dysfunction, thus making an earlier diagnosis of ARVC.

RIASSUNTO

Introduzione. La cardiomiopatia aritmogena è una patologia la cui diagnosi precoce, nonostante l'evoluzione dei criteri diagnostici nel tempo e l'introduzione dell'utilizzo estensivo della risonanza magnetica a tal fine, risulta spesso difficile. Nella sua forma iniziale, infatti, può mostrare alterazioni ECG e/o manifestazioni cliniche senza che siano raggiunti i criteri diagnostici morfologici eclatanti basati su alterazioni franche della cinetica associate a dilatazione e disfunzione ventricolare destra; inoltre, queste stesse alterazioni ECG spesso precedono la malattia manifesta. Lo studio è incentrato nell'indagare un particolare segno – denominato “Bilinear Sign” – che può essere riscontrato tramite risonanza magnetica cardiaca, localizzato a livello della parete libera del ventricolo destro, caratterizzato dalla presenza di un tendine che, insieme alla parete, pur quest'ultima normocontrattile e senza la concomitante presenza di disfunzione, delimita un'area che aumenta il diametro post-tricuspidalico.

Scopo dello studio. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza del segno in una popolazione selezionata di soggetti e successivamente valutarne l'impatto prognostico tramite follow-up.

Metodi. È stato condotto uno studio retrospettivo-prospettico in cui sono stati arruolati, mediante database RedCap, tutti i pazienti giunti presso il Laboratorio di Risonanza Magnetica Cardiaca dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova nell'arco di tempo compreso tra il 2018 e il 2022 per alterazioni ECG, aritmie ventricolari (da sforzo e/o a riposo), sincope o sospetta cardiomiopatia aritmogena (familiarità, alterazioni eco). Sono stati poi esclusi dallo studio i soggetti che hanno raggiunto una diagnosi conclusiva di qualsivoglia cardiomiopatia o patologia cardiaca o ARVC definite. Nei rimanenti pazienti si è andata a vedere la prevalenza del Bilinear Sign e l'impatto prognostico di tale segno tramite follow-up.

Risultati. I pazienti arruolati inizialmente sono stati 382: di questi, 60 sono stati esclusi in quanto raggiungevano un'altra diagnosi. Tra i rimanenti 322, 28 pazienti (8,7%) presentavano il Bilinear Sign. In un gruppo di controllo di pazienti presunti sani, la prevalenza è risultata essere 1,5%, inferiore, nonostante un ampio I.C. dettato dalla scarsa numerosità del gruppo di controllo (67), a quella della popolazione in studio. Il Segno, inoltre, si associa in modo statisticamente significativo ad alterazioni elettrocardiografiche, come ritardi di conduzione intraventricolari (32% contro 9%, p-value=0.01). Tramite l'indagine di follow-up, poi, è emerso che i pazienti con il segno hanno un maggior rischio di sviluppare eventi patologia-correlati come l'insorgenza di nuovi criteri diagnostici (minori o maggiori) o nuova diagnosi. Nel complesso questo rischio è risultato essere 3.75 volte quello dei pazienti senza il segno, con un I.C. tra 1.09 e 12.85 (p-value=0.036).

Conclusioni. I risultati ottenuti dallo studio, nonostante siano da interpretare con cautela e non possano essere utilizzati per trarre conclusioni definitive, sono promettenti e sembrano identificare una nuova entità radiologica con un potenziale prognostico e predittivo per lo sviluppo di future alterazioni del ventricolo destro associate a cardiomiopatia aritmogena.

ABBREVIAZIONI

ARVC: Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro

ALVC: Cardiomiopatia aritmogena a dominanza sinistra

ACM/AC: Cardiomiopatia aritmogena

VS: Ventricolo sinistro

VD: Ventricolo destro

MCI: Morte cardiaca improvvisa

SCD: Sudden cardiac death

FA: Fibrillazione atriale

BAV: Blocco atrio-ventricolare

FV: Fibrillazione ventricolare

TV: Tachicardia Ventricolare

NSTV: Tachicardia ventricolare non sostenuta

STV: Tachicardia ventricolare sostenuta

DCM: Cardiomiopatia Dilatativa

HCM: Cardiomiopatia ipertrofica

RVOT: Tratto di efflusso del ventricolo destro

CMR/RM: Risonanza magnetica cardiaca

LGE: Late gadolinium enhancement

BBS: Blocco di branca sinistro

BBD: Blocco di branca destro

EAS: Emiblocco anteriore sinistro

FE: Frazione d'eiezione

EVM: Mappaggio elettro-anatomico

EMB: Biopsia endomiocardica

1. INTRODUZIONE

1.1. LA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA

1.1.1 Definizione ed epidemiologia

La cardiomiopatia aritmogena è una forma di cardiomiopatia caratterizzata eziopatogeneticamente da una sostituzione fibroadiposa del miocardio, ossia da una perdita di cardiomiociti e, appunto, dalla loro progressiva sostituzione con tessuto fibroadiposo, cui consegue, dal punto di vista clinico, la presenza di importanti aritmie ventricolari, anche fatali, e alterazioni della cinetica e della funzione sistolica ventricolare¹.

Le prime descrizioni sommarie della cardiomiopatia aritmogena vengono fatte risalire al XVIII secolo: nel 1736, G.M. Lancisi descrisse la storia di una famiglia che presentava ricorrenza di palpitazioni, sincope, MCI, con dilatazione e aneurismi del VD. La moderna ricerca scientifica di questa patologia, tuttavia, si sviluppò solo a partire dagli anni '60 del Novecento, quando S. Dalla Volta pubblicò una serie di casi caratterizzati da dilatazione e "auricularizzazione" della curva pressoria del VD, enfatizzandone la disfunzione sistolica². Nel 1982, poi, I. Marcus e G. Fontaine riportarono una prima descrizione clinica completa della patologia, descrivendo una casistica di 24 pazienti presso due ospedali di Parigi con tachiaritmie ventricolari ricorrenti a morfologia tipo BBS³. Successivamente, con uno studio condotto da A. Nava, fu intuata la natura eredo-famigliare della patologia⁴ e nel 1988 il gruppo padovano guidato dal prof. Thiene focalizzò l'attenzione scientifica sulla malignità di questa patologia: grazie allo studio autoptico, vennero individuate e descritte caratteristiche sempre meglio dettagliate del ruolo della patologia nelle morti improvvise di giovani atleti.

Inizialmente, si pensava che l'hallmark istologico della patologia, che consiste nella deplezione miocardiocitaria in favore di una sostituzione con tessuto fibroadiposo, fosse il risultato di un difetto congenito del miocardio e questa convinzione contribuì all'iniziale definizione di displasia. Tuttavia, con l'evolversi e l'approfondirsi degli studi e delle conoscenze è apparso sempre più evidente come il termine displasia fosse inappropriato, venendo così superato della definizione di una nuova cardiomiopatia, ossia un disordine geneticamente determinato del muscolo cardiaco, nota come cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC)^{5,6}. Sebbene, quindi, la patologia originale fosse stata descritta con un predominante coinvolgimento del ventricolo destro, caratterizzata solo da forme lievi e tardive a carico del ventricolo sinistro, oggi – ed i nuovi criteri diagnostici che saranno approfonditi in seguito ne sono una conseguenza – sono state riconosciute varianti cliniche associate ad interessamento del ventricolo sinistro predominante (forme left-dominant, ALVC) o bilanciato rispetto al destro (forme ad interessamento biventricolare). Queste osservazioni hanno fatto sì che fosse sempre più utilizzata la definizione di cardiomiopatia aritmogena (ACM), al fine di comprenderne tutte le possibili manifestazioni fenotipiche¹.

Si tratta di una malattia rara, la cui prevalenza nella popolazione è stimata essere compresa tra 1:1000 e 1:5000⁷. L'opinione prevalente si avvicina maggiormente al limite superiore dell'intervallo. Questa variabilità deriva, da un lato, da un certo grado di sovradiagnosi (solo il 27% dei pazienti indirizzati verso un centro specializzato raggiunge i criteri diagnostici); dall'altro lato dal fatto che la manifestazione iniziale della patologia spesso è una morte cardiaca improvvisa (sudden cardiac death, SCD): alcuni autori ipotizzano, infatti, che esista un'addizionale 30% di AC sommerse. Il fatto, inoltre, che la ACM riscontri nel Veneto e in generale nel Nord-Est d'Italia una prevalenza più elevata va a sostegno di questa seconda ipotesi in quanto in queste zone storicamente si effettua una sistematica indagine delle cause delle morti improvvise nei giovani e vi è uno

screening di popolazione per quei soggetti, generalmente anch'essi giovani, che si avviano alla pratica sportiva.

La ACM presenta una prevalenza età-dipendente: infatti, l'esordio clinico avviene generalmente nella tarda adolescenza o nella giovinezza, tra la seconda e la quarta decade d'età. I casi al di fuori di questo range di età sono piuttosto rari⁸.

La malattia colpisce più frequentemente gli individui di sesso maschile (il rapporto M:F è di circa 2-3:1), nonostante lo stato di portatore asintomatico abbia prevalenza simile tra i due sessi. Il fatto, poi, che nei soggetti di sesso maschile il fenotipo clinico sia, così come la prognosi, più grave, è spiegabile dalla diversa frequenza di partecipazione ad attività fisica agonistica nei due sessi e dal ruolo, ancora tuttavia non univocamente dimostrato, degli ormoni sessuali.

Infine, il tasso stimato di mortalità annuale varia nelle diverse casistiche, con un range che va dallo 0,08%⁹ al 3,6%¹⁰. Si evince come, rispetto a quanto detto prima, la malignità della patologia era stata inizialmente sovrastimata.

1.1.2 Eziopatogenesi ed aspetti molecolari

La cardiomiopatia aritmogena è, quindi, una patologia geneticamente determinata dovuta ad un difetto delle proteine desmosomiali che costituiscono le strutture di connessione intercellulare a livello dei cardiomiociti. Ciò è testimoniato dal fatto che, tra i vari meccanismi patogenetici, vi è una ridotta resistenza meccanica allo stress da parte dei miociti, secondaria a questo difetto, che vanno progressivamente incontro a morte, lasciando il posto a tessuto fibroadiposo sostitutivo.

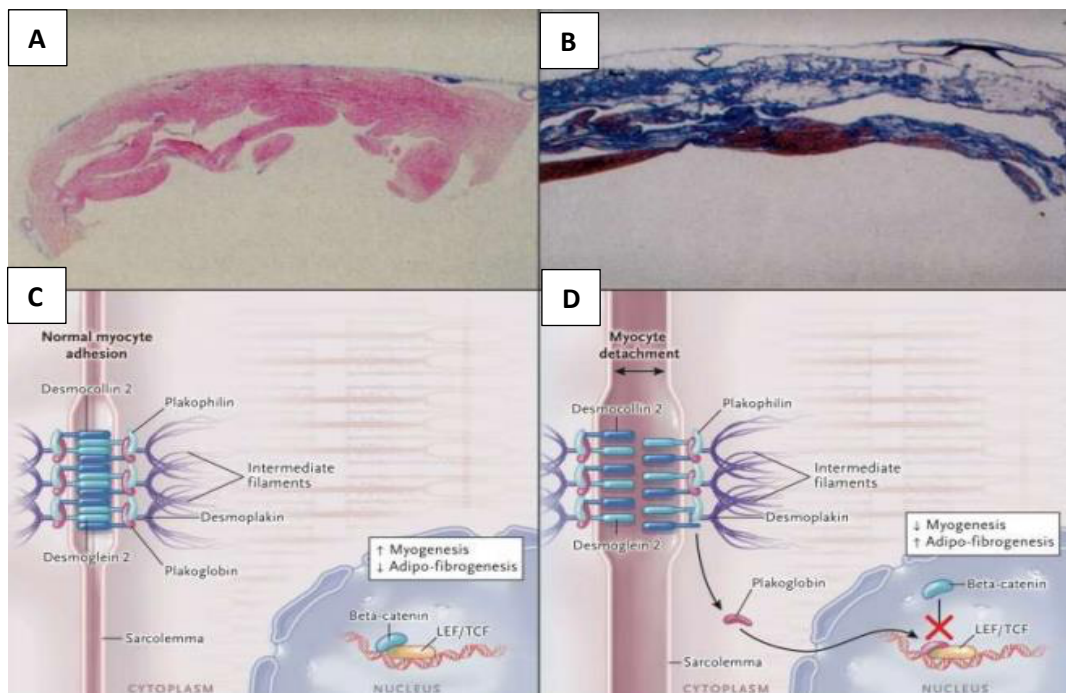


Figura 1. A) Aspetto istologico normale, B) aspetto istologico con sostituzione fibroadiposa, C) rappresentazione schematica dell'organizzazione molecolare dei desmosomi e D) rappresentazione schematica delle alterazioni molecolari in corso di cardiomiopatia aritmogena^[modificato da 1, Corrado et al.]

Nella condizione fisiologica (Fig. 1 A,C), in cui i desmosomi sono integri, è attiva la pathway della β -catenina, che favorisce la miogenesi rispetto alla adipofibrogenesi.

Nella condizione patologica (Fig. 1 B,D), invece, la situazione può cambiare tramite due meccanismi:

1. Teoria meccanica: è la teoria patogenetica di più facile comprensione. Consiste nel fatto che l'indebolimento dei desmosomi determina che questi si distaccino, soprattutto in condizioni di stress meccanico (come l'attività sportiva), diminuendo l'adesione intercellulare (myocardial detachment). La perdita di adesione con le strutture circostanti determina la degenerazione dei cardiomiociti, con successiva necrosi e sostituzione fibroadiposa. I soggetti con cardiomiopatia aritmogena che fanno attività sportiva di frequente o a livello agonistico possono mostrare, infatti, una progressione più rapida della malattia.

2. Teoria biologica: la mancata resistenza meccanica allo stress non è però l'unico ruolo che la disfunzione desmosomiale ha nella patogenesi della malattia. I desmosomi, infatti, fanno parte di una sorta di giunzione mista nota come "area composita", formata dai desmosomi stessi, dalle "gap-junction" e dalle "fascia adherens", la quale contribuisce a dare una forza addizionale alla giunzione generando connessioni tra i filamenti intermedi attraverso tutta l'interfaccia giunzionale. In questo contesto, hanno quindi un ruolo importante nel trafficking e nella stabilità della proteina connessina 43¹¹ delle gap-junctions e di altri canali di membrana tra cui quelli del sodio¹². Appare quindi evidente come la perdita di funzionalità desmosomiale sia direttamente correlata alla perdita di efficienza nella conduzione elettrica, che correla dal punto di vista clinico con il fenotipo aritmico della patologia. Inoltre in presenza di mutazioni delle proteine desmosomiali avviene il cosiddetto "shift della placoglobina": la placoglobina, infatti, dal desmosoma geneticamente alterato migra a livello nucleare dove è in grado di condizionare l'espressione genica (Fig. 1). Qui infatti compete con la β -catenina per il legame con il recettore nucleare, scalzandola. Questa competizione comporta una

alterazione dell'espressione genica: le pathway di signalling coinvolte, tra cui GSK3beta/Wnt¹³, p38/TGFbeta¹⁴ e Ras/Erk2¹⁵, responsabili della proliferazione e della differenziazione cellulare, e dell'espressione di geni che possono indurre fibrosi, sia nella cute sia nel cuore, con conseguente aumento della adipofibrogenesi e riduzione della miogenesi.

A sottolineare il background genetico eterogeneo della malattia, ad oggi sono state identificate oltre 400 mutazioni patogene. Nel dettaglio, i geni le cui mutazioni sono associate allo sviluppo della ACM sono quelli riportati nella Tab. I.

Gene	Encoded Protein	Subcellular Localization	Chromosomal Locus
<i>JUP</i>	Junction plakoglobin	Desmosome	17q21.2
<i>DSP</i>	Desmoplakin	Desmosome	6p24.3
<i>PKP2</i>	Plakophilin-2	Desmosome	12p11.21
<i>DSG2</i>	Desmoglein-2	Desmosome	18q12.1
<i>DSC2</i>	Desmocollin-2	Desmosome	18q12.1
<i>TMEM43</i>	Transmembrane protein 43 (luma)	Nuclear envelope	3p25.1
<i>LMNA</i>	Lamin A/C	Nuclear envelope	1q22
<i>DES</i>	Desmin	Intermediate filament	2q35
<i>CTNNA3</i>	Alpha-T-catenin	Area composita	10q21.3
<i>PLN</i>	Phospholamban	SERCA	6q22.31
<i>TGFB3</i>	Transforming growth factor-3	Growth factor	14q24.3
<i>TTN</i>	Titin	Sarcomere	2q31.2
<i>SCN5A</i>	Sodium voltage-gated channel alpha subunit 5 (Na _v 1.5)	Sodium channel	3p22.2
<i>CDH2</i>	Cadherin C	Area composita	18q12.1

*Tabella I. Geni associati allo sviluppo di cardiomiopatia aritmogena. Come evidente, i primi cinque geni codificano per **proteine desmosomiali** e rappresentano le principali, ma non uniche, alterazioni genetiche della patologia¹*

I cinque geni codificanti per le proteine desmosomiali (JUP, DSP, PKP2, DSG2 e DSC2), quindi, costituiscono la causa più comune di cardiomiopatia aritmogena.

Nel dettaglio:

- DSP, su questo locus sono state individuate diverse mutazioni che portano alla sintesi di una proteina tronca a livello N-terminale o C-terminale. A seconda di dove si localizza la mutazione e di conseguenza il difetto della proteina la patologia si può manifestare con fenotipo destro, sinistro o biventriolare¹⁶;
- PKP-2, la cui mutazione in eterozigosi si associa prevalentemente ad un coinvolgimento del VD, e generalmente è localizzata a livello della porzione C-terminale¹⁷;
- DSG-2, le cui mutazioni, localizzate prevalentemente in N-terminale, sono generalmente responsabili di un quadro di cardiomiopatia aritmogena del VD;
- DSC-2, la cui mutazione porta ad un prematuro troncamento della desmocollina con perdita della sua normale funzione;
- JUP, la cui mutazione, se in omozigosi, si associa frequentemente alla sindrome di Naxos con coinvolgimento anche cutaneo¹⁸.

Oltre alle proteine desmosomiali, poi, i geni coinvolti nello sviluppo della ACM codificano per:

- proteine costituenti la membrana nucleare, la mutazione di LMNA¹ (gene codificante per lamina A/C) è alla base di un'importante variabilità fenotipica con tachiaritmie e ritardi di conduzione, nel contesto di una laminopatia che si associa ad una forma di cardiomiopatia aritmogena più frequentemente caratterizzata da disfunzione biventriolare¹⁹;
- proteine costituenti l'area composita, come la mutazione di CTNNA3 che è il gene codificante per alpha-T-catenina, la quale, nel tessuto cardiaco ha

un'interazione diretta con PKP2 e dunque queste mutazioni causano un'alterata funzione di adesione inter-cellulare²⁰;

- la desmina, proteina dei filamenti intermedi, la cui alterazione causa una miopatia miofibrillare con un importante coinvolgimento cardiaco, in particolare del VS²¹;
- il fosfolambano, le cui mutazioni causano alterazioni delle concentrazioni di calcio in quanto la proteina ha la funzione di regolazione dei canali del calcio, predisponendo quindi ad un fenotipo particolarmente severo clinicamente manifesto con aritmie e disfunzioni ventricolari; l'interessamento è generalmente biventricolare e il pattern elettrocardiografico è peculiare con severa riduzione dei potenziali periferici;
- la subunità che forma il poro dei canali del sodio voltaggio dipendenti ($Na_v1.5$), la cui mutazione è associata a sindrome di Brugada, cardiomiopatia dilatativa familiare e fibrillazione atriale. PKP2 e $Na_v1.5$ coprecipitano, e la perdita di espressione di PKP2 amplifica le alterazioni della cinetica del sodio, impattando in modo significativo sulla conducibilità elettrica dei cardiomiociti;

Se andiamo, infine, a considerare le varie strutture cellulari, viste nel dettaglio sopra, che possono essere alterate da mutazioni è possibile trovare una relazione tra la struttura geneticamente difettosa e l'alterazione funzionale del cardiomiocita. Può comunque esistere anche un overlap, ossia mutazioni a strutture diverse che causano il medesimo deficit funzionale: per esempio, sia alterazioni del sarcomero che alterazioni del sarcolemma determinano una riduzione della forza contrattile del cardiomiocita; generalmente parlando, alterazioni genetiche del sarcomero comportano problemi nella generazione della forza contrattile, mentre alterazioni del sarcolemma o del citoscheletro causano un'alterazione nella trasmissione della forza contrattile¹.

A margine di questa digressione sulle alterazioni molecolari geneticamente determinate della patologia, è necessario però ricordare come, sebbene la malattia sia considerata trasmissibile con carattere autosomico dominante, solamente circa la metà dei pazienti con ACM presenta altri familiari affetti poiché la malattia si caratterizza per penetranza incompleta e manifestazioni fenotipiche variabili sia in termini di età d'esordio sia in termini di gravità clinica. Esiste, poi, anche una forma trasmissibile con carattere autosomico recessivo nella quale la cardiomiopatia si associa a tipiche manifestazioni cutanee come la cheratosi palmo-plantare, con cicatrici cutanee presenti anche a livello dei gomiti, e a capelli ricci e lanosi. In particolare, se le manifestazioni extracardiache si associano ad un quadro di cardiomiopatia aritmogena principalmente a carico del ventricolo destro (ARVC) questa prende il nome di Malattia di Naxos; se, invece, a livello cardiaco prevale un quadro di cardiomiopatia aritmogena a dominanza sinistra (ALVC) o altresì di cardiomiopatia dilatativa (DCM) la malattia viene definita Sindrome di Carvajal²².

Un fattore, infine, che certamente contribuisce allo sviluppo della patologia, e quindi del fenotipo, negli individui geneticamente predisposti è certamente l'attività sportiva (Fig. 2). L'attività sportiva può influenzare il normale sviluppo della patologia attraverso tre meccanismi^{23,24}:

- Promuovendo l'espressione fenotipica della patologia, alterando direttamente i desmosomi e provocando le alterazioni istologiche sopracitate;
- Accelerando la progressione della malattia; praticando attività sportiva, infatti, ed in particolare attività di endurance, anche un soggetto che potrebbe avere un decorso più lento di patologia arriva a sviluppare più velocemente una dilatazione e disfunzione ventricolare;

- Costituendo il trigger per la genesi di pericolose aritmie ventricolari maligne, in quanto queste sono favorite dalla stimolazione adrenergica presente nel corso dell'esercizio fisico.

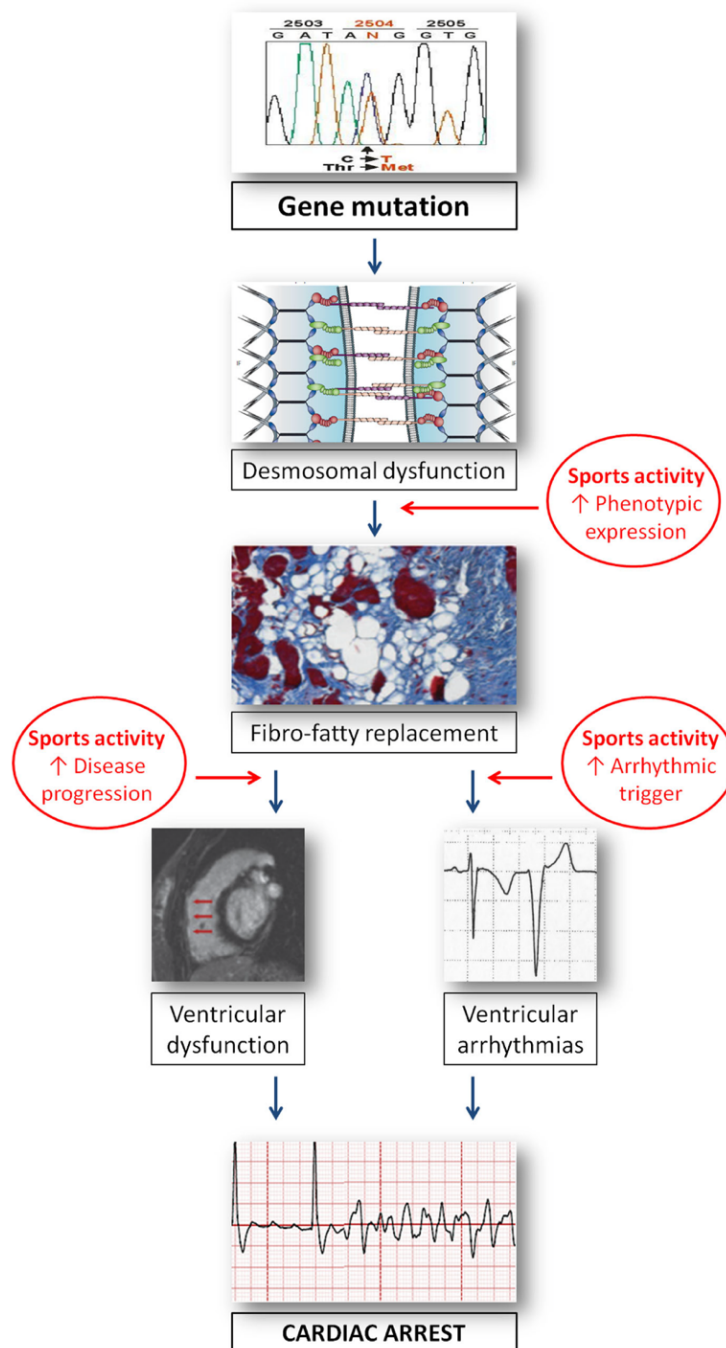


Figura 2. Effetti dell'attività sportiva sullo sviluppo del fenotipo e della sintomatologia in pazienti affetti da cardiomiopatia aritmogena²⁴

1.1.3 Istopatologia

Come detto precedentemente, l'aspetto peculiare della ACM consiste nella presenza di aree di sostituzione fibroadiposa. Il quadro microscopico, quindi, si caratterizza per la presenza di questa sostituzione che si associa ad alterazioni miocellulari di tipo cardiomiopatico quali ipertrofia e degenerazione vacuolare del sarcoplasma. Evidenze²⁵ provenienti dall'esecuzione di autopsie in casi di morte improvvisa e da biopsie endomiocardiche mostrano come, in realtà, la morte cellulare sia soprattutto il risultato di apoptosi²⁶, mentre la necrosi abbia una rilevanza inferiore. Ciò è testimoniato anche dal fatto che l'infiammazione miocardica, che si viene a generare in circa i 2/3 dei casi, è sostenuta da un infiltrato di linfociti T, mentre sono assenti i neutrofili. Gli adipociti visibili all'istologia, inoltre, non sono il risultato della transdifferenziazione miocardiocitaria¹⁶, bensì derivano dai fibroblasti mesenchimali interstiziali. È tuttavia bene ricordare che l'infiltrazione esclusivamente adiposa, quando presente, la quale si verifica spesso in corrispondenza della parete anteriore del ventricolo destro (specialmente in soggetti in sovrappeso), è aspecifica e non configura necessariamente un quadro di malattia.

Infine, sempre mediante l'utilizzo della EMB, è stato rinvenuto in alcuni casi genoma virale che può far pensare ad un'eziologia o ad un trigger virale: tuttavia, i risultati di queste ricerche dei virus cardiotropici sono ancora controversi²⁷.

La deplezione miocardiocitaria assume generalmente un aspetto irregolare, non omogeneo: si assiste quindi a un coinvolgimento regionale. Ciò è vero in particolar modo nella forma a dominanza destra, ove la sostituzione fibroadiposa si osserva eminentemente in tre aree distinte che rappresentano quello che storicamente viene definito il "triangolo della displasia" costituito da tratto di efflusso, apice e regione infero-basale o sottotricuspidalica; più raramente, tuttavia, può manifestarsi come una perdita segmentaria, acuta, clinicamente rilevabile con

angina, sopraslivellamento del tratto ST all'ECG e innalzamento dei valori della troponina.

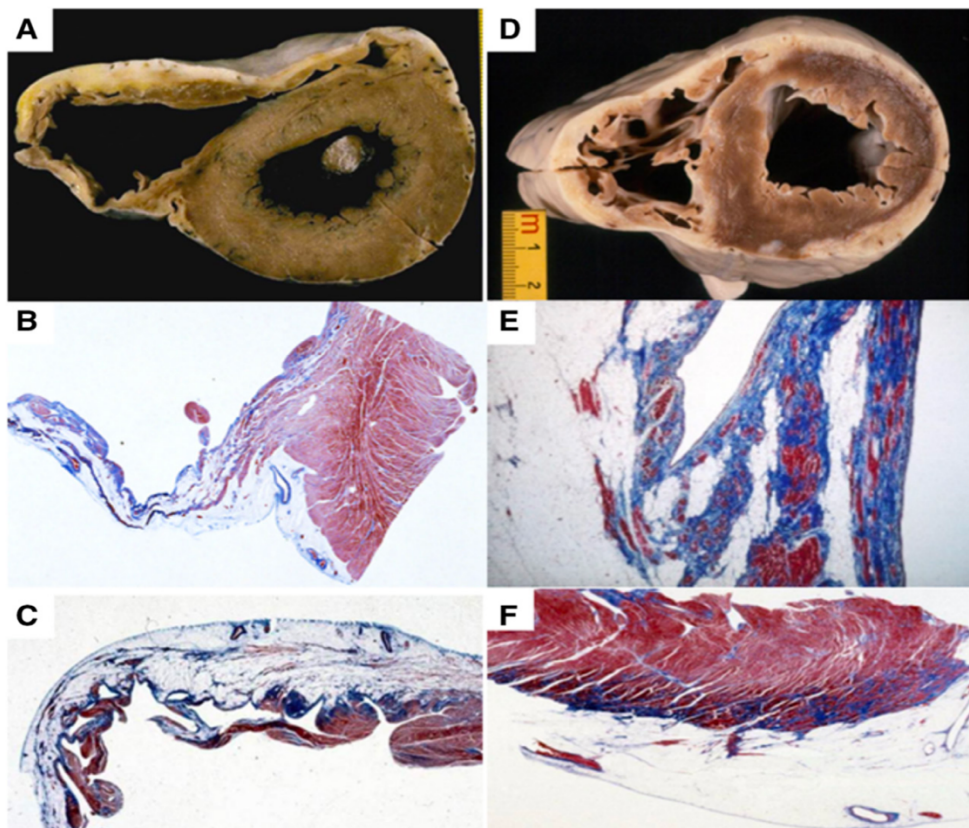


Figura 3. Manifestazioni patologiche di cardiomiopatia aritmogena. Nel ventricolo destro: A) sezione trasversale del cuore che mostra l'assottigliamento delle pareti e un aneurisma sottotricuspidalico, B) istologia della parete posteriore e C) della anteriore. Con coinvolgimento biventricolare: D) sezione trasversale del cuore che mostra l'interessamento della parete libera sia del VD che del VS, confermato dall'istologia sia della parete libera del VD (E) che del VS (F)¹

In ogni caso, il processo patologico inizia sul versante subepicardico della parete ventricolare – e questo, insieme all'assenza di neutofili nell'infiltrato è una caratteristica che permette una prima distinzione rispetto all'insulto ischemico – dal momento che lo stress parietale, il quale favorisce la rottura dei desmosomi e la conseguente apoptosi cellulare, in questa sede è maggiore rispetto al subendocardio. Successivamente, nel ventricolo destro ed in particolare nella sua parete libera, che è di spessore relativamente ridotto, la lesione diviene spesso

transmurale, risparmiando solo il miocardio trabecolare, rendendo la parete aneurismatica e talmente sottile da poter essere transilluminata. Nel ventricolo sinistro, invece, a causa del maggior spessore parietale, la sostituzione fibroadiposa rimane generalmente confinata al terzo esterno o a metà della parete stessa, ossia alla sola porzione subepicardica.

1.1.4 Clinica

La storia naturale della ACM è contraddistinta dall'instabilità elettrica ventricolare, la quale può causare episodi di tachicardia ventricolare (TV) e fibrillazione ventricolare (FV) che possono esitare in morte improvvisa aritmica, specialmente nel giovane e nell'atleta. Negli stadi avanzati della malattia, invece, la progressione della disfunzione del VD ed il successivo coinvolgimento del VS possono portare allo scompenso cardiaco congestizio²⁸. In linea generale, comunque, la ACM si caratterizza per una grande variabilità, anche in termini di gravità, di manifestazioni cliniche quali alterazioni elettrocardiografiche, aritmie ventricolari e anomalie morfofunzionali.

Tradizionalmente, la storia naturale della cardiomiopatia aritmogena si articola in quattro fasi²⁸, non necessariamente tutte presenti o evidenti nella loro successione:

1. La **fase occulta**, considerata la prima fase (ma può essere anche l'unica in quanto non necessariamente evolutiva) è contraddistinta dall'assenza totale di sintomi e dalla presenza di alterazioni strutturali minori; i soggetti sono quindi asintomatici, anche se a rischio di aritmie fatali, e le anomalie strutturali miocardiche vengono eventualmente evidenziate solo all'esame autoptico di soggetti morti improvvisamente (in genere si tratta di giovani atleti deceduti durante l'attività sportiva). In questa forma, la sostituzione fibroadiposa interessa in genere entrambi i ventricoli. Questa è di lieve

entità, in particolare a livello sinistro, tanto da non precludere l'attività fisica anche strenua. Come si vedrà successivamente, per poter intercettare e diagnosticare queste forme di malattia risulta fondamentale l'attività di screening²⁹, nei familiari dei soggetti deceduti improvvisamente, tramite risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto, il gadolinio; in questa fase iniziale della malattia, le aritmie ventricolari riconoscono un meccanismo principalmente "cellulare" e sono dovute all'aumentato automatismo elettrico dei cardiomiociti che si trovano nel contesto del tessuto fibroadiposo, spesso precipitate da riacutizzazioni "simil-miocarditiche" della malattia ("hot phases")²⁸, con dolore toracico, alterazioni ECG dinamiche della ripolarizzazione ventricolare e rialzo degli enzimi cardiaci.

Oltre a questo primo e principale meccanismo, è stato dimostrato che le proteine desmosomiali geneticamente alterate possono interferire a livello dei dischi intercalari con la funzione dei canali del sodio causando instabilità elettrica precocemente ed indipendente dalle alterazioni strutturali miocardiche^{12,30}: le mutazioni desmosomiali potrebbero essere, quindi, di per sé aritmogene e questi soggetti portatori di mutazione genetica potrebbero morire in questa concealed phase (fase occulta o asintomatica della malattia). Non sarebbe dunque necessaria l'alterazione strutturale per avere l'aritmia ma anche la sola mutazione genetica potrebbe in qualche modo influire e condizionare la stabilità elettrica del cuore. Più nello specifico, la presenza di una riduzione o una alterazione dell'espressione dei desmosomi a causa di una mutazione potrebbe indurre parallelamente una riduzione della corrente del sodio, e questo potrebbe essere di per sé un fattore aritmogeno. Questo meccanismo fisiopatologico è simile a ciò che avviene nella sindrome di Brugada, ove la corrente del sodio si riduce in maniera critica e può esitare in fibrillazione ventricolare indipendentemente dalla struttura cardiaca. Si è cercato

pertanto di verificare questa ipotesi studiando una serie di soggetti giovani portatori di alterazioni genetiche nell'ambito della loro famiglia, per vedere se effettivamente qualcuno di questi poteva morire improvvisamente in una fase di pre-espressione fenotipica della malattia. Si è visto che in realtà questo non sembra avvenire e, in alcuni casi, coloro che manifestavano eventi avevano avuto precedente diagnosi di malattia o comunque soddisfacevano i criteri strutturali per diagnosticare la patologia. Quest'ultimo meccanismo, come trigger aritmico, dunque, è ancora molto dibattuto.

2. Si ha poi una **fase manifesta**, caratterizzata da sintomatologia aritmica e anomalie morfofunzionali cardiache manifeste; in questa fase più avanzata predominano le aritmie ventricolari in relazione alla cicatrice fibroadiposa, come la TV da macrorientro. Assume quindi maggiore rilevanza questo ulteriore meccanismo di formazione delle aritmie.
3. Infine, le due forme tardive, dominate da un quadro di scompenso cardiaco si inquadrano in un'**insufficienza ventricolare destra**, con severa disfunzione sistolica del VD, ma alterazioni del VS solo iniziali o assenti.
4. Questa può evolvere in **insufficienza cardiaca biventricolare**, con severa disfunzione sistolica di entrambi i ventricoli che può simulare una DCM. Una minoranza di pazienti presenta varianti fenotipiche caratterizzate da coinvolgimento precoce e talora prevalente del VS. È una forma più rara, nella quale si ha la progressiva dilatazione dei ventricoli con insufficienza contrattile che richiede il trapianto o conduce ad exitus. In questi casi si osserva diffusa sostituzione fibroadiposa del VD, che risulta marcatamente assottigliato con dilatazione aneurismatica in sede sottotricuspidalica e/o infundibolare, e dilatazione e sostituzione fibrosa o fibroadiposa, peraltro quasi mai transmurale, del VS, generalmente evidente in sede posteriore e laterale.

1.1.5 Diagnosi

La diagnosi clinica della ACM è molto complessa a causa dell'assenza di un test gold-standard che abbia una sensibilità e specificità tale da poter essere risolutivo, della poca specificità delle anomalie elettrocardiografiche riscontrabili, delle numerose e differenti potenziali cause di aritmie ventricolari, della difficoltà nella valutazione dell'imaging cardiaco sia dal punto di vista delle alterazioni strutturali che funzionali. Inoltre, come si vedrà in seguito parlando di prognosi e stratificazione del rischio, le stesse alterazioni genetiche, sono in alcuni casi di difficile interpretazione e ciò comporta un importante rischio di errore diagnostico. A causa di queste difficoltà diagnostiche, un numero importante di criteri diagnostici sono stati proposti e validati negli ultimi 35 anni³¹.

1.1.5.1 The 1994 Original Task Force Criteria

La prima stesura di criteri diagnostici³² atti a facilitare e standardizzare la diagnosi della cardiomiopatia aritmogena con coinvolgimento del ventricolo destro (all'epoca, infatti, la patologia era considerata ad esclusivo interessamento del ventricolo destro) si deve ad una task force di esperti nel campo delle cardiomiopatie riuniti dalla European Society of Cardiology. Dal momento che, prese singolarmente, sia le manifestazioni cliniche che le indagini strumentali avevano una ridotta accuratezza diagnostica, la strategia fu quella di cercare di raggiungere la diagnosi combinando diversi aspetti clinici, anamnestici e strumentali come la storia familiare, alterazioni elettrocardiografiche, aritmie e alterazioni istopatologiche, strutturali e funzionali. I criteri furono raggruppati in sei categorie (Tab. 2), le quali, al loro interno, furono suddivise in criteri maggiori e criteri minori a seconda della specificità per la diagnosi di ARVC dei criteri stessi.

La diagnosi era soddisfatta e definita in presenza di:

- due criteri maggiori
- un criterio maggiore e due minori
- quattro criteri minori, anche in assenza di criterio maggiore.

I criteri del 1994 furono redatti al fine di avere una buona specificità per la diagnosi di ARVC, e in particolare per assicurare un'appropriatezza diagnosi differenziale con altre patologie, quali la cardiomiopatia dilatativa e la TV idiopatica ad origine dal tratto di efflusso del VD²⁸: mentre nei probandi con evidenti manifestazioni cliniche – il che comunque costituisce un fatto non frequente – i risultati dell'applicazione clinica dei criteri potevano dirsi soddisfacenti, restavano, tuttavia, irrisolte alcune criticità. Questi criteri erano, infatti, per lo più criteri qualitativi e non quantitativi: ciò, vero in particolar modo se si fa riferimento alla valutazione delle anomalie morfologiche e funzionali del VD, è stato il principale motivo per il quale si rivelarono poco adeguati nella pratica clinica con tutti i tipi di pazienti e tutte le fasi della malattia. Inoltre, i criteri avevano scarsa sensibilità per l'identificazione degli "early phenotypes" o "fenotipi minori", che è la sfida più importante e rilevante, in particolar modo nel contesto delle ARVC familiari.

1.1.5.2 The 2010 Revised Task Force Criteria

Nel 2010³³, la stessa task force si riunì nuovamente per aggiornare i criteri precedentemente redatti al fine di aumentarne la sensibilità diagnostica mantenendo la buona specificità già raggiunta in precedenza.

L'approccio con le sei categorie e la suddivisione tra criteri maggiori e minori venne mantenuto ma, poiché, come detto, nessun test è di per sé diagnostico, fu introdotta una nuova struttura per arrivare alla diagnosi.

La diagnosi, infatti, veniva soddisfatta se:

- *Diagnosi definita se*
 - Due criteri maggiori
 - Un criterio maggiore e due criteri minori
 - Quattro criteri minori da quattro categorie differenti
- *Diagnosi borderline se*
 - Un criterio maggiore e uno minore
 - Tre criteri minori da tre categorie differenti
- *Diagnosi possibile se*
 - Un criterio maggiore e nessun criterio minore
 - Due criteri minori da due categorie differenti

Confrontandoli con quelli precedenti (Tab. II), i criteri 2010 inserirono alcune novità tra cui parametri quantitativi per valutare tramite imaging le anomalie funzionali del ventricolo destro. Proposero inoltre l'associazione della dilatazione o della disfunzione sistolica del ventricolo destro con anomalie della cinetica regionali (classificate in acinesia, discinesia, ipocinesia o bulging). Per quanto riguarda invece l'aspetto istologico, con i criteri 2010 furono introdotte definizioni e parametri quantitativi nella caratterizzazione cellulare della sostituzione fibroadiposa tramite la EMB: in questo contesto non venne ancora considerata la risonanza magnetica cardiaca a causa della difficoltà interpretativa, della scarsa esperienza nell'utilizzo e, al tempo, della scarsa specificità. Infine, furono perfezionati i criteri elettrocardiografici, clinici e genetici. L'esperienza clinica con i criteri del 2010 appena analizzati ha, tuttavia, evidenziato anche in questo caso limiti diagnostici ed ha reso necessario un aggiornamento. Questo avvenne anche in considerazione del fatto che nell'ultimo decennio sono stati fatti importanti passi avanti nella comprensione dell'espressione fenotipica della malattia, cancellando l'errata convinzione che si trattasse di una patologia ad esclusivo

interessamento del ventricolo destro. Come già ampiamente descritto, infatti, è ormai consolidato il fatto che la patologia interessi anche il ventricolo sinistro.

	Original Task Force Criteria	Revised Task Force Criteria
I. Global or regional dysfunction and structural alterations*		
Major	<ul style="list-style-type: none"> Severe dilatation and reduction of RV ejection fraction with no (or only mild) LV impairment Localized RV aneurysms (akinetic or dyskinetic areas with diastolic bulging) Severe segmental dilatation of the RV 	<p>By 2D echo:</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) or fractional area change $\leq 33\%$ <p>By MRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: <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>By RV angiography:</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm
Minor	<ul style="list-style-type: none"> Mild global RV dilatation and/or ejection fraction reduction with normal LV Mild segmental dilatation of the RV Regional RV hypokinesia 	<p>By 2D echo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia or dyskinesia and 1 of the following (end diastole): <ul style="list-style-type: none"> PLAX RVOT ≥ 29 to < 32 mm (corrected for body size [PLAX/BSA] ≥ 16 to < 19 mm/m²) PSAX RVOT ≥ 32 to < 36 mm (corrected for body size [PSAX/BSA] ≥ 18 to < 21 mm/m²) or fractional area change $> 33\%$ to $\leq 40\%$ <p>By MRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction and 1 of the following: <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 $\leq 45\%$
II. Tissue characterization of wall		
Major	<ul style="list-style-type: none"> Fibrofatty replacement of myocardium on endomyocardial biopsy 	<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
Minor		<ul style="list-style-type: none"> Residual myocytes 60% to 75% by morphometric analysis (or 50% to 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
III. Repolarization abnormalities		
Major		<ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in right precordial leads (V₁, V₂, and V₃) or beyond in individuals > 14 years of age (in the absence of complete right bundle-branch block QRS ≥ 120 ms)
Minor	<ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in right precordial leads (V₂ and V₃) (people age > 12 years, in absence of right bundle-branch block) 	<ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in leads V₁ and V₂ in individuals > 14 years of age (in the absence of complete right bundle-branch block) or in V₄, V₅, or V₆ Inverted T waves in leads V₁, V₂, V₃, and V₄ in individuals > 14 years of age in the presence of complete right bundle-branch block

Tabella II. Confronto tra i TF Criteria 1994 e i Revised TF Criteria 2010 per la diagnosi di cardiomiopatia aritmogena del VD³³

	Original Task Force Criteria	Revised Task Force Criteria
IV. Depolarization/conduction abnormalities		
Major	<ul style="list-style-type: none"> Epsilon waves or localized prolongation (>110 ms) of the QRS complex in right precordial leads (V₁ to V₃) 	<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)
Minor	<ul style="list-style-type: none"> Late potentials (SAECG) 	<ul style="list-style-type: none"> Late potentials by SAECG in ≥1 of 3 parameters in the absence of a QRS duration of ≥110 ms on the standard ECG 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
V. Arrhythmias		
Major		<ul style="list-style-type: none"> Nonsustained or sustained ventricular tachycardia of left bundle-branch morphology with superior axis (negative or indeterminate QRS in leads II, III, and aVF and positive in lead aVL)
Minor	<ul style="list-style-type: none"> Left bundle-branch block–type ventricular tachycardia (sustained and nonsustained) (ECG, Holter, exercise) Frequent ventricular extrasystoles (>1000 per 24 hours) (Holter) 	<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 hours (Holter)
VI. Family history		
Major	<ul style="list-style-type: none"> Familial disease confirmed at necropsy or surgery 	<ul style="list-style-type: none"> ARVC/D confirmed in a first-degree relative who meets current Task Force criteria ARVC/D confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative Identification of a pathogenic mutation† categorized as associated or probably associated with ARVC/D in the patient under evaluation
Minor	<ul style="list-style-type: none"> Family history of premature sudden death (<35 years of age) due to suspected ARVC/D Familial history (clinical diagnosis based on present criteria) 	<ul style="list-style-type: none"> History of ARVC/D in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets current Task Force criteria Premature sudden death (<35 years of age) due to suspected ARVC/D in a first-degree relative ARVC/D confirmed pathologically or by current Task Force Criteria in second-degree relative

PLAX indicates parasternal long-axis view; RVOT, RV outflow tract; BSA, body surface area; PSAX, parasternal short-axis view; aVF, augmented voltage unipolar left foot lead; and aVL, augmented voltage unipolar left arm lead.

Diagnostic terminology for original criteria: This diagnosis is fulfilled by the presence of 2 major, or 1 major plus 2 minor criteria or 4 minor criteria from different groups. Diagnostic terminology for revised criteria: definite diagnosis: 2 major or 1 major and 2 minor criteria or 4 minor from different categories; borderline: 1 major and 1 minor or 3 minor criteria from different categories; possible: 1 major or 2 minor criteria from different categories.

*Hypokinesia is not included in this or subsequent definitions of RV regional wall motion abnormalities for the proposed modified criteria.

†A pathogenic mutation is a DNA alteration associated with ARVC/D that alters or is expected to alter the encoded protein, is unobserved or rare in a large non-ARVC/D control population, and either alters or is predicted to alter the structure or function of the protein or has demonstrated linkage to the disease phenotype in a conclusive pedigree.

Tabella II. continuazione

1.1.5.3 Ruolo della Cardio-RM nella diagnosi della cardiomiopatia aritmogena

Il ruolo della CMR nello studio della ACM ha acquisito una rilevanza sempre più importante dalla revisione dei criteri Task Force nel 2010 che ha introdotto precisi cut-off volumetrici e di FE per la diagnosi; tale implementazione è figlia di caratteristiche proprie della metodica quali un'eccellente risoluzione di contrasto per i tessuti molli, la non invasività della procedura, l'assenza di radiazioni ionizzanti e la capacità di ottenere scansioni dirette multiplanari statiche e dinamiche.

L'utilizzo della risonanza magnetica cardiaca, tuttavia, con la stesura dei criteri diagnostici del 2010, era limitato alla caratterizzazione delle alterazioni morfo-funzionali a carico dei ventricoli, ossia nella valutazione di eventuali deficit di cinetica e contrattilità e nella valutazione delle anomalie volumetriche delle camere cardiache. Questi criteri, infatti, comprendevano la EMB come unica opzione per la caratterizzazione tissutale e per la diagnosi differenziale con, ad esempio, sarcoidosi e miocarditi: successivamente, ha iniziato ad essere studiato, e di conseguenza affinato, l'utilizzo della CMR per l'identificazione e la caratterizzazione delle aree di fibrosi e dunque il suo utilizzo anche per quanto riguarda i criteri diagnostici "strutturali". Queste vengono evidenziate tramite l'utilizzo del mezzo di contrasto, il gadolinio: si tratta di un mezzo di contrasto extracellulare che va a depositarsi elettivamente laddove le cellule muscolari cardiache sono sostituite da tessuto fibrotico dando luogo a quello che viene chiamato "late gadolinium enhancement" (LGE). Le aree fibrotiche della ACM sono strie a localizzazione inizialmente subepicardica e solo successivamente transmurale (comportamento definito "pattern non ischemico" in quanto la localizzazione è opposta rispetto a quella tipica dell'infarto che è subendocardica). La non invasività della metodica rappresenta, ovviamente, un grande vantaggio e costituisce in questo senso una svolta per l'indagine tissutale della patologia, rendendo questo studio, fondamentale per la diagnosi, più semplice e accessibile.

Negli anni, quindi, sono stati condotti numerosi studi per validare questa tecnica nei confronti sia della biopsia sia dell'EVM.

In particolare in uno studio del 2012³⁴, Marra et al. aveva dimostrato come già dieci anni fa la risonanza avesse, sebbene non fosse sufficientemente sensibile e specifica per l'identificazione delle aree fibroadipose sul ventricolo destro, una buona accuratezza e rilevanza diagnostica per quanto riguarda il coinvolgimento sinistro e fosse comunque una tecnica da tenere in considerazione e affiancare in modo complementare all'EVM (Fig. 4).

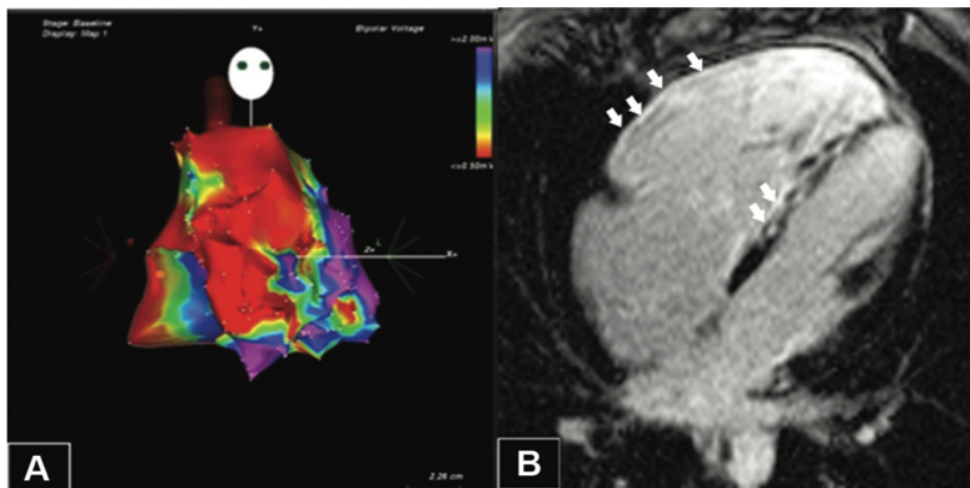


Figura 4. Esempio di concordanza tra il mappaggio elettro-anatomico e a risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto. A) vista anteroposteriore del ventricolo destro dove si nota una EAS che coinvolge quasi tutta la parete libera del VD. B) Immagine di risonanza in quattro camere che mostra il coinvolgimento del VD (e del setto) sulla base del LGE³⁴

Aquaro et al. nel 2016³⁵ dimostrarono una sempre migliore accuratezza diagnostica anche per il VD e suggerirono l'introduzione della RM in una revisione dei criteri diagnostici che ormai si faceva sempre più necessaria.

Per concludere, quindi, la caratterizzazione tissutale del miocardio può svolgere un ruolo fondamentale nella diagnosi "definite" di ACM. La risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto ha un'alta concordanza con la EMB per l'identificazione della fibrosi e permette la diagnosi sulla base della distribuzione

ventricolare del LGE. L'estensione del LGE ha dimostrato una forte correlazione con il rischio aritmico, può essere presente anche in assenza di alterazioni cinetiche nelle regioni corrispondenti ed inoltre, grazie alla tipica distribuzione negli strati esterni di parete, si può presentare in notevole estensione, senza determinare dilatazione e disfunzione ventricolare. Il pattern di LGE usualmente identificato, tuttavia, si può identificare anche in altre patologie che potenzialmente possono agire da fenocopie della ACM quali la miocardite e la sarcoidosi e di conseguenza è sempre bene eseguire una corretta diagnosi differenziale. La EMB, infatti, resta superiore nella diagnosi delle fenocopie infiammatorie della malattia, in particolare in pazienti senza storia familiare.

1.1.5.4 2020 International Criteria (Padua Criteria)

Come avvenuto per i criteri del 1994 e del 2010, i Padua Criteria³⁶ per la diagnosi della cardiomiopatia aritmogena sono basati su un approccio multiparametrico che comprende alterazioni strutturali e funzionali del ventricolo, alterazioni morfologiche, alterazioni elettrocardiografiche nella depolarizzazione e nella ripolarizzazione, sintomatologia clinica aritmica e storia familiare.

Le novità dei Padua Criteria sono:

- L'introduzione e il riconoscimento dell'importanza della CMR nella caratterizzazione tissutale per quanto riguarda la sostituzione fibroadiposa tipica della malattia;
- L'introduzione dei criteri specifici per la valutazione dell'interessamento del VS (Fig. 5 e Tab. III). L'accuratezza di questi criteri per l'interessamento sinistro varia a seconda che si tratti di un fenotipo biventricolare o a dominanza sinistra. Parlando della cardiomiopatia aritmogena biventricolare, la loro specificità è assicurata dal fatto che, contemporaneamente, sono soddisfatti anche i criteri per il VD: si può quindi dire che, in quei pazienti che soddisfino i criteri per la diagnosi di

ARVC, la forma biventricolare di aritmogena può essere ragionevolmente diagnosticata sulla base di evidenze di interessamento sinistro, in particolare anomalie morfo-funzionali e strutturali del VS (le uniche categorie che contengono criteri maggiori). D'altra parte, invece, nei pazienti senza anomalie a carico del ventricolo destro, la diagnosi di ALVC non può essere posta esclusivamente sulla base dei criteri e dell'interessamento ventricolare sinistro, bensì richiede, in aggiunta, la dimostrazione delle mutazioni genetiche associate alla malattia. Infatti, le alterazioni morfofunzionali e strutturali del ventricolo sinistro non hanno una sufficiente specificità per la malattia a causa dei possibili numerosi overlap fenotipici con altre cardiomiopatie come la DCM, le miocarditi o la sarcoidosi cardiaca.

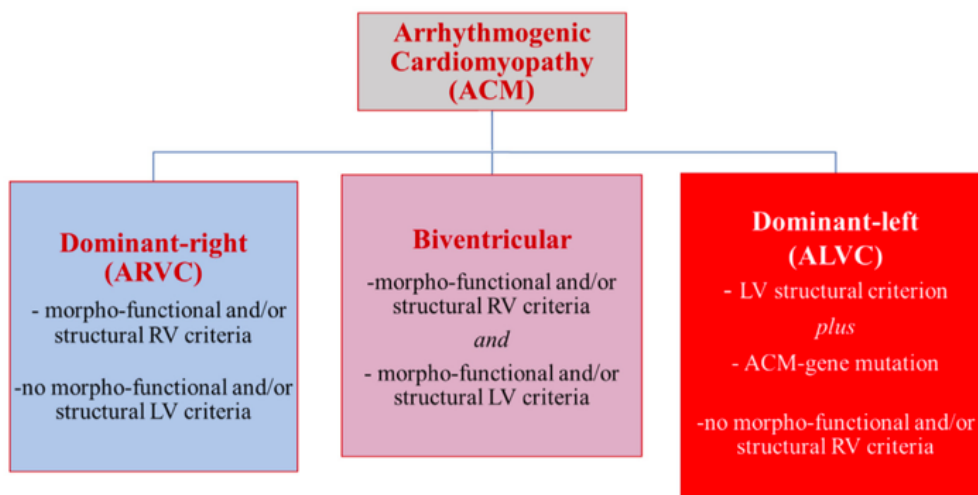


Figura 5. Algoritmo diagnostico della cardiomiopatia aritmogena in relazione al fenotipo dominante secondo i Criteri diagnostici 2020³⁶

Secondo i nuovi criteri, poi, la diagnosi viene soddisfatta se:

- *Diagnosi definita se*
 - Due criteri maggiori
 - Un criterio maggiore e due criteri minori
 - Quattro criteri minori da categorie differenti
- *Diagnosi borderline se*
 - Un criterio maggiore e uno minore
 - Tre criteri minori da categorie differenti
- *Diagnosi possibile se*
 - Un criterio maggiore e nessun criterio minore
 - Due criteri minori da categorie differenti

Come detto al paragrafo precedente e in Fig. 5, infine, viene data maggior rilevanza diagnostica ai criteri morfofunzionali (VD) e strutturali (VD e VS), in quanto almeno uno dei criteri che vengono soddisfatti nell'ambito della diagnosi, qualunque sia il fenotipo, deve appartenere ad una di queste due categorie.

Si vedano ora nel dettaglio i Padua Criteria, riassunti schematicamente nella Tabella III.

Per quanto riguarda le forme classiche, a carico del ventricolo destro, la suddivisione dei criteri in maggiori e minori, proposta dalla ITF nel 1994 e nel 2010, sulla base della specificità degli stessi è stata mantenuta. Il processo fisiopatologico di progressiva cicatrizzazione fibroadiposa causa una graduale dilatazione e disfunzione sistolica del VD, inizialmente a carattere regionale e successivamente ad estensione globale. La regionalità delle alterazioni della cinetica parietale del VD (sotto forma di "bulging", acinesia o discinesia) è altamente specifica per la diagnosi di ARVC e consente la diagnosi differenziale con altre patologie del VD come ad esempio cardiopatie congenite ed ipertensione polmonare primitiva, in cui la dilatazione/disfunzione sistolica interessano fin da

subito uniformemente e globalmente la camera ventricolare^{28,19}. Nel dettaglio, i criteri diagnostici basati sulle alterazioni morfo-funzionali, evidenziabili mediante tecniche di imaging quali l'ecocardiografia e la RM, si dividono in maggiori, i quali prevedono pertanto la concomitanza di segni di dilatazione e disfunzione sistolica di pompa globale del VD e di alterazioni della cinetica regionale parietale del VD, e minori, i quali invece prevedono alterazioni regionali della cinetica senza disfunzioni sistoliche. Come detto precedentemente, per quanto riguarda, invece, la caratterizzazione tissutale con l'introduzione di questi nuovi criteri assume un valore importante la CMR: i criteri (maggiori) sono soddisfatti se vi è la presenza di LGE (stria pattern) a livello di almeno una regione del ventricolo destro. Resta comunque la possibilità, sebbene sia una metodica invasiva, di dimostrare la sostituzione fibrosa, con o senza tessuto adiposo, mediante EMB. Le alterazioni elettriche ventricolari indotte dal processo di sostituzione cicatriziale fibroadiposa del miocardio stanno alla base delle tipiche anomalie ECG della cardiomiopatia aritmogena: tra le anomalie di depolarizzazione ventricolare si possono riscontrare la presenza dell'onda epsilon nelle derivazioni precordiali destre e il ritardo di conduzione intraventricolare con allargamento dell'onda S (TAD > 55 ms), entrambe declassate a criteri minori nei Padua Criteria rispetto agli ITF 2010; tra le anomalie della ripolarizzazione, invece, l'inversione dell'onda T costituisce criterio maggiore se presente in V1-V3 in assenza di blocco di branca destro completo e criterio minore se presente in V1-V2 senza blocco di branca o in V1-V4 con blocco di branca. Le aritmie ventricolari, infine, costituiscono criterio se presenti in numero maggiore di 500 per 24h: l'alterazione della conduzione elettrica intramiocardica a causa della disomogeneità tissutale (per la sostituzione fibroadiposa) con frammentazione del fronte d'onda di attivazione ventricolare predispone all'insorgenza di aritmie ventricolari da macrorientro con morfologia del QRS tipo BBS (indicativa dell'origine dal ventricolo destro). Le aritmie ad origine del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT, cioè BEV con morfologia tipo blocco di branca sinistra e asse inferiore) sono meno specifiche per ARVC (e

ne costituiscono quindi criterio minore) di quelle provenienti da altre regioni del VD (che sono, invece, criterio maggiore) perché nella maggior parte dei casi corrispondono alla forma idiopatica di TV destra, non familiare e non associata a patologia cardiaca strutturale, denominata tachicardia idiopatica del tratto di efflusso del ventricolo destro. La diagnosi differenziale richiede comunque un accurato work-up clinico-strumentale rivolto ad escludere altri segni clinici di cardiomiopatia aritmogena.

Per quanto riguarda, invece, i criteri per l'interessamento del VS (Fig. 6) i Padua criteria propongono la suddivisione in criteri maggiori e criteri minori, ma questa è basata su un concetto diverso rispetto a quanto avveniva e avviene per i criteri delle forme a dominanza destra: infatti, in questo caso, i criteri maggiori sono condizioni specifiche e necessarie, mentre i criteri minori sono condizioni non richieste, ma che contribuiscono ad affinare la caratterizzazione del fenotipo del ventricolo sinistro.

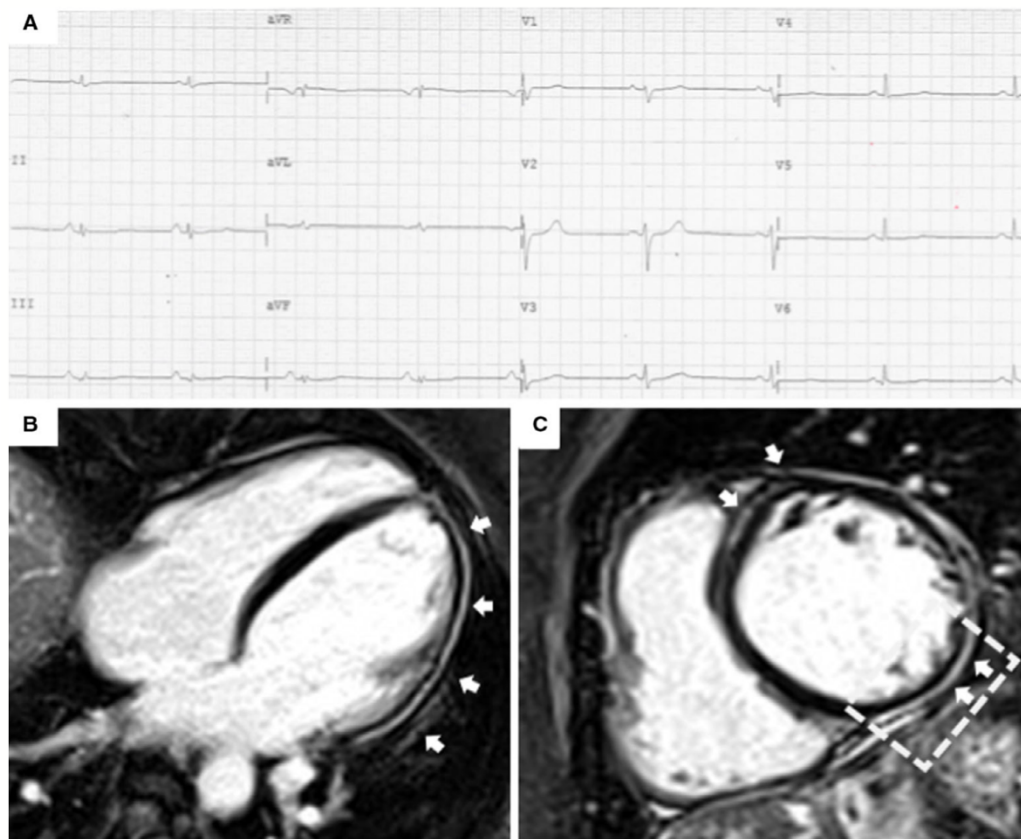


Figura 6. Reperti ECG e CMR di interessamento del ventricolo sinistro in un paziente affetto da cardiomiopatia aritmogena. A) L'ECG mostra bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche e appiattimento dell'onda T nelle derivazioni inferolaterali. Le immagini di RM con contrasto in long-axis (B) e in short-axis (C) mostrano un ventricolo di dimensioni conservate ma con una evidente stria subepicardica di LGE a livello del setto e soprattutto della parete libera, che interessa come indicato dalle frecce bianche il segmento basale, il segmento medio e quello apicale³¹

In queste forme a dominanza sinistra, a differenza delle forme classiche, il potere diagnostico dell'ecocardiografia è limitato²⁸ perché le alterazioni della contrattilità parietale del VS, sia segmentaria che globale, si riscontrano in una minoranza dei pazienti. Inoltre la disfunzione sistolica, spesso, avviene senza alterare le caratteristiche volumetriche del ventricolo in senso dilatativo. Di conseguenza, le alterazioni della cinetica, la dilatazione e la disfunzione ventricolare intesa come riduzione della FE, vengono considerate nei Padua Criteria come criteri minori per la diagnosi dell'interessamento sinistro.

Questa caratteristica appena evidenziata si deve anche al fatto che il processo di sostituzione fibroadiposa del miocardio coinvolge inizialmente solo gli strati epicardici della parete ventricolare sinistra: questi contribuiscono limitatamente allo sviluppo della forza contrattile e non si traducono in evidenti alterazioni della cinetica regionale. La risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto in questo contesto ha assunto nel corso degli anni una rilevanza diagnostica fondamentale: aumenta la sensibilità diagnostica perché permette l'identificazione della cicatrice non transmurale del VS sotto forma di aree di impregnazione tardiva di mezzo di contrasto ("late gadolinium enhancement") a livello epicardico o, meno frequentemente, intramurale. In questo contesto, la dimostrazione mediante risonanza magnetica cardiaca di LGE (stria pattern) in almeno un segmento del Bull's Eye (Fig. 7) costituisce criterio maggiore.

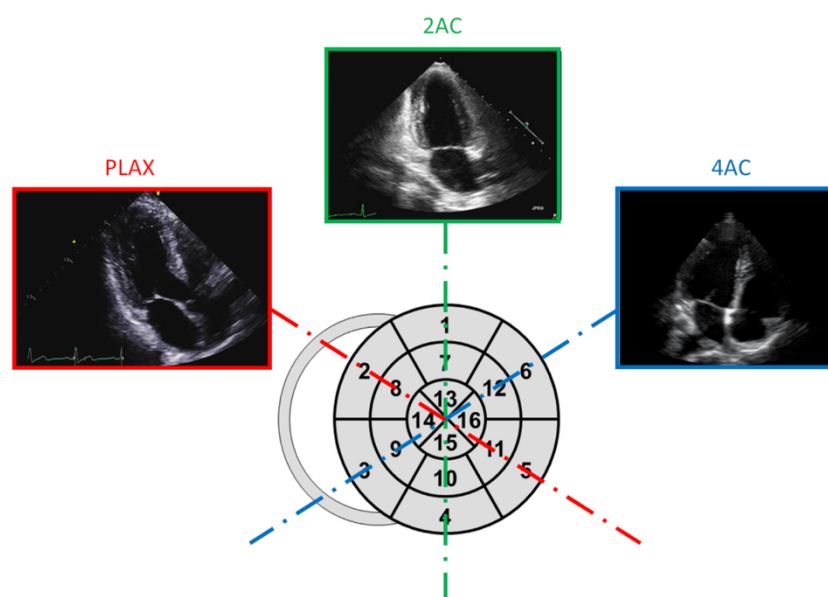


Figura 7. Rappresentazione schematica tramite Bull's Eye dei segmenti del VS nelle diverse proiezioni ottenibili mediante risonanza magnetica cardiaca. [Tratto da politesi.polimi.it]

Per quanto riguarda poi le alterazioni elettrocardiografiche, il fenotipo è speculare rispetto alle forme classiche e si caratterizza, in fase di ripolarizzazione, per inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali sinistre (V4-V6) e, in fase di depolarizzazione, per la presenza di bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche, in assenza di enfisema polmonare, obesità o versamento pericardico. Il motivo per il quale si generano i bassi voltaggi è da ricercarsi nella riduzione della massa miocardica dovuta alla progressione della patologia; il motivo per cui questo segno si rinviene maggiormente nelle derivazioni periferiche, invece, deve essere ancora chiarito. In entrambi i casi, comunque, le alterazioni elettrocardiografiche costituiscono criteri minori.

Anche per quanto riguarda, poi, i criteri diagnostici che indagano il fenotipo aritmico, si può notare una specularità rispetto ai criteri per l'interessamento del ventricolo destro: costituisce, infatti, criterio minore il riscontro di almeno 500 BEV per 24 h, NSVT o SVT con morfologia del QRS tipo blocco di branca destra, a indicare la loro origine dal ventricolo sinistro.

Infine, comuni ai due fenotipi, sono i criteri dell'ultima categoria, ossia quelli che fanno riferimento alla familiarità e alla genetica. In questo senso tra i criteri maggiori vi è la presenza di un caso di ACM tra i parenti di primo grado diagnosticato tramite i presenti criteri diagnostici o dimostrato istologicamente mediante autopsia e la determinazione, direttamente nel paziente, della mutazione di uno dei geni associati allo sviluppo della patologia; tra i criteri minori, invece, sono annoverati la morte improvvisa cardiaca in un parente di primo grado al di sotto dei 35 anni, la storia di ACM in un parente di primo grado di cui però non è possibile stabilire la diagnosi mediante i presenti criteri e la storia di ACM confermata mediante autopsia o criteri diagnostici in un parente di secondo grado.

Category	Right ventricle (upgraded 2010 ITF diagnostic criteria)	Left ventricle (new diagnostic criteria)
I. Morpho-functional ventricular abnormalities	<p>By echocardiography, CMR or angiography: <i>Major</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia, dyskinesia, or bulging <i>plus</i> one of the following: <ul style="list-style-type: none"> global RV dilatation (increase of RV EDV according to the imaging test specific nomograms) global RV systolic dysfunction (reduction of RV EF according to the imaging test specific nomograms) <p><i>Minor</i></p>	<p>By echocardiography, CMR or angiography:<i>Minor</i></p> <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) Regional LV hypokinesia or akinesia of LV free wall, septum, or both
II. Structural myocardial abnormalities	<p>Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm of RV free wall By CE-CMR:<i>Major</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>By EMB (limited indications):<i>Major</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrous replacement of the myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty tissue 	<p>By CE-CMR:<i>Major</i></p> <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	<p><i>Major</i></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><i>Minor</i></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. 	<p><i>Minor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in left precordial leads (V₄-V₆) (in the absence of complete LBBB)
IV. Depolarization abnormalities	<p><i>Minor</i></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) 	<p><i>Minor</i></p> <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	<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") 	<p><i>Minor</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia with a RBBB morphology (excluding the "fascicular 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 pathogenetic 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 years of age) due to suspected ACM in a first-degree relative ACM confirmed pathologically or by diagnostic criteria in a second-degree relative 	

Tabella III. Criteri diagnostici 2020 sia per il VD che per il VS³⁶

1.1.5.5 Criticità dell'attuale classificazione diagnostica

Gli attuali criteri diagnostici, pur essendo un netto passo in avanti rispetto alle formulazioni della Task Force nel 1994 e nel 2010, mostrano ancora dei limiti. Questo è ancora una volta testimonianza del fatto che la diagnosi della ACM sia alquanto complessa, in particolare nelle sue fasi più precoci, ove spesso le manifestazioni cliniche, anche severe, anticipano quelli che sono i criteri diagnostici visti precedentemente. Anche questi ultimi criteri, anche perché molto dipendenti dall'utilizzo della CMR, risultano, nella pratica clinica, poco sensibili per quelle forme di malattia che ancora non presentano dilatazione e disfunzione ventricolare. Inoltre, i nuovi criteri introducono la possibilità di diagnosticare le forme ad interessamento, predominante o no, del ventricolo sinistro. L'accuratezza per queste forme, insieme all'accuratezza diagnostica del gadolinio – la valutazione del LGE, infatti, può risentire ancora dell'abilità dell'operatore – fanno sì che questo nuovo approccio diagnostico debba essere validato tramite studi futuri in coorti di pazienti più numerose.

1.1.6 Prognosi e stratificazione del rischio

A questo punto della trattazione risulta ormai chiaro che, tra le possibili conseguenze della ACM, quelle che più determinano la prognosi del paziente sono:

- l'instabilità elettrica, che è senza dubbio quella più pericolosa dal punto di vista prognostico, può portare alla morte improvvisa in qualsiasi momento;
- il grado di disfunzione ventricolare (per la perdita muscolare si ha un indebolimento della funzione contrattile) che con il tempo può sfociare in uno scompenso cardiaco e di solito si verifica più tardivamente;

La prevenzione, attuabile tramite un adeguato studio del paziente che consiste nella stratificazione del rischio, risulta, quindi, essere fondamentale: nei pazienti, infatti, in cui sono state intraprese le misure terapeutiche adeguate con l'obiettivo di ritardare la progressione di malattia e prevenire la morte improvvisa aritmica, la prognosi è generalmente buona, con una mortalità inferiore all'1% su base annua. Solo in una minoranza dei casi la disfunzione ventricolare raggiunge una gravità tale da richiedere un trapianto cardiaco. La stratificazione del rischio consiste, quindi, nel capire quali sono, tra i pazienti affetti dalla malattia, quelli più a rischio e quali possono trarre maggior beneficio da un determinato trattamento.

La stratificazione del rischio si può eseguire in tre fasi distinte della patologia: preclinica, presintomatica e clinica.

Nella fase preclinica, la stratificazione del rischio può avvenire attraverso la ricerca genetica molecolare delle mutazioni che predispongono alla malattia. In realtà l'impatto prognostico della genetica (cioè identificare la mutazione che in qualche modo può predire la prognosi del paziente) nelle ACM non è del tutto soddisfacente. Diverso è invece, ad esempio, il discorso per la sindrome del QT lungo (LQTS). In generale purtroppo per le ancora scarse conoscenze, la genetica è poco utile in questa patologia. In particolare è stato dimostrato che non è il gene

mutato a condizionare la prognosi e neanche il tipo di mutazione (missenso, non senso), quanto piuttosto il numero di mutazioni, perché possono esserci mutazioni multiple (digenic o compound): chi ha due o più mutazioni ha un rischio aritmico di quasi 4 volte superiore rispetto a chi ne ha solo una²⁴.

La differenza, poi, tra la fase preclinica e la fase presintomatica è che, mentre nella prima la malattia non si è ancora sviluppata dal punto di vista istologico e patologico, nella seconda invece la malattia c'è ma è clinicamente silente. Il primo segno della malattia, spesso, è la morte improvvisa quindi risulta molto importante riconoscerla in fase presintomatica: questo si può fare attraverso uno screening elettrocardiografico, il quale, però, in Italia si fa solo ai soggetti che praticano attività sportiva, dal momento che ACM è la causa principale di morte improvvisa negli atleti. Questo screening risulta efficace, poiché alterazioni dell'ECG sono presenti nella maggior parte dei pazienti, anche se non in tutti, con ACM. Grazie a questo screening, infatti, con il quale si riescono ad identificare in fase presintomatica i soggetti malati e trattarli in tempo, in Italia, si sono ridotti gli eventi di morte improvvisa.

Il terzo livello di stratificazione del rischio è quello clinico. Si parla quindi del paziente che ha tutti i segni e sintomi della malattia. Molto spesso le cardiomiopatie sono caratterizzate da un "late onset phenotype". Il fenotipo, infatti, non è presente alla nascita: il soggetto nasce quindi con una mutazione ma l'espressione della malattia, ammesso che la esprima (ci sono infatti anche gli healthy-gene-carriers, ovvero i portatori asintomatici della mutazione), avviene dopo un periodo di latenza molto lungo che equivale all'adolescenza. Nonostante il fenotipo si sviluppi dopo la pubertà, quando il cuore cresce, nel periodo che va dai 15 anni in su, è bene sottolineare che durante l'età pediatrica e l'adolescenza questi soggetti possono comunque avere manifestazioni cliniche ed espressioni fenotipiche di malattia (vedi 1.1.4 Clinica).

Durante la fase clinica, dunque, si possono identificare numerosi possibili predittori clinici di rischio aritmico (Tab. IV)²⁸. I pazienti sintomatici con precedenti di arresto cardiaco da FV o STV costituiscono il gruppo a più alto rischio di recidive aritmiche e morte improvvisa; la sincope inspiegata è risultata un fattore di rischio significativo solo in alcuni studi.

Fattori di rischio principali

- TV non sostenuta
- Sincope di verosimile natura aritmica^a
- Disfunzione del VD o del VS almeno moderata

Altri fattori di rischio clinicamente rilevanti

- Status di probando
- Coinvolgimento del VS
- Battiti ectopici ventricolari frequenti ($\geq 1000/24h$)
- Inducibilità alla stimolazione ventricolare programmata
- Esercizio fisico ed attività sportiva
- Estensione delle onde T negative nelle derivazioni precordiali
- Presenza di mutazioni multiple

Fattori di rischio dibattuti

- Familiarità per morte improvvisa prematura (≤ 35 anni)
- Sesso maschile
- Giovane età alla diagnosi
- Dispersione del QRS/allargamento dell'onda S/attivazione terminale prolungata nelle derivazioni precordiali destre
- Estensione della cicatrice elettroanatomica alla mappa di voltaggio elettroanatomica
- Segnali frazionati/potenziali tardivi alla mappa di voltaggio elettroanatomica
- Estensione del "late enhancement" alla risonanza magnetica

Tabella IV. Fattori di rischio per lo sviluppo di aritmie maligne e di morte cardiaca improvvisa nei pazienti affetti da cardiomiopatia aritmogena²⁸

Nel paziente asintomatico sono stati identificati numerosi marker clinici di rischio aritmico il cui valore predittivo è documentato da un numero limitato di studi osservazionali, talora con risultati contrastanti. La TV non sostenuta e la disfunzione ventricolare moderato-severa costituiscono i principali indicatori di rischio aritmico tra i pazienti asintomatici. Altri fattori prognosticamente rilevanti comprendono, l'estensione delle alterazioni della ripolarizzazione all'ECG, il

numero e la complessità dei battiti ventricolari prematuri all'Holter e l'inducibilità di TV/FV alla stimolazione ventricolare programmata²⁸.

Riassumendo quanto detto al paragrafo precedente, si possono dunque identificare tre categorie di rischio di riferimento per il management terapeutico della ACM. Questi sono:

- 1) **Ad alto rischio di eventi aritmici**; soggetti che hanno già avuto un arresto cardiaco o una tachicardia ventricolare e hanno una probabilità superiore al 10% per anno di eventi aritmici. Questi vanno necessariamente impiantati con il defibrillatore (prevenzione secondaria, in quanto hanno già avuto episodi aritmici gravi).
- 2) **A rischio intermedio**; fattori di rischio come la sincope, la tachicardia ventricolare non sostenuta, disfunzione ventricolare etc.
- 3) **A rischio basso**; senza eventi o fattori di rischio: possiedono la diagnosi di malattia però non hanno fattori di rischio, e hanno una probabilità inferiore all'1% annuo di eventi aritmici.

1.1.7 Trattamento

Gli obiettivi principali della terapia della ACM sono di due diversi ordini (Fig. 8):

- La terapia dello scompenso, al fine di ridurre la mortalità, prevenirne la progressione, limitare la sintomatologia da scompenso e migliorare la capacità funzionale del paziente (classe NYHA)
- La prevenzione della morte improvvisa, al fine, anche in questo caso, di ridurre la mortalità e ridurre la sintomatologia, tra cui in particolare gli episodi di TV ed, eventualmente, gli interventi dell'ICD.

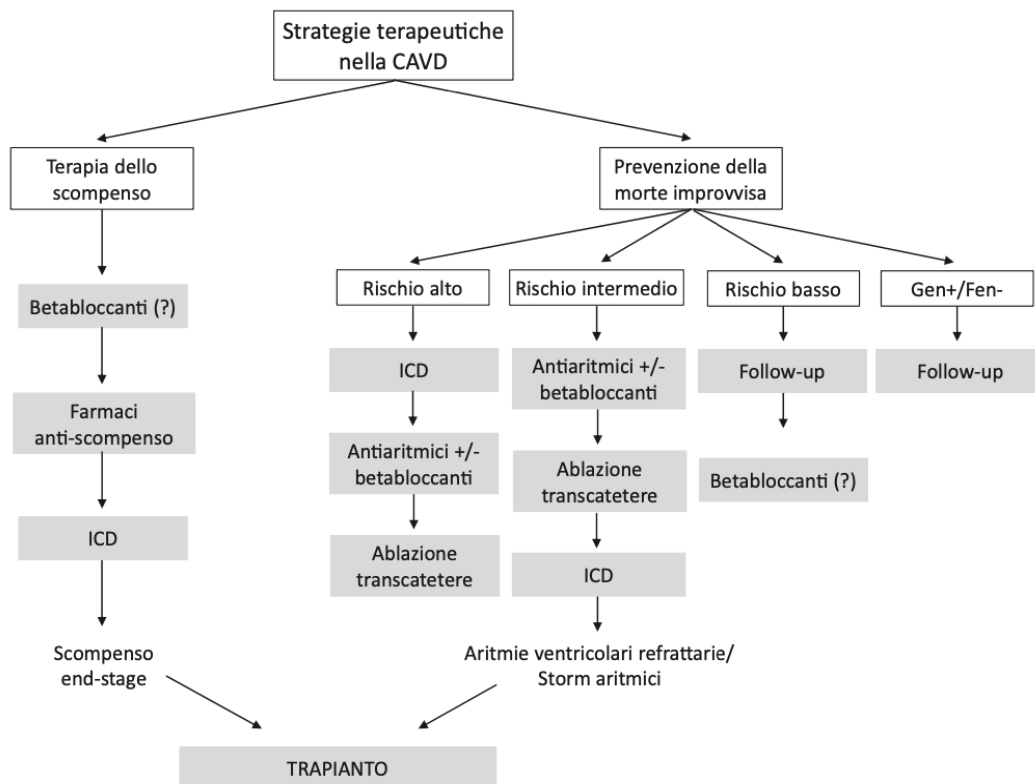


Figura 8. Algoritmo per il management terapeutico dei pazienti con cardiomiopatia aritmogena²⁸

1.1.7.1 Misure generali e modifiche allo stile di vita

L'esercizio fisico intenso promuove lo sviluppo e la progressione della malattia e favorisce l'insorgenza di aritmie; in particolare i soggetti con patologia che praticano attività sportiva agonistica hanno un rischio di morte improvvisa 5 volte superiore alla loro controparte sedentaria²⁸. Pertanto l'attività fisica sportiva agonistica va sconsigliata non solo ai pazienti con diagnosi "definitiva" di ACM, ma anche ai portatori di mutazione desmosomiale con o senza segni lievi di malattia. Ecco che quindi, come visto precedentemente, la diagnosi precoce può risultare salvavita. Non vi è invece controindicazione assoluta alla pratica di attività fisica con basso impegno cardiovascolare, specialmente se il paziente è in trattamento con farmaci beta-bloccanti.

1.1.7.2 Trattamento farmacologico

Le opzioni terapeutiche farmacologiche nei pazienti con ACM ed aritmie sintomatiche – le quali insorgono tipicamente durante o subito dopo uno sforzo fisico – comprendono l'uso di beta-bloccanti, farmaci anti-aritmici e ablazione transcatetere. Il razionale dell'utilizzo dei beta-bloccanti è duplice: da un lato riducendo lo stress di parete rallentano la progressione di malattia, dall'altra riducono il tono simpatico e di conseguenza ostacolano l'insorgenza di aritmie. Per tale motivo l'utilizzo dei beta-bloccanti³⁷ è raccomandato in tutti i pazienti con diagnosi di cardiomiopatia aritmogena. Attualmente, invece, non vi è indicazione all'utilizzo dei farmaci beta-bloccanti in prevenzione primaria nei portatori sani e asintomatici di mutazioni desmosomiali. Farmaci antiaritmici come sotalolo e amiodarone (da solo o in combinazione con beta-bloccanti) sono impiegati per il trattamento sintomatico delle aritmie ventricolari, ma non garantiscono protezione dalla morte improvvisa e non possono sostituire l'impianto di un defibrillatore in pazienti ad alto rischio: non vi sono infatti solide evidenze in letteratura a supporto dell'utilizzo di questi farmaci nel trattamento delle aritmie

nei pazienti affetti da ACM e, dunque, la scelta di un farmaco piuttosto che di un altro in questo caso si basa su un approccio di tipo empirico. I pazienti con cardiomiopatia aritmogena e disfunzione sistolica ventricolare, specialmente in presenza di sintomi, necessitano, invece, di una terapia anti-scompenso. La terapia anti-scompenso in questi pazienti è tradizionale e non si differenzia da quella di pazienti con scompenso secondario ad altre cause; questa prevede dunque l'assunzione di farmaci ace-inibitori/sartani, beta-bloccanti, antialdosteronici e diuretici.

1.1.7.3 Trattamento non farmacologico

L'ablazione transcateretere, rappresenta una valida alternativa terapeutica per pazienti con tachicardie ventricolari recidivanti – le quali hanno generalmente un meccanismo di macro-rientro in relazione alla cicatrice fibroadiposa miocardica – nonostante la terapia farmacologica (o che non desiderano farmaci). I risultati della ablazione transcateretere “in acuto” sono in genere soddisfacenti, ma purtroppo l'incidenza di recidive aritmiche nel follow-up è significativa a causa della natura progressiva della malattia. Inoltre, analogamente a quanto già detto per i farmaci antiaritmici, l'ablazione transcateretere della tachicardia ventricolare non protegge il paziente dalla morte improvvisa e non può essere considerata come alternativa all'impianto di ICD.

Infatti, poiché la storia naturale della malattia è contraddistinta dalla instabilità elettrica ventricolare e dal rischio di morte improvvisa, il principale provvedimento terapeutico è l'impianto di defibrillatore²⁴ nei soggetti ad alto rischio (Fig. 9). In questa categoria sono compresi i soggetti con storia di arresto cardiaco o tachicardia ventricolare sostenuta, specialmente se emodinamicamente instabile (impianto in prevenzione secondaria, la cui efficacia in termini di miglioramento della prognosi a lungo termine è documentata in maniera definitiva) o pazienti con fattori di rischio come la documentazione di NSTV, la storia di sincope di possibile

eziologia aritmica o la presenza di disfunzione ventricolare severa-moderata (impianto in prevenzione primaria). Le indicazioni all'impianto in prevenzione primaria sono però tutt'ora al centro di acceso dibattito; negli Stati Uniti, infatti, adottano una strategia più aggressiva e un utilizzo del dispositivo molto più estensivo, partendo dal presupposto che la morte improvvisa può essere un evento che avviene in maniera imprevedibile a prescindere dai fattori di rischio, anche in soggetti precedentemente del tutto asintomatici. Non bisogna, però, dimenticare e sottovalutare le potenziali complicanze meccaniche ed elettriche del dispositivo (come ad esempio le attivazioni inappropriate) e le implicazioni negative che lo stesso può avere in termini di peggioramento della qualità della vita e limitazione delle attività che i pazienti possono svolgere²⁸. Le attuali indicazioni nelle linee guida, infatti, si basano sulla stratificazione del rischio e sui fattori di rischio visti precedentemente, il cui obiettivo è proprio quello di evitare l'overtreatment: nel dettaglio, i soggetti ad alto rischio hanno indicazione all'impianto del defibrillatore, mentre per quelli con basso rischio, ovvero coloro che hanno malattia ma sono senza fattori di rischio, non c'è indicazione. Il problema nasce per coloro che hanno una situazione intermedia, per i quali la strategia ottimale andrà valutata individualmente e ottimizzata tenendo conto di tutte le considerazioni appena svolte.

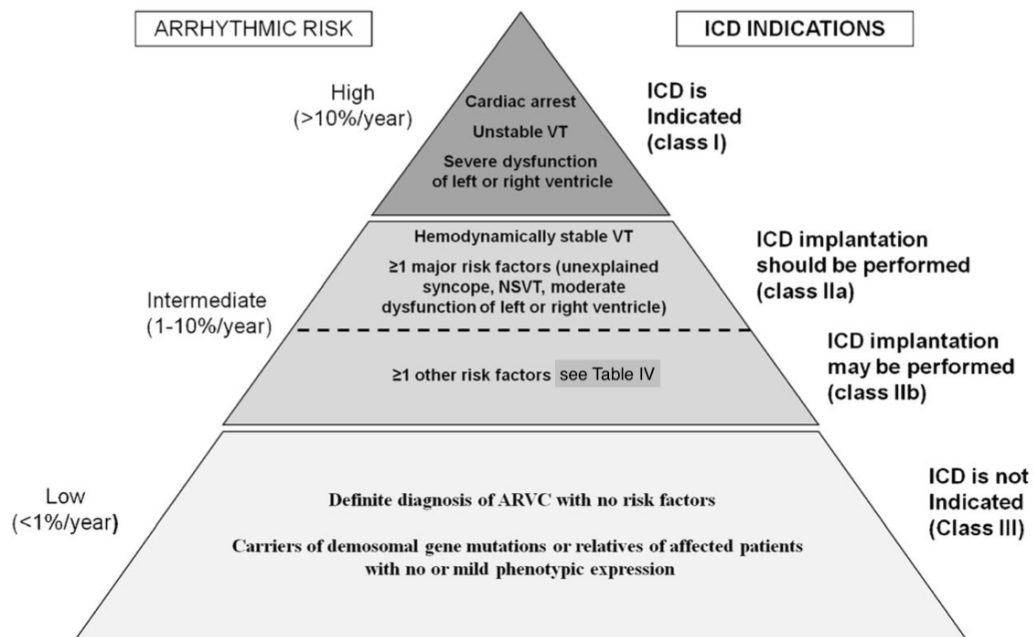


Figura 9. Rappresentazione delle Linee Guida 2015 per l'indicazione all'impianto di ICD nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena [modificato da 24, Zorzi et al.]

Il trapianto di cuore è poi indicato come ultima linea di trattamento nei pazienti affetti da ACM che sviluppano complicanze aritmiche severe refrattarie alla terapia farmacologica e non farmacologica mediante ablazione transcatetere ed impianto di ICD o che presentano uno scompenso cardiaco congestizio refrattario alla terapia medica massimale. Uno studio ha evidenziato poi che, nella pratica clinica, l'insufficienza cardiaca rappresenta l'indicazione più frequente, seguita dalle tachiaritmie ventricolari.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Nel quadro di riferimento delle difficoltà diagnostiche della ACM spiegato nel capitolo introduttivo, lo studio è incentrato nell'indagare un particolare segno, definito "Bilinear Sign", che può essere riscontrato tramite RMC. Questo segno è localizzato a livello della parete libera del VD, caratterizzato dalla presenza di un tendine che, insieme alla parete, pur quest'ultima normocontrattile e senza la concomitante presenza di disfunzione, delimita un'area che aumenta il diametro post-tricuspidalico. La presenza di questo segno, allo stato attuale della letteratura, non costituisce elemento di rilievo e, in assenza di altri elementi patologici, una risonanza comprendente queste caratteristiche viene refertata come negativa.

Lo scopo dello studio è quindi valutare:

- 1) La prevalenza del Bilinear Sign in un gruppo di soggetti con alterazioni dell'ECG di base o manifestazioni aritmiche che giungono quindi all'esecuzione della RM per sospetta ARVC, rapportato ad un gruppo di controllo che non aveva queste indicazioni per l'esecuzione della RM;
- 2) Valutare la prevalenza di questo segno in soggetti con RM tradizionale negativa vs ARVC possibile/borderline vs ALVC;
- 3) Valutare l'impatto prognostico di tale segno tramite il follow-up dei pazienti selezionati.

3. MATERIALI E METODI

3.1 POPOLAZIONE STUDIATA

È stato condotto uno studio retrospettivo-prospettico (Fig. 10) utilizzando i dati raccolti da visite ambulatoriali, cartelle cliniche cartacee, cartelle informatizzate e contatto diretto telefonico. Sono stati arruolati, mediante database RedCap, tutti i pazienti giunti presso il Laboratorio di Risonanza Magnetica Cardiaca dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova nell'arco di tempo compreso tra il 2018 e il 2022 per le seguenti indicazioni:

- alterazioni ECG suggestive per ARVC
- aritmie ventricolari (da sforzo e/o a riposo)
- sincope
- sospetta cardiomiopatia aritmogena (familiarità, alterazioni eco)

La prevalenza del Bilinear Sign in questa popolazione così composta è stata poi confrontata con un gruppo di controllo di 67 pazienti, presunti sani, selezionati per età e sesso in relazione alla popolazione studiata, che hanno eseguito la risonanza senza le indicazioni di cui sopra.

Dalla popolazione in studio, a seguito della RM, sono stati poi esclusi i soggetti che hanno raggiunto una diagnosi conclusiva di qualsivoglia cardiomiopatia o patologia cardiaca o ARVC definitiva. I rimanenti pazienti sono stati divisi in base al referto della risonanza nelle seguenti categorie:

- referto negativo o con minime alterazioni non costituenti criterio di patologia
- ARVC possible/borderline
- AC biventricolare o ALVC

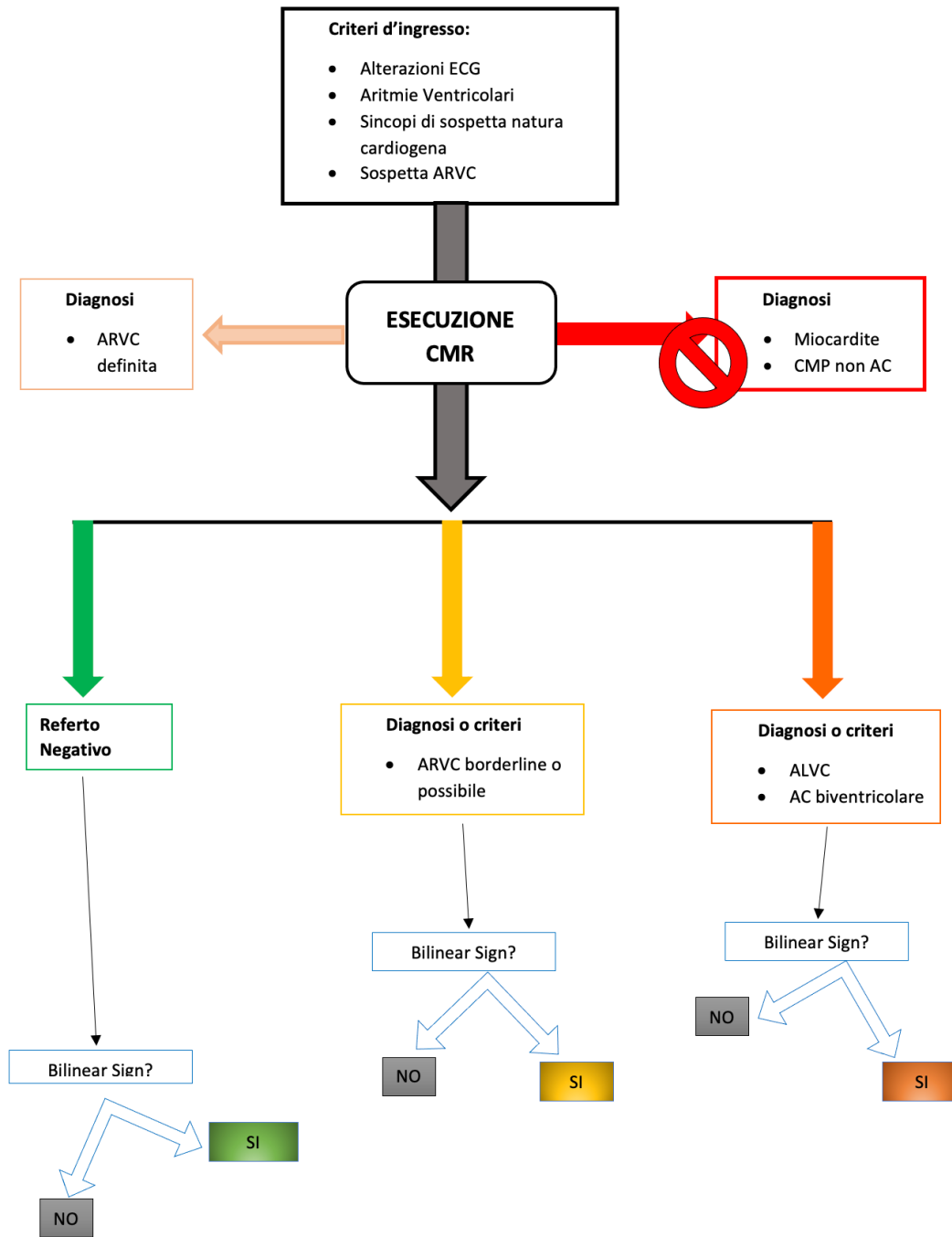


Figura 10. Disegno dello studio con criteri di inclusione della popolazione studiata e possibili outcome in base all'esito della RM

Di ogni paziente incluso nello studio sono stati raccolti i dati e le informazioni anagrafiche come data di nascita, età, sesso, peso e altezza e la presenza o meno dei più comuni fattori di rischio CV.

Sono stati valutati, poi, specifici parametri mediante l'indagine ecocardiografica (volumi delle camere cardiache e indici di funzionalità come la FE), indagine elettrocardiografica di base (inversione delle onde T, Onde epsilon, presenza di alterazioni del ritmo o di bassi voltaggi, alterazioni della conduzione ventricolare), esame ECG-Holter e test da sforzo (monitoraggio qualitativo e quantificazione delle extrasistoli) al t_0 , cioè il tempo dell'esecuzione della RM. Questi valori e parametri sono stati presi come riferimento per il confronto con quanto invece riscontrato successivamente durante il follow-up in termini di sviluppo di nuove alterazioni che potessero raggiungere i criteri diagnostici di patologia o una diagnosi definitiva.

I dati di questi pazienti, ove possibile, sono stati confrontati con i dati di 68 pazienti (sul totale dei 294 inizialmente inclusi nello studio ma nella RM dei quali non è stato rinvenuto il segno) di cui è stato possibile rintracciare il follow-up tramite il software Galileo in dotazione all'Azienda Ospedaliera di Padova. Sono stati quindi raccolti i dati per l'analisi descrittiva e per il follow-up complessivamente di 96 pazienti.

3.2 RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

Gli esami di risonanza magnetica, eseguiti presso il Laboratorio di Risonanza Magnetica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, punto di partenza dello studio, sono stati svolti mediante l'utilizzo di uno scanner a 1,5 T (Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Germania). Il mezzo di contrasto utilizzato è stato il gadolinio e precisamente 0,2 mmol/kg di Gadobenate Dimeglutine (Multihance, Bracco o Gadovist, Bayer). Il software per post processing in dotazione è CMR42, Circle International (Calgary, Alberta, Canada).

Tutti gli esami sono stati eseguiti seguendo un protocollo standard, come descritto in dettaglio in studi precedenti³⁸.

3.3 ANALISI STATISTICA

La statistica descrittiva è stata presentata come percentuali (numeri assoluti) per le variabili categoriche e mediana (range interquartile) per le variabili continue. Il confronto della distribuzione delle variabili categoriche tra i gruppi di interesse è stato effettuato col test del Chi quadrato. Per indagare l'associazione della variabile di interesse (Bilinear Sign) con la comparsa di nuovi eventi, infine, è stato utilizzato un Modello di Cox. La significatività in tutti i casi è stata fissata con una $p < 0.05$. La statistica C-index ha consentito di valutare la capacità previsiva dei modelli utilizzati.

Tutte le analisi sono state effettuate con il software R.

4. RISULTATI

4.1 PREVALENZA DEL SEGNO ED ESITI DELLA CMR

4.1.1 Popolazione in studio

I pazienti arruolati nello studio, ossia coloro che eseguivano la risonanza magnetica per le sopracitate indicazioni sono stati 382. Di questi, 239 (63%) sono di sesso maschile, mentre 143 (37%) sono di sesso femminile. L'età media alla data della risonanza è di 38,9 anni. Complessivamente, il 65% di questi la eseguiva per la presenza di aritmie, l'8% per la presenza di sincope di ndd, il 18% per alterazioni dell'ECG, il 41% per screening familiare e il 20% per altri motivi riconducibili a sospetta ARVC: il 39% quindi aveva più di un fattore di inclusione nello studio.

La risonanza, poi, concludeva per (Fig.11 e 12):

1. Nel 15.7% dei casi (60 pazienti) un'**altra diagnosi** (ad esempio HCM, DCM, miocardite, pericardite, cardiopatia ipertensiva, miocardio non compatto, CMP da accumulo). Anche in questo gruppo il sesso maschile è maggiormente presente (38 maschi, 63%, e 22 femmine, 37%). L'età media di questo gruppo è superiore a quella della popolazione complessiva, ossia 47,7 anni. Questi pazienti sono stati di conseguenza esclusi dallo studio.
 - Nei rimanenti 322 pazienti, la prevalenza del Segno è dell'8.70% (28 pazienti)
2. Nel 82.6% dei casi (266 pazienti) **referto negativo** o presenza di minime alterazioni non costituenti criteri di patologia. L'età media alla risonanza di questo gruppo è di 37,1 anni. I maschi sono 164 (61%), mentre le femmine sono 102 (39%).
 - Di questi, l'8.83% (23 pazienti) presentavano il Segno

3. Nel 2.36% dei casi (9 pazienti) **ARVC possibile o borderline**. Questo gruppo era formato da 6 maschi (67%) e 3 femmine (33%). La loro età media alla risonanza è stata di 41,9 anni.
 - Di questi, l'11.11% (1 paziente) presentavano il Segno
4. Nello 0.52% dei casi (2 pazienti) **ARVC definitiva**.
 - Di questi, nessun paziente presentava il Bilinear Sign. Anche questi due pazienti (un maschio e una femmina, età media alla risonanza di 17,5 anni) sono stati poi esclusi dal follow-up in quanto avevano già presenza di malattia definita a livello del ventricolo destro.
5. Nell'11.8% dei casi (45 pazienti) criteri o diagnosi di **ALVC o ACM biventricolare**. L'età media alla risonanza di questo gruppo è stata di 38,9 anni, con una prevalenza di maschi (29, 64%) nei confronti delle femmine (16, 45%).
 - Di questi, l'8.9% (4 pazienti) presentava il Segno

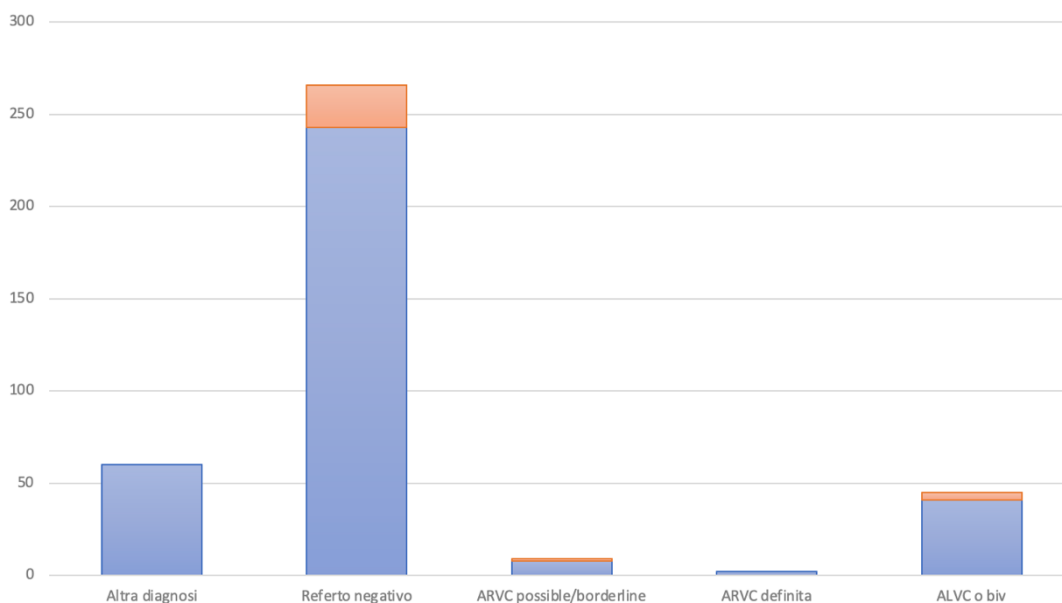


Figura 11. Distribuzione e categorizzazione della popolazione in studio e prevalenza del segno in ogni categoria: in blu i pazienti senza il segno, mentre in arancione quelli con il segno

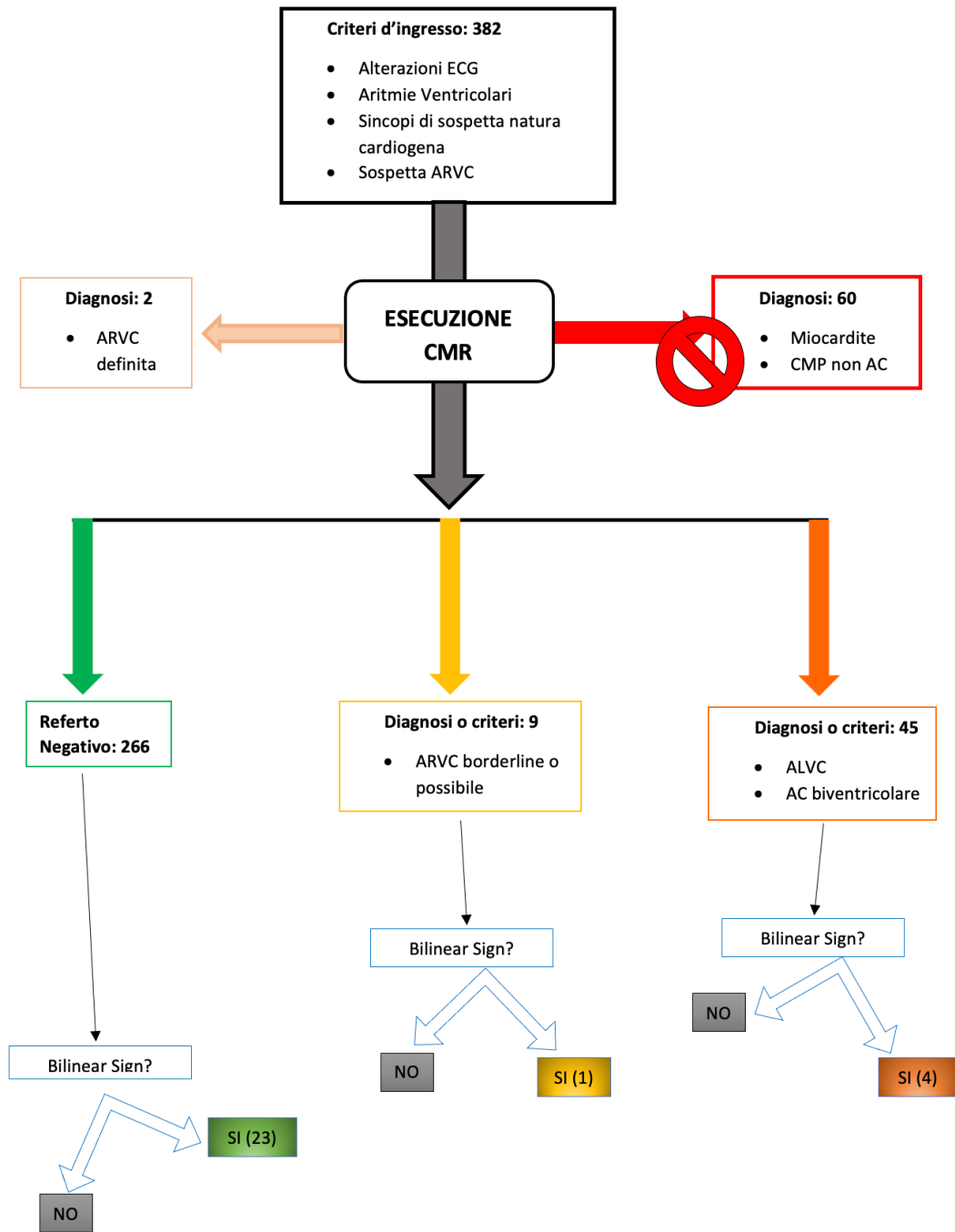


Figura 12. Disegno dello studio con specificata la numerosità dei vari gruppi

4.1.2 Confronto con un gruppo di controllo

Il gruppo di controllo, come visto precedentemente, era composto da 67 soggetti, con età media alla risonanza di 38,3 anni. Le femmine erano 36 (53%), mentre i maschi 31 (47%). Tra questi, un paziente presentava il Bilinear Sign. Nella Tab. V e nella Fig. 13 sono riassunti i risultati, che hanno evidenziato, come da ipotesi dello studio, una maggior prevalenza (8.7% vs 1.5%) nella popolazione selezionata. L'intervallo di confidenza, di cui sono riportati gli estremi, è calcolato al 95%.

	PREVALENZA	I.C. LOWER	I.C. UPPER
Gruppo in studio	0.087	0.059	0.124
Gruppo di controllo	0.015	0.001	0.091

Tabella V. Prevalenza ed estremi dell'intervallo di confidenza al 95%

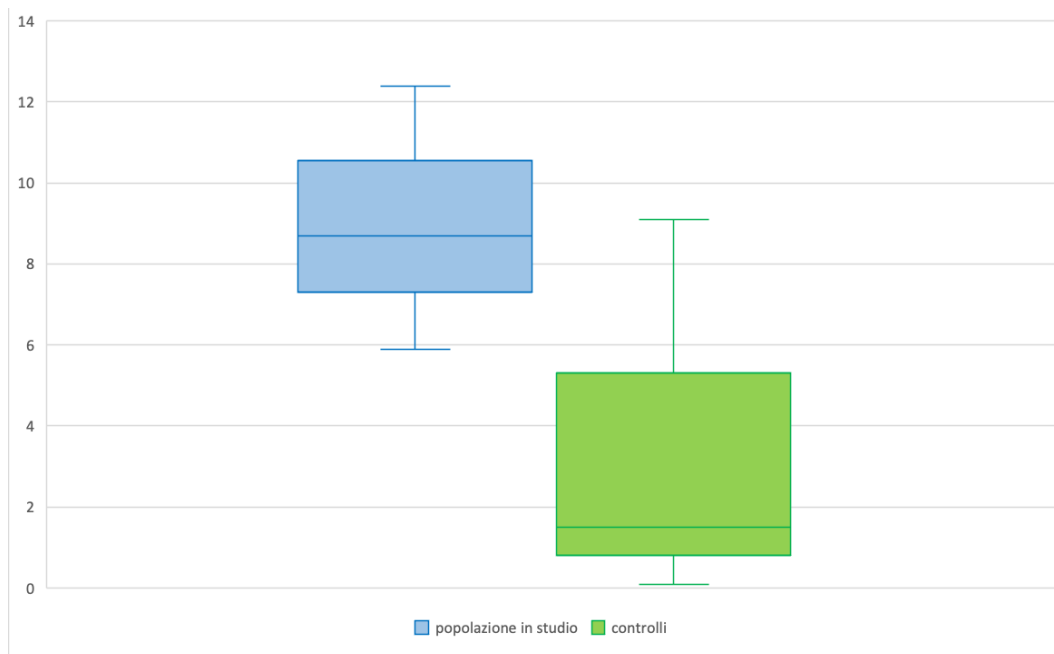


Figura 13. Prevalenza del segno e intervallo di confidenza al 95%

4.2 ANALISI DESCRITTIVA DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

4.2.1 Dati anamnestici

In prima analisi (Tab. VI), si è voluto descrivere i principali connotati anamnestici dei pazienti e la distribuzione dei criteri di inclusione nello studio. Si tratta complessivamente di una popolazione giovane in quanto l'età media alla risonanza dei pazienti con il segno è di 29.3 anni (39.4, invece, l'età media dei pazienti della popolazione in studio senza il segno, $p\text{-value}=0.260$). Vi è una maggior prevalenza, seppur con una differenza non rilevante, del genere femminile su quello maschile. Le aritmie ventricolari (68%) – il dato è evidente anche osservando i referti delle prove da sforzo e dell'ECG-Holter – e lo screening familiare (54%), poi, sono risultati i fattori che più di tutti hanno condotto i pazienti all'esame di risonanza. Inoltre, il 61% (contro il 29% dei pazienti senza segno, $p\text{-value}=0.005$) riscontra la presenza di più di un criterio di inclusione nello studio in termini di indicazioni all'esame di CMR.

Per quanto riguarda i dati anamnestici relativi ai più comuni fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, fumo, potus, obesità, dislipidemia, diabete, pregressi eventi cerebrovascolari come stroke o TIA) e all'assunzione al momento della risonanza di terapia antitrombotica o cardiologica di altro tipo non sono emersi dati significativi né analizzando il gruppo di pazienti con il Segno né confrontando questi con il gruppo di controllo. In particolare, in entrambi i gruppi il 75% dei pazienti non assumeva alcuna terapia. Tra i pazienti che invece assumevano terapia quella ritrovata con maggior frequenza è stata la terapia con farmaci β -bloccanti (18% complessivo).

	POPOLAZIONE IN STUDIO CON IL BILINEAR SIGN (N=28)
Età	29.3 (18.8-44.8)
Maschi	12 (43%)
Femmine	16 (57%)
Peso (kg)	66.50 (61.50-75.25)
Altezza (cm)	173.50 (166-177.25)
Criteri di inclusione:	
⇒ Aritmie	19 (68%)
⇒ Sincope	4 (14%)
⇒ Alterazioni ECG	8 (29%)
⇒ Famigliarità	15 (54%)
⇒ Presenza di più di un fattore di inclusione	17 (61%) (p-value=0.005)
Test da sforzo	
⇒ Non svolto	14 (50%)
⇒ Negativo	8 (29%)
⇒ BEV frequenti	6 (21%)
⇒ SVT/NSVT	0 (0%)
ECG Holter	
⇒ Non svolto	6 (21%)
⇒ <500 BEV/24h	14 (50%)
⇒ 500-1000 BEV/24h	3 (11%)
⇒ >1000 BEV/24h	5 (18%)

Tabella VI. Analisi descrittiva dei dati anagrafici e distribuzione dei criteri di inclusione allo studio. Per le variabili continue è espresso il valore mediano e tra parentesi il range interquartile

4.2.2 Dati elettrocardiografici

	GRUPPO DI CONTROLLO (N=64)	GRUPPO CON IL SEGNO (N=28)	COMBINED (N=92)	P-VALUE
Ritmo sinusale	64 (100%)	28 (100%)	92 (100%)	
Deviazione assiale sinistra	2 (3%)	2 (7%)	4 (4%)	0.583
IVS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Inversione onde T				0.399
⇒ Precordiali dx	3 (5%)	4 (14%)	7 (8%)	
⇒ Precordiali sx	1 (2%)	1 (4%)	2 (2%)	
⇒ Precordiali diffusamente	1 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	
BBDX	8 (12%)	3 (11%)	11 (12%)	1
EAS	0 (0%)	2 (7%)	2 (2%)	0.093
BBSX	2 (3%)	0 (0%)	2 (2%)	0.572
Ritardi aspecifici della conduzione intraventricolare	6 (9%)	9 (32%)	15 (16%)	0.01
Bassi voltaggi nelle periferiche	4 (6%)	2 (7%)	6 (7%)	1
Bassi voltaggi nelle precordiali	3 (5%)	1 (4%)	4 (4%)	1

Tabella VII. Analisi descrittiva e confronto con il gruppo di controllo dei dati elettrocardiografici

Passando poi ad analizzare i dati relativi all'ECG che i pazienti hanno eseguito prima della risonanza (Tab. VII), si nota come tutti i pazienti (100% in entrambi i gruppi) si presentavano con un ritmo di base sinusale. La presenza del segno, a carico del VDX, non influenza ($p\text{-value}=1$) la presenza dei bassi voltaggi, criterio diagnostico per la forma sinistra di ACM; non influenza poi la presenza di IVS o blocchi di branca completi, dx o sx. Nel gruppo in studio sono maggiormente presenti, seppur in modo non statisticamente significativo (18% complessivo contro 9%, $p\text{-value}=0.399$), inversioni dell'onda T nelle derivazioni precordiali, criterio, minore o maggiore a seconda delle derivazioni coinvolte, di patologia.

Infine – dato più significativo anche dal punto di vista statistico ($p\text{-value}=0.01$) – nel gruppo di pazienti con il Segno è presente un aumento dei ritardi di conduzione interventricolare aspecifici rispetto al gruppo di controllo.

4.2.3 Dati ecocardiografici

Per quanto riguarda, invece, i dati ecocardiografici (Tab. VIII) non vi sono particolari differenze tra il gruppo di controllo e il gruppo con il Segno in quanto, in entrambi i gruppi, nella maggior parte dei casi si tratta di pazienti con un cuore morfologicamente sano e dunque non si notano alterazioni di rilievo. Le conclusioni dell'esame ecocardiografico, infatti, mostrano un referto negativo o con minime alterazioni non costituenti criteri di patologia, complessivamente, nell'87% (59) dei pazienti del gruppo di controllo – tra i quali, tuttavia, il 9% (6) non ha effettuato l'esame – e nel 97% (27) del gruppo con il segno: complessivamente quindi si ritrova un 96% di referti negativi.

Il gruppo con il Segno, pur rimanendo sopra i valori normali di riferimento, riscontra un calo della FE (da 62% a 60.5 %).

	N	GRUPPO DI CONTROLLO	GRUPPO CON IL SEGNO	P-VALUE
LV EDd (mm)	60	46 (43-51.75)	48 (43.25-53.50)	0.465
LV EDVi (ml/m²)	55	64 (50.0-73.5)	66 (56.0-71.5)	0.647
LVEF %	65	62 (58.5-66.5)	60.5 (56.0-63.0)	0.152
RV ATD (cm²/m²)	34	11.93 (10.93-13.47)	11.50 (9.63-12.65)	0.480
TAPSE (mm)	38	25.1 (21.7-26.9)	23.8 (22.8-26.9)	0.882
Valvulopatia di grado moderato-severo	90	2% (1)	0% (0)	1

Tabella VIII. Principali parametri ecocardiografici analizzati. Per le variabili continue è espresso il valore mediano e tra parentesi il range interquartile

4.2.4 Dati della risonanza magnetica

Tutti i pazienti inclusi nello studio, a differenza di quanto visto con i dati ecocardiografici in particolare ed elettrocardiografici, hanno svolto la risonanza magnetica presso il laboratorio di Padova e di conseguenza i dati presenti in tabella sono stati raccolti su tutti i pazienti. Dal momento che la maggior parte delle risonanze, seppur in misura minore rispetto all'esame ecocardiografico, ha avuto referto negativo, i dati presentati in Tab. IX sono in linea con i normali valori di riferimento. Si può notare una riduzione della FE del ventricolo destro statisticamente significativa (p-value=0.048) nel gruppo con il Segno. Questi valori di FE rimangono comunque ampiamente superiori al cut-off previsto dagli attuali

criteri diagnostici per determinare una disfunzione ventricolare destra. Tale alterazione risulta di dubbia interpretazione nel contesto dello studio svolto. Infine, le alterazioni strutturali a carico del ventricolo destro – RV LGE (4%), RV fatty replacement (7%) o infiammazione (2%) – sono presenti in una minoranza dei pazienti, e questo rispecchia la categorizzazione vista precedentemente.

	GRUPPO DI CONTROLLO (N=68)	GRUPPO CON IL SEGNO (N=28)	COMBINED (N=96)	P-VALUE
LV EDV (ml/m²)	92 (78- 98.50)	88.50 (82-103.25)	90 (79-100)	0.889
LV ESV (ml/m²)	36 (29.75-42)	36 (31.75-39.25)	36 (30-41.25)	0.87
LV EF%	59 (57-64)	60 (56.75-63)	60 (57-64)	0.81
LV SV (ml)	94 (82-111.50)	97 (79.75-117.25)	95 (81.75-113)	0.857
RV EDV (ml/m²)	93 (77.50-103)	85.50 (80-106.25)	90 (79.25-105.50)	0.883
RV ESV (ml/m²)	39 (29.25-47.75)	39.50 (33.75-47)	39 (30-47)	0.372
RV EF%	59.0 (54.0-65.0)	55.5 (52.0-59.5)	57.0 (53.0-63.0)	0.048
RV SV (ml)	91 (77-109)	86.50 (74.50-112.25)	91 (75.25-110.75)	0.899

Tabella IX. Risultati dell'esame di risonanza magnetica svolto presso il Laboratorio di Risonanza Magnetica dell'azienda ospedaliera di Padova, punto di partenza (t₀) dello studio. Per le variabili continue è espresso il valore mediano e tra parentesi il range interquartile.

4.3 FOLLOW-UP

L'analisi del follow-up è stata eseguita stratificando i pazienti sulla base della presenza del segno (Tab. X e Fig. 14) e sulla base anche dell'esito della risonanza magnetica, combinando quindi i due fattori (Tab. XI).

	GRUPPO DI CONTROLLO (N=68)	GRUPPO CON IL SEGNO (N=28)
Nuovo evento		
⇒ Nessun evento	56 (82%)	21 (75%)
⇒ Nuovo criterio minore	1 (1%)	3 (11%)
⇒ Nuovo criterio maggiore	1 (1%)	1 (4%)
⇒ Più di un nuovo criterio	0 (0%)	1 (4%)
⇒ Nuova diagnosi DX	1 (1%)	2 (7%)
⇒ Nuova diagnosi SX	1 (1%)	0 (0%)
⇒ Nuovo evento non patologia-correlato	8 (12%)	0 (0%)
Durata follow-up (giorni)	713.50 (392.75-936.75)	729 (454-1094.75)

Tabella X. Analisi del follow-up stratificata per Bilinear Sign. Per le variabili continue è espresso il valore mediano e tra parentesi il range interquartile.

È emerso che il gruppo con il segno, in un intervallo di tempo sostanzialmente simile, riscontra un numero di eventi patologia-correlati, considerati nel loro complesso, maggiore del gruppo di controllo, sia in termini di frequenza relativa (26% contro 4%) sia in termini assoluti (7 contro 4). Nel dettaglio, l'evento che si registra con maggiore frequenza è il riscontro di un nuovo criterio minore (11% contro 1%) e una nuova diagnosi di ARVC o di AC biventricolare dovuta ad un nuovo interessamento del ventricolo destro (7% contro 1%). Nel gruppo di controllo, poi, durante gli esami di follow-up, è stata riscontrata la presenza di altri

eventi cardiologici (in 8 pazienti, 12% contro 0%) non direttamente riconducibili alla cardiomiopatia aritmogena e non costituenti criteri diagnostici per la stessa, come ad esempio l'insorgenza di BAV, FA, Flutter o sincopi di altra natura. Infine, si nota che, tra i pazienti con il segno, nessuno (0% contro 1%) ha sviluppato un nuovo interessamento sinistro (nuova diagnosi di ALVC o AC biventricolare dovuta ad un nuovo interessamento del ventricolo sinistro).

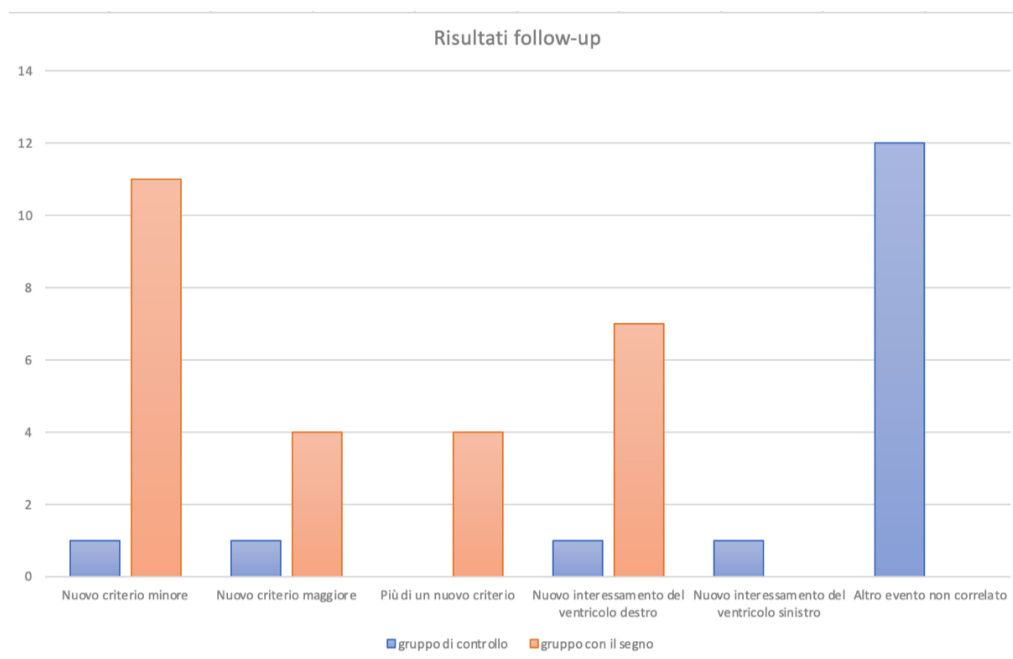


Figura 14. Frequenza relativa (%) dei nuovi eventi tra gruppo di controllo e gruppo con il segno

L'ulteriore stratificazione eseguita successivamente evidenzia come, in realtà, l'insorgenza dei nuovi eventi sia maggiormente presente nei pazienti che abbiano già un interessamento ventricolare sinistro: la frequenza relativa è del 75% contro il 17% se si combinano i due parametri di interesse. Nel dettaglio, il numero assoluto di nuove diagnosi è lo stesso nei due gruppi (1) ma la sua frequenza relativa aumenta nel gruppo con il coinvolgimento sinistro alla risonanza a causa della scarsa numerosità (25% contro 4%). Nel gruppo con il segno rinvenuto in un quadro RM negativo l'evento più frequente è l'insorgenza di nuovi criteri minori che si è verificato in 3 pazienti (13%).

	PRESENZA DEL SEGNO E REFERTO NEGATIVO ALLA RM (N=23)	PRESENZA DEL SEGNO E COINVOLGIMENTO SX (N=4)
Nuovo evento		
⇒ Nessun evento	19 (83%)	1 (25%)
⇒ Nuovo criterio minore	3 (13%)	0 (0%)
⇒ Nuovo criterio maggiore	0 (0%)	1 (25%)
⇒ Più di un nuovo criterio	0 (0%)	1 (25%)
⇒ Nuova diagnosi DX	1 (4%)	1 (25%)
⇒ Nuova diagnosi SX	0 (0%)	0 (0%)
⇒ Nuovo evento non patologia-correlato	0 (0%)	0 (0%)
Durata follow-up (giorni)	757 (452.00- 1119.50)	495.50 (448.75- 609.25)

Tabella XI. Analisi del follow-up stratificata per conclusioni della CMR e presenza del segno. Per le variabili continue è espresso il valore mediano e tra parentesi il range interquartile.

Da questi risultati, tramite il Modello di Cox, è stata valutata un'associazione tra il segno e l'insorgenza di eventi patologia-correlati, dapprima in quei pazienti che avevano una risonanza negativa e successivamente anche in quei pazienti che avevano già un coinvolgimento sinistro. I risultati dell'associazione, presentati in Tab. XII e XIII, mostrano un aumento del rischio non statisticamente significativo nel primo caso (HR 2.19 con p-value=0.271), che diventa statisticamente significativo andando a considerare il secondo caso (HR 3.75 con p-value=0.036). La statistica C-Index, riportata per entrambe le associazioni, valuta la capacità previsiva dei modelli utilizzati: in questo caso riporta valori non ottimali (rispettivamente 0.55 e 0.65).

	Units	Hazard Ratio	CI.95	P-VALUE
BILINEAR SIGN	NO	REF		
	SÌ	2.19	[0.54;8.81]	0.271

Tabella XII. Modello di COX solo sui pazienti con referto negativo alla RM (C-Index=0.55)

	Units	Hazard Ratio	CI.95	P-VALUE
BILINEAR SIGN	NO	REF		
	SÌ	3.75	[1.09;12.85]	0.036

Tabella XIII. Modello di COX su tutti gli appartenenti al gruppo in studio (C-Index=0.65)

4.4 CASI CLINICI

4.4.1 Caso clinico 1

Paziente femmina di 22 anni che esegue l'esame di risonanza magnetica per plurime indicazioni: familiarità per ARVC (padre e sorella) anche se in presenza di test genetico negativo e frequenti extrasistolie ventricolari presenti anche in ritmi organizzati. Non si riscontravano tuttavia segni di cardiomiopatia aritmogena ad una pregressa RM. Prima dell'esame RM ha eseguito un ECG, refertato ai limiti di norma con appiattimento onde T in V1 e V2.

La risonanza (Fig. 15) mostrava un ventricolo destro di normali dimensioni con conservata funzione sistolica globale (EDV 71 ml/mq, ESV 24 ml/mq, FE 66%, SV 83 ml) senza alterazioni della cinetica regionale. Si può tuttavia notare, a livello della parete libera del ventricolo una regione delimitata internamente da un tendine, il "Bilinear Sign".

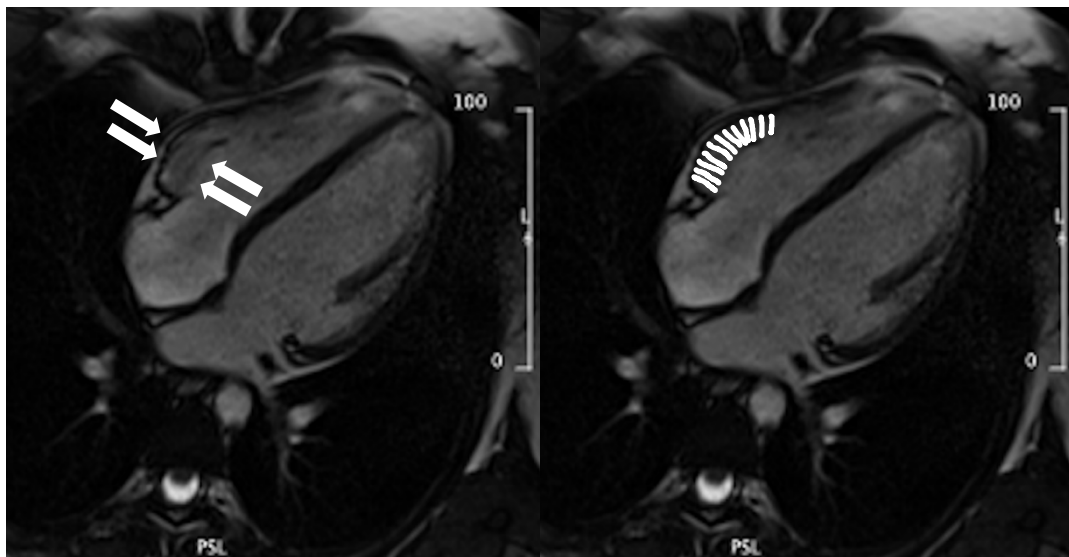


Figura 15. Immagini in proiezione four-chamber-view. A sinistra frame diastolico della sequenza cine in cui è ben visibile il tendine che delimita l'area sottotricuspidalica (frecche bianche) nella RM della paziente del caso 1. A destra la stessa immagine in cui viene tratteggiata l'area sottotricuspidalica del Bilinear Sign.

Nelle sequenze TIRM e DP-w non erano evidenti segni di edema miocardico, né di infiltrazione adiposa biventricolare. Dopo iniezione di MdC, In fase tardiva, non significativi segni di LGE. In conclusione, i reperti configuravano un quadro negativo per patologia, con normali dimensioni e funzione di pompa biventricolare, in assenza di significativa fibrosi miocardica macroscopica.

Durante il follow-up la paziente ha eseguito un ulteriore esame di RM il quale mostrava, seppur anch'esso senza raggiungere criteri diagnostici per ARVC, un aumento delle dimensioni del ventricolo destro (VTD 84 ml/mq, VTS 36 ml/mq, FE 57%, SV 88 ml), in assenza di alterazioni della cinetica parietale. Ha eseguito un ulteriore ECG (Fig. 16) che evidenziava una progressione dell'inversione delle onde T, ora negativa in V1 e V2, e appiattita in V3.

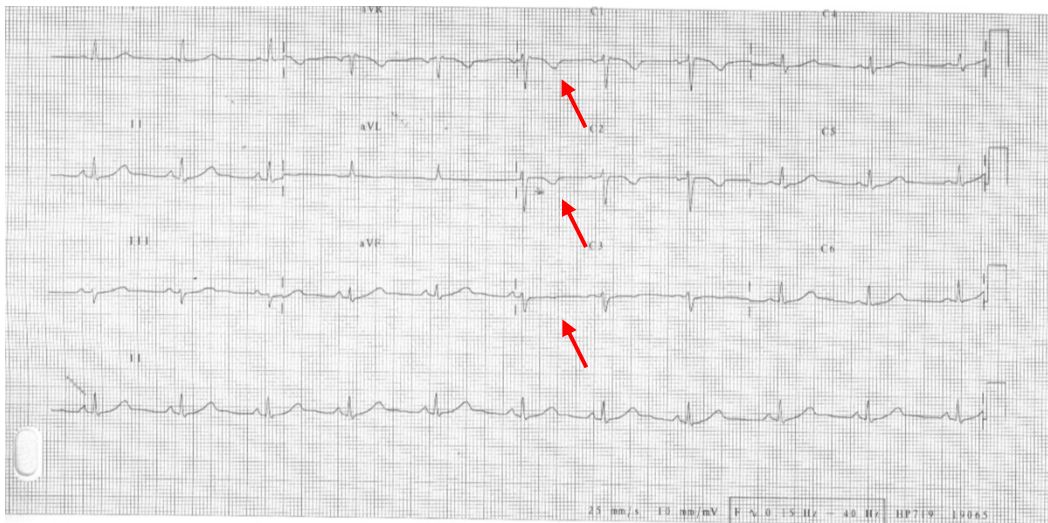


Figura 16. ECG del follow-up, le frecce evidenziano le alterazioni delle onde T

4.4.2 Caso Clinico 2

Paziente femmina di 23 anni, asintomatica e senza altri esami patologici eseguiti precedentemente, eseguiva l'esame di RM insieme ai due fratelli per familiarità paterna per cardiomiopatia aritmogena, con mutazione dei geni DPK e JUP.

L'ECG (fig. 17) della paziente eseguito prima della RM evidenziava bassi voltaggi in DI e aVL.

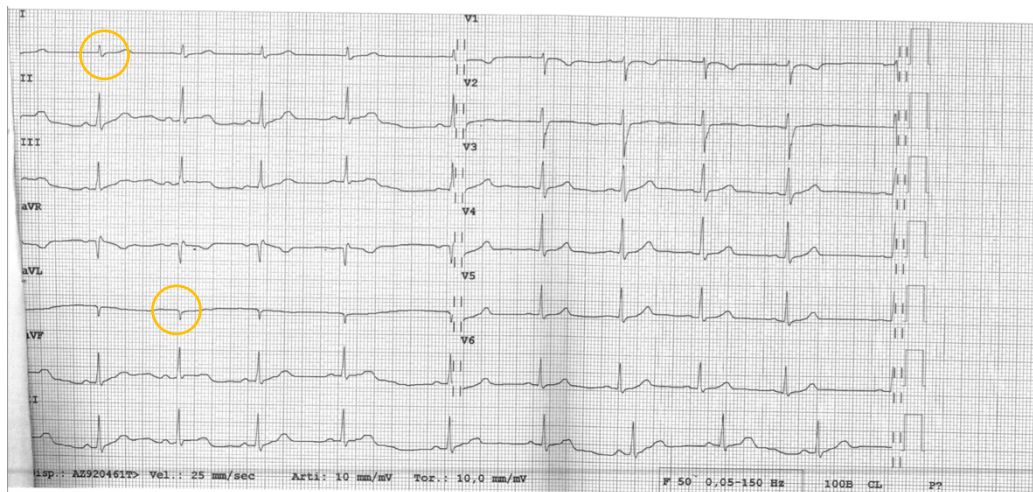


Figura 17. ECG eseguito dalla paziente del caso 2 prima della risonanza. DI e aVL, derivazioni sinistre, mostrano bassi voltaggi.

Il ventricolo destro è risultato di normali dimensioni con conservata funzione sistolica globale (EDV 92 ml/mq, ESV 44 ml/mq, FE 52 %, SV85 ml) e senza significative alterazioni della cinetica parietale. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto, in fase tardiva, evidente estesa stria epicardico-intramurale di late enhancement (pattern non ischemico) ai segmenti basali e medi della parete inferiore e del SIV inferiore con parziale estensione alla parete infero-laterale media; stria epicardica discontinua alla parete anteriore basale e media. Non franchi segni di LE al ventricolo destro. In conclusione si presentava un quadro con dimensioni e funzione biventricolare conservate con estesi segni di fibrosi miocardica di tipo non ischemico al ventricolo sinistro.

Già all'esame di risonanza, dunque, veniva riscontrato l'interessamento del ventricolo sinistro: i fratelli mostravano un referto sovrapponibile. La paziente aveva, in aggiunta, la presenza del segno a livello del ventricolo destro.

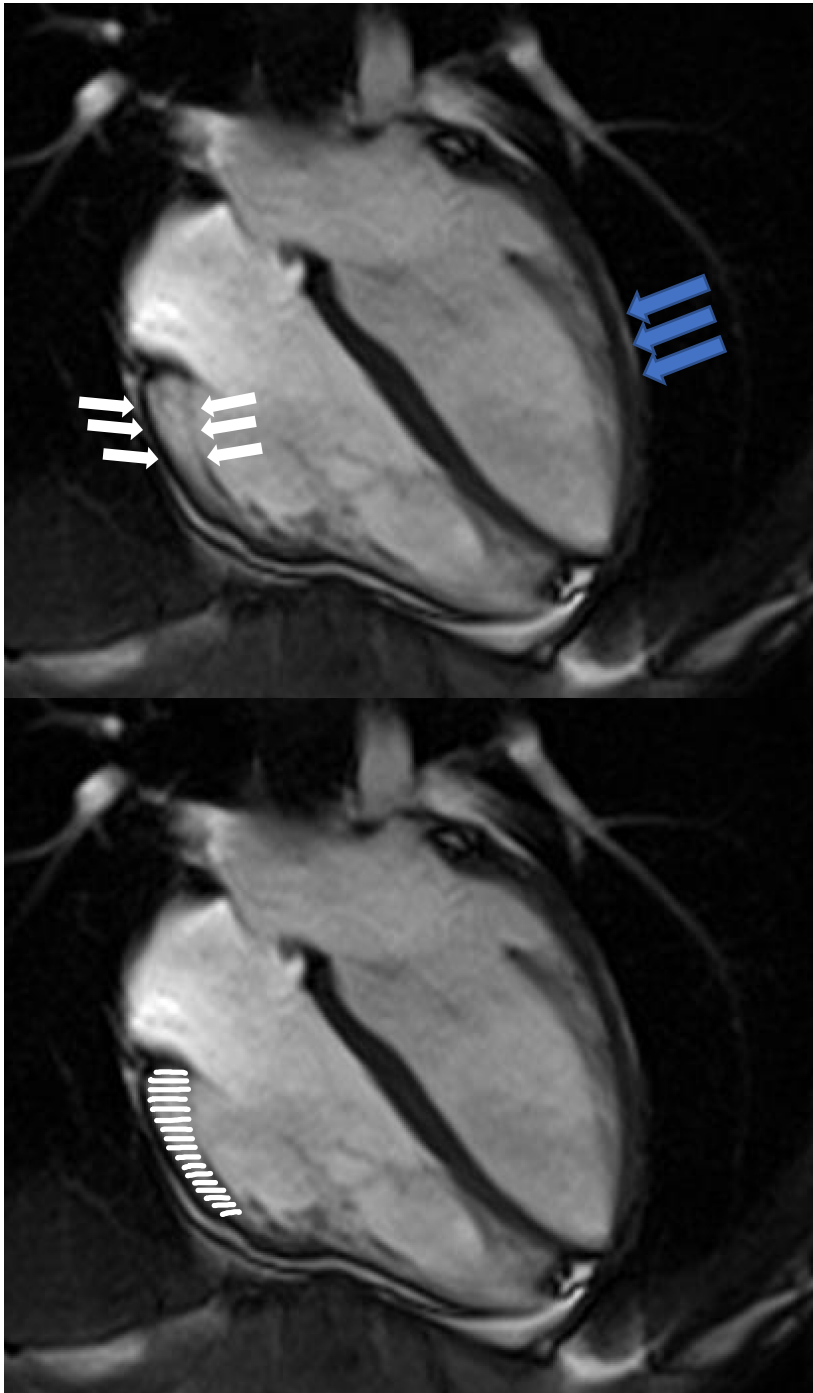


Figura 18. Frame diastolico di una sequenza "cine" in four-chamber view della RM della paziente del caso 2. In alto, le frecce bianche evidenziano il tendine del Bilinear Sign, mentre le frecce blu segnalano una stria di LGE a carico del VS; in basso evidenziata tramite tratteggio l'area sottotricuspidalica.

Durante il follow-up, per tutti e tre è stato confermato e meglio caratterizzato l'interessamento del VS. La paziente, unica dei tre, ha però sviluppato anche criteri per l'interessamento del ventricolo destro: in particolare, un ecocardio ha evidenziato dimensioni del ventricolo destro ai limiti superiori di norma, con alterazioni della cinetica regionale (ipocinesia a livello della parete laterale basale, proprio zona peritricuspidalica); un ECG, invece, ha evidenziato un nuovo riscontro di QRS frammentato con inversione dell'onda T in V1 e V2 (Fig. 19).

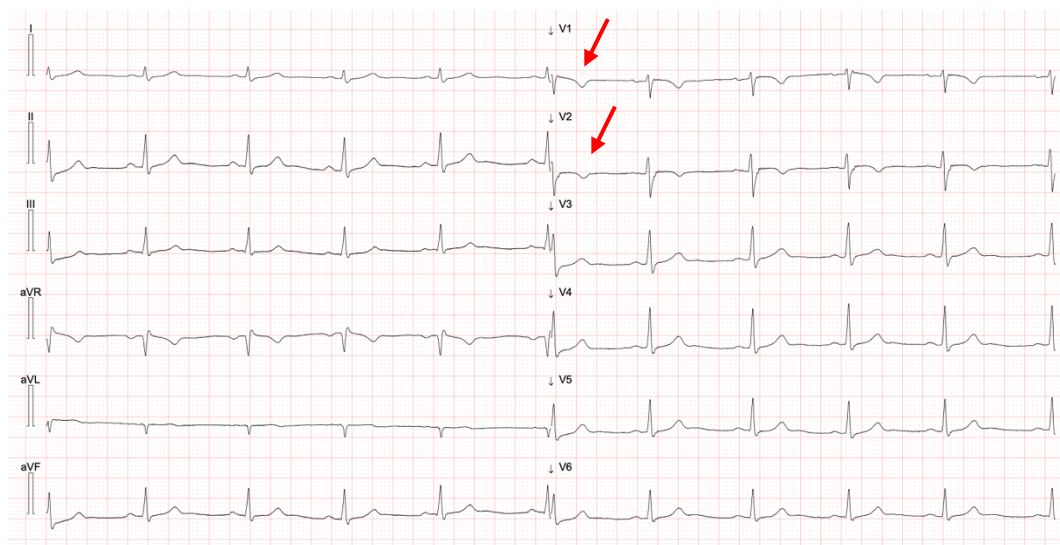


Figura 19. ECG eseguito durante il follow-up che mostra inversione delle onde T in V1 e V2, evidenziate dalle frecce.

5. DISCUSSIONE

5.1 CONSIDERAZIONI SUI RISULTATI

La cardiomiopatia aritmogena è una patologia la cui diagnosi precoce risulta spesso difficile se non impossibile, e nella quale le alterazioni morfologiche costituenti criterio di patologia sono spesso precedute da alterazioni elettrocardiografiche ma soprattutto da manifestazioni cliniche alle volte fatali, come FV e MCI. Inoltre si tratta di una patologia rara, da cui la difficoltà nell'ottenere grandi numerosità per studi di popolazione più ampi. Infine, l'utilizzo della risonanza magnetica cardiaca come importante strumento diagnostico è stato da poco inserito nei criteri diagnostici internazionali e di conseguenza ne deve essere ancora ottimizzata la pratica clinica.

Da tutte queste considerazioni nasce la necessità di trovare sempre più precoci elementi – in questo studio viene quindi preso in esame il Bilinear Sign – che possano essere anticipatori di una diagnosi così complessa come quella della ACM.

Il primo risultato importante ottenuto dallo studio è la dimostrazione del fatto che, seppur con un intervallo di confidenza ampio dettato dalla scarsa numerosità del primo gruppo di controllo, il segno preso in esame ha una prevalenza maggiore in pazienti che eseguono la RM per motivi riconducibili ad un sospetto di ARVC. Inoltre, dato altrettanto significativo anche dal punto di vista statistico, il gruppo di pazienti con il segno si presenta all'esame di risonanza più frequentemente di quanto avviene nel gruppo di controllo con più di una delle indicazioni valutate nello studio come fattore di inclusione: ciò sembra delineare quindi un gruppo di pazienti con un quadro clinico-anamnestico più complesso sebbene non conclusivo per una diagnosi definitiva di cardiomiopatia aritmogena. Bisogna comunque tenere a mente che la presenza del segno resta un riscontro minoritario, dato spiegabile, nell'ottica dell'ipotesi iniziale, con la scarsa

prevalenza della patologia. È importante effettuare questa puntualizzazione per non trarre conclusioni affrettate e azzardate nel valutare i gruppi presi in esame.

I dati elettrocardiografici sembrano, poi, suggerire una correlazione del Bilinear Sign con lo sviluppo di alterazioni elettrocardiografiche come ritardi aspecifici della conduzione intraventricolare e, seppur in modo meno rilevante, con la presenza di inversione delle onde T. Come evidenzia uno studio condotto da De Lazzari et al.³⁸, le alterazioni elettrocardiografiche della depolarizzazione intraventricolare hanno un importante valore predittivo in termini di dilatazione futura del VD e prognostico in termini di riduzione della FE del VD. Nello studio presentato in questa tesi, le alterazioni di cui sopra non sono state approfondite: non è stato distinto, ad esempio, l'allungamento del TAD > 55ms (che viene considerato l'alterazione più importante in termini prognostico-predittivi) da altre alterazioni aspecifiche; questo è dipeso dal fatto che non si aveva una numerosità tale da poter svolgere un lavoro così accurato e la documentazione elettrocardiografica rintracciabile spesso non comprendeva i tracciati, ma soltanto i referti in cui venivano riportate le alterazioni in maniera più grossolana, sotto la dicitura "ritardi aspecifici della depolarizzazione intraventricolare". Tuttavia, il fatto che sia emersa dai risultati questa correlazione depone a favore dell'ipotesi iniziale circa l'impatto prognostico del segno sulla dilatazione ventricolare e successivamente sullo sviluppo della patologia. Come già descritto nel capitolo introduttivo, è molto dibattuta, in letteratura, la causa di queste alterazioni, predittive dello sviluppo di patologia: alcuni studi infatti hanno mostrato che i portatori di mutazioni desmosomiali (e nel gruppo con il segno la familiarità rientra tra i criteri di inclusione nel 54% dei casi contro il 35% del gruppo di controllo, p value=0.110) possono avere queste alterazioni elettrocardiografiche o addirittura manifestazioni cliniche in senso aritmico senza un substrato anatomico di cicatrici fibroadipose visibili. Il meccanismo alla base in questo caso sarebbe dovuto ad un alterato cross-talk tra i desmosomi mutati con i canali del sodio voltaggio-dipendenti e le gap-junctions. In questo senso, la perdita dell'espressione

desmosomiale potrebbe indurre instabilità elettrica ventricolare prima della sostituzione miocardica apprezzabile e la morte cardiaca improvvisa può avvenire in questa fase – detta concealed phase – della storia naturale della patologia. Tuttavia, altri studi non supportano questa ipotesi, mostrando che l'espressione fenotipica è un prerequisito per la genesi di aritmie maligne e morte cardiaca improvvisa.

Lo studio citato precedentemente, poi, evidenziava come fattori predittivi della presenza di cicatrici fibroadipose a carico del VS – e, quindi, dello sviluppo della forma sinistra della cardiomiopatia aritmogena – la presenza di bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche: i risultati ottenuti non mostrano alcuna correlazione del segno con questa caratteristica elettrocardiografica; essendo il segno localizzato a livello del ventricolo destro, infatti, era preventivabile e auspicabile che non avesse un impatto significativo sul coinvolgimento sinistro della patologia.

In questo contesto, infine, rimane difficilmente spiegabile, seppur non sia una correlazione statisticamente significativa e con una numerosità di eventi molto contenuta, l'aumento di EAS che si riscontra nel gruppo con il Segno, in quanto, pur essendo anch'essa una forma di ritardo di conduzione intraventricolare, coinvolge il fascicolo anteriore della branca sinistra, e dunque l'impulso a livello del VS.

L'analisi del follow-up dei pazienti inclusi nello studio si è focalizzata nel capire se il rischio dei pazienti con il segno di sviluppare nuovi criteri diagnostici (minori o maggiori) o una nuova diagnosi definita fosse maggiore rispetto a quello del gruppo di controllo. L'associazione "Bilinear Sign" con un "nuovo evento" è stata valutata tramite il Modello di Cox prima solo a coloro che avevano un referto di risonanza negativo e successivamente in tutti i soggetti appartenenti al gruppo in studio. L'evento considerato è un qualsiasi nuovo evento patologia-correlato registrato durante il follow up: per esigenze statistiche, infatti, vista la scarsa numerosità del campione e la breve durata del follow-up che ha portato ad un

numero assoluto di eventi piuttosto ridotto in entrambi i gruppi, i possibili eventi sopracitati sono stati considerati allo stesso livello; la statistica C-Index, che valuta la capacità previsiva dei modelli utilizzati, ha dato di conseguenza un valore non ottimale, motivo per cui i risultati presentati nel capitolo precedente sono da considerarsi con cautela. Nonostante queste doverose premesse, il risultato ottenuto è piuttosto significativo, in quanto effettivamente la presenza del segno sembra essere associata ad un rischio aumentato – sia nel gruppo con un referto di risonanza negativo, sia, soprattutto, nel gruppo comprendente tutti i pazienti – di sviluppare ulteriori alterazioni che possano configurare criteri diagnostici per l'interessamento del VD della cardiomiopatia aritmogena. Il fatto che l'associazione sia più forte e statisticamente significativa nel gruppo in cui sono compresi tutti i pazienti, quindi anche quelli che abbiano già un coinvolgimento sinistro, può essere spiegabile dal fatto che, trattandosi di soggetti comunque già con una condizione patologica in atto, hanno avuto, a seguito della CMR diagnostica, un follow-up più stringente e di conseguenza le informazioni a disposizione e i dati clinici nel follow-up sono stati quantitativamente maggiori.

5.2 LIMITI DELLO STUDIO E SVILUPPI FUTURI

Lo studio appena presentato ha alcuni limiti che è bene segnalare. Al tempo stesso però, questi limiti possono essere spunti per implementare il lavoro svolto e giungere in futuro a conclusioni più solide.

Come primo punto è importante sottolineare il fatto che la scarsa numerosità e la difficoltà nel rintracciare i pazienti hanno fatto sì che l'analisi del follow-up fosse piuttosto limitata in termini di dati a disposizione: spesso i pazienti, provenienti da tutta Italia, giungevano al Laboratorio di Risonanza Magnetica dell'Azienda Ospedaliera di Padova su indicazione del curante o del loro cardiologo di fiducia, per poi farvi ritorno una volta fatto l'esame. In questi casi si è provveduto ad indagini telefoniche, che tuttavia non possono essere efficaci come prendere visione diretta dei referti di visite cardiologiche svolte con cadenza regolare, cosa possibile solo nei pazienti effettivamente seguiti, anche dopo l'esame di risonanza, in questo Centro. Le risonanze visionate, poi, coprivano un arco di tempo a partire dal 2018: di conseguenza i tempi di follow-up sono stati piuttosto limitati. Questi fattori citati si riflettono nella statistica C-Index esposta nel capitolo dei Risultati, che segnala il fatto che il modello previsionale supportato dai dati a disposizione non fosse del tutto soddisfacente.

Il basso numero di eventi registrati in tutti i gruppi ha poi avuto un'altra conseguenza rilevante, che va in qualche modo a limitare la possibilità di trarre conclusioni più solide: per motivi statistici, infatti, sono stati considerati tutti gli eventi correlati alla patologia allo stesso modo, con lo stesso peso. Sviluppare un nuovo criterio minore, nell'analisi statistica per il calcolo dell'HR che è stata possibile svolgere, equivaleva a raggiungere la diagnosi definitiva di ARVC. Questo modello, quindi, non rispecchia fedelmente quanto avvenuto dal punto di vista clinico, ma è servito per dare una prima idea, nel contesto di un follow-up limitato nel tempo, di come potrebbe evolvere la situazione clinico-radiologica dei pazienti che alla risonanza presentavano il Bilinear Sign. Ovviamente, in futuro, si potrà

continuare nel monitoraggio del follow-up di questi pazienti al fine di aumentare il tempo intercorso dopo la risonanza magnetica e avere dati maggiori e meglio dettagliati circa l'effettivo impatto prognostico e predittivo del Segno nel tempo.

Come ultimo punto, ma non meno importante, bisogna sottolineare come la definizione del Segno preso in esame, dal momento che si tratta di una nuova osservazione senza alcun tipo di riferimento in Letteratura, sia stata fatta in maniera qualitativa, senza definire parametri quantitativi oggettivi. Di conseguenza, seppur svolta accuratamente e successivamente revisionata, la ricerca del Segno può portare con sé alcuni limiti dovuti alla valutazione soggettiva. Da qui la necessità, in futuro, di definire e dettagliare meglio questa nuova entità radiologica, quantificandone le caratteristiche per rendere confrontabili i promettenti risultati ottenuti fino ad ora.

6.CONCLUSIONI

Tramite lo studio condotto è stato possibile, seppur con cautela a causa dei limiti spiegati nel paragrafo precedente, concludere che il segno radiologico a carico del ventricolo destro, denominato Bilinear Sign:

1. Riscontra una prevalenza maggiore – anche se non del tutto significativa dal punto di vista statistico a causa dell'ampio I.C. – in una popolazione selezionata che esegue la risonanza magnetica per indicazioni riconducibili ad un sospetto di ARVC rispetto alla popolazione generale.
2. Si associa alla presenza, preesistente, di alterazioni elettrocardiografiche già dimostrate essere, in Letteratura, predittive di successiva dilatazione e disfunzione del ventricolo destro.
3. Nei dati preliminari di follow-up a disposizione, si associa ad un aumentato rischio di sviluppare eventi patologia-correlati.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Corrado, D., Basso, C. & Judge, D. P. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ. Res.* **121**, 785–802 (2017).
2. Dalla-Volta, S., Battaglia, G. & Zerbini, E. “Auricularization” of right ventricular pressure curve. *Am. Heart J.* **61**, 25–33 (1961).
3. Marcus, F. I. *et al.* Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* **4**, 97–111 (1999).
4. Nava, A. *et al.* Familial occurrence of right ventricular dysplasia: A study involving nine families. *J. Am. Coll. Cardiol.* **12**, 1222–1228 (1988).
5. Sen-Chowdhry, S. *et al.* Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy: An Under-Recognized Clinical Entity. *J. Am. Coll. Cardiol.* **52**, 2175–2187 (2008).
6. Saguner, A. M. Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy: A paradigm shift from right to biventricular disease. *World J. Cardiol.* **6**, 154 (2014).
7. Pilichou, K. *et al.* Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Orphanet J. Rare Dis.* **11**, 1–17 (2016).
8. Nava, A. *et al.* Clinical profile of concealed form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy presenting with apparently idiopathic ventricular arrhythmias. *Int. J. Cardiol.* **35**, 195–206 (1992)
9. Nava, A. *et al.* Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **36**, 2226–2233 (2000).
10. Lemola, K. *et al.* Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Long term experience of a tertiary care centre. *Heart* **91**, 1167–1172 (2005).
11. Patel, D. M., Dubash, A. D., Kreitzer, G. & Green, K. J. Disease mutations in desmoplakin inhibit Cx43 membrane targeting mediated by desmoplakin-EB1 interactions. *J. Cell Biol.* **206**, 779–797 (2014).
12. Sato, P. Y. *et al.* Interactions between ankyrin-G, plakophilin-2, and

- connexin43 at the cardiac intercalated disc. *Circ. Res.* **109**, 193–201 (2011).
13. Garcia-Gras, E. *et al.* Suppression of canonical Wnt/ β -catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.* **116**, 2012–2021 (2006).
 14. Dubash, A. D. *et al.* Plakophilin-2 loss promotes TGF- β 1/p38 MAPKdependent fibrotic gene expression in cardiomyocytes. *J. Cell Biol.* **212**, 425–438 (2016).
 15. Chen, X., Bonn , S., Hatzfeld, M., Van Roy, F. & Green, K. J. Protein Binding and Functional Characterization of Plakophilin 2: EVIDENCE FOR ITS DIVERSE ROLES IN DESMOSOMES AND β -CATENIN SIGNALING. *J. Biol. Chem.* **277**, 10512–10522 (2002).
 16. Bauce, B. *et al.* Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur. Heart J.* **26**, 1666–1675 (2005).
 17. Syrris, P. *et al.* Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* **113**, 356–364 (2006).
 18. Tsatsopoulou, A. A., Protonotarios, N. I. & McKenna, W. J. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, a cell adhesion cardiomyopathy: Insights into disease pathogenesis from preliminary genotype-phenotype assessment. *Heart* **92**, 1720–1723 (2006).
 19. Quarta, G. *et al.* Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* **33**, 1128–1136 (2012).
 20. Goossens, S. *et al.* A unique and specific interaction between α T-catenin and plakophilin-2 in the area composita, the mixed-type junctional structure of cardiac intercalated discs. *J. Cell Sci.* **120**, 2126–2136 (2007).
 21. Otten, E. *et al.* Desmin mutations as a cause of right ventricular heart failure affect the intercalated disks. *Heart Rhythm* **7**, 1058–1064 (2010).
 22. Protonotarios, N. & Tsatsopoulou, A. Naxos disease and Carvajal syndrome: Cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc. Pathol.* **13**, 185–194 (2004).
 23. James, C. A. *et al.* Exercise Increases Age-Related Penetrance and

- Arrhythmic Risk in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy—Associated Desmosomal Mutation Carriers. *J. Am. Coll. Cardiol.* **62**, 1290–1297 (2013).
24. Zorzi, A. *et al.* Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Risk Stratification and Indications for Defibrillator Therapy. *Curr. Cardiol. Rep.* **18**, (2016).
 25. Elliott, P. M. *et al.* Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur. J. Heart Fail.* **21**, 955–964 (2019).
 26. Mallat, Z. *et al.* Evidence of Apoptosis in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia. *N. Engl. J. Med.* **335**, 1190–1197 (1996).
 27. Calabrese, F. *et al.* No detection of enteroviral genome in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J. Clin. Pathol.* **53**, 382–387 (2000).
 28. Zorzi, A. *et al.* Percorsi diagnostico-terapeutici nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. **15**, 616–625 (2014).
 29. Rigato, I. *et al.* Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ. Cardiovasc. Genet.* **6**, 533–542 (2013).
 30. Cerrone, M. *et al.* Missense mutations in plakophilin-2 cause sodium current deficit and associate with a brugada syndrome phenotype. *Circulation* **129**, 1092–1103 (2014).
 31. Corrado, D. *et al.* Evolving diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association* vol. 10 (2021).
 32. McKenna, W. J. *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Heart* **71**, 215–218 (1994).
 33. Marcus, F. I. *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/Dysplasia: Proposed modification of the task force

- criteria. *Circulation* **121**, 1533–1541 (2010).
34. Marra, M. P. *et al.* Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy comparison of 3d standard electroanatomical voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol.* **5**, 91–100 (2012).
 35. Aquaro, G. D. *et al.* Usefulness of Combined Functional Assessment by Cardiac Magnetic Resonance and Tissue Characterization Versus Task Force Criteria for Diagnosis of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* **118**, 1730–1736 (2016).
 36. Corrado, D. *et al.* Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int. J. Cardiol.* **319**, 106–114 (2020).
 37. Wichter, T. *et al.* Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: An analysis using ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation* **89**, 667–683 (1994).
 38. De Lazzari, M. *et al.* Relationship between electrocardiographic findings and cardiac magnetic resonance phenotypes in arrhythmogenic cardiomyopathy. *J. Am. Heart Assoc.* **7**, (2018).