



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI E
SANITÀ PUBBLICA - DSCTV**

DIRETTORE: CH.^{MO} PROF. FEDERICO REA

U.O.C. CARDIOLOGIA

DIRETTORE: CH.^{MO} PROF. SABINO ILCETO

TESI DI LAUREA

**IL DEFIBRILLATORE SOTTOCUTANEO DI NUOVA
GENERAZIONE IN PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIE E
CANALOPATIE: DATI DA UN REGISTRO MULTICENTRICO.**

RELATORE: Chiar.^{MO} Prof. Federico Migliore

CORRELATORE: Dott. Raimondo Pittorru

LAUREANDA: Gaia Zancanaro

Anno Accademico 2023-2024

1. INTRODUZIONE	5
1.1 Cardiomiopatie	5
1.1.1 Cardiomiopatia ipertrofica.....	9
1.1.2 Cardiomiopatia dilatativa.....	17
1.1.3 Cardiomiopatia aritmogena	24
1.1.4 Sindrome di Brugada.....	36
1.1.5 Sindrome del QT lungo	43
1.2 Defibrillatore cardiaco impiantabile	48
1.2.1 Defibrillatore transvenoso	48
1.2.2 Defibrillatore sottocutaneo	51
1.2.3 Confronto tra defibrillatore transvenoso e sottocutaneo	55
2. SCOPO DELLO STUDIO	58
3. MATERIALI E METODI.....	59
3.1 Popolazione dello studio	59
3.2 Raccolta dei dati.....	59
3.3 Tecnica di impianto del defibrillatore sottocutaneo, test di defibrillazione e programmazione del dispositivo.	59
3.3 Definizione degli outcome	61
3.4 Analisi statistica	61
4. RISULTATI	63
4.1 Popolazione dello studio	63
4.2 Analisi degli outcome.....	65
6) LIMITI DELLO STUDIO.....	81
7) CONCLUSIONI.....	82
BIBLIOGRAFIA	84

RIASSUNTO

Introduzione. I pazienti con cardiomiopatie e canalopatie sono soprattutto giovani e la loro prognosi è determinata principalmente dall'insorgenza di aritmie ventricolari maligne; grazie alla protezione contro la morte cardiaca improvvisa (SCD) offerta dal defibrillatore impiantabile (ICD), la loro aspettativa di vita è quasi equiparabile a quella della popolazione generale. Nel corso degli anni il defibrillatore sottocutaneo impiantabile (S-ICD) è emerso sempre di più come una valida alternativa al transvenoso (TV-ICD) nei pazienti che non necessitano di pacing e resincronizzazione, garantendo una riduzione del rischio di sviluppo di infezioni o altre complicanze legate all'elettrocattetero.

Scopi dello studio. Lo studio si prefigge l'obiettivo di valutare l'incidenza di shock inappropriati (IS), shock appropriati e complicanze *device-related* in pazienti con cardiomiopatie e canalopatie sottoposti all'impianto di S-ICD.

Materiali e metodi. I pazienti affetti da cardiomiopatie e canalopatie sottoposti ad impianto di S-ICD sono stati arruolati da gennaio 2016 a dicembre 2020; il follow-up è durato fino a dicembre 2022. Nel periodo considerato, sono stati globalmente impiantati 1338 S-ICD, di cui 628 in pazienti con cardiomiopatie o canalopatie.

Risultati. L'incidenza di shock inappropriati a 12 mesi è stata del 4.6% (95% intervallo di confidenza (IC): 2.8-6.9) in pazienti con cardiomiopatie e del 1.1% (95% IC: 0.1-3.8) in pazienti con canalopatie ($P=0.032$). Ad un follow-up medio di 43 mesi non sono state rilevate differenze significative (hazard ratio (HR): 0.76; 95% IC: 0.45-1.31; $P=0.351$).

L'incidenza di shock appropriati a 12 mesi è stata del 2.3% (95% IC: 1.1-4.1) nei pazienti con cardiomiopatie e del 2.1% (95% IC: 0.3-2.3) nei pazienti con canalopatie ($P=1.0$).

L'incidenza di complicanze *device-related* è stata dello 0.9% (95% IC: 0.3-2.3) nei pazienti con cardiomiopatie e del 3.2% (95% IC: 1.2-6.8) nei pazienti con canalopatie ($P=0.074$). Non sono state rilevate differenze significative durante tutto il follow-up. La gestione delle complicanze che hanno richiesto un intervento chirurgico è sicura ed efficace.

Lo 0.8% dei pazienti ha avuto necessità di pacing.

Conclusioni. Gli S-ICD di ultima generazione possono rappresentare una valida alternativa agli ICD transvenosi nei pazienti con cardiomiopatie e canalopatie. I risultati dello studio, inoltre, suggeriscono che l'impianto di S-ICD comporta un basso rischio di shock inappropriati.

ABSTRACT

Background. Patients with cardiomyopathies and channelopathies are usually younger and have a predominantly arrhythmia-related prognosis; they have nearly normal life expectancy thanks to the protection against sudden cardiac death provided by the implantable cardioverter defibrillator (ICD). The subcutaneous ICD (S-ICD) is an effective alternative to the transvenous ICD and has evolved over the years.

Aims. This study aimed to evaluate the rate of inappropriate shocks (IS), appropriate therapies, and device-related complications in patients with cardiomyopathies and channelopathies who underwent modern S-ICD implantation.

Methods. The study population included patients with cardiomyopathies and channelopathies who had undergone implantation of a modern S-ICD from January 2016 to December 2020 and who were followed up until December 2022. A total of 1338 S-ICD implantations were performed within the observation period. Of these patients, 628 had cardiomyopathies or channelopathies.

Results. The rate of IS at 12 months was 4.6% [95% confidence interval (CI): 2.8–6.9] in patients with cardiomyopathies and 1.1% (95% CI: 0.1–3.8) in patients with channelopathies ($P = 0.032$). No significant differences were noted over a median follow-up of 43 months [hazard ratio (HR): 0.76; 95% CI: 0.45–1.31; $P = 0.351$]. The rate of appropriate shocks at 12 months was 2.3% (95% CI: 1.1–4.1) in patients with cardiomyopathies and 2.1% (95% CI: 0.6–5.3) in patients with channelopathies ($P = 1.0$). The rate of device-related complications was 0.9% (95% CI: 0.3–2.3) and 3.2% (95% CI: 1.2–6.8), respectively ($P = 0.074$). No significant differences were noted over the entire follow-up. The need for pacing was low, occurring in 0.8% of patients.

Conclusions. Modern S-ICDs may be a valuable alternative to transvenous ICDs in patients with cardiomyopathies and channelopathies. The results of the study suggest that modern S-ICD therapy carries a low rate of IS.

1. INTRODUZIONE

1.1 Cardiomiopatie

Le cardiomiopatie sono delle patologie primitive del miocardio, non causate da malattia coronarica, ipertensione, patologie valvolari o congenite, la cui eziologia è frequentemente genetica.^{1 2 3 4 5}

Negli anni, sono state pubblicate diverse classificazioni delle cardiomiopatie. Una delle prime risale al 1980, quando una task force della World Health Organization (WHO)/International Society and Federation of Cardiology (ISFC) definì le cardiomiopatie come “patologie del muscolo cardiaco di causa ignota”. Tale classificazione si basava principalmente su aspetti strutturali e fenotipici e divideva le cardiomiopatie in dilatativa, ipertrofica e restrittiva. Le cardiomiopatie venivano inoltre distinte dalle patologie specifiche del miocardio, definite come “patologie del muscolo cardiaco ad eziologia nota o associate a disordini di altri sistemi”. Questo secondo gruppo comprendeva alterazioni cardiache dovute a infezioni, patologie metaboliche, patologie d’accumulo, carenze nutrizionali, intossicazioni, connettiviti e malattie eredo-familiari come le distrofie muscolari e i disordini neuromuscolari.⁶

Nel 1995 una nuova task force della WHO/ISFC ridefinì le cardiomiopatie come “patologie del miocardio associate a disfunzione cardiaca”. La nuova classificazione si basava sulla fisiopatologia dominante, o, dove possibile, su fattori eziologici/patogenetici, distinguendo tra cardiomiopatia dilatativa, ipertrofica, restrittiva, aritmogena del ventricolo destro (ARVC, entità di nuova introduzione) e non classificata. Pur riconoscendo che le aritmie e i disturbi di conduzione potessero essere delle patologie primitive del miocardio, la task force decise di non inserire queste malattie nella classificazione delle cardiomiopatie. Le patologie specifiche del muscolo cardiaco divennero “cardiomiopatie specifiche”, definite come “patologie del muscolo cardiaco associate a specifici disordini cardiaci o sistemici”.⁷

Con l’avvento di nuove tecniche di genetica molecolare, si identificarono nuove malattie cardiache con fenotipo esclusivamente aritmico, in cuori

strutturalmente normali. Nel 2005, il gruppo di Padova di Corrado et al. propose una nuova classificazione delle cardiomiopatie, includendo anche queste patologie caratterizzate da alterazioni esclusivamente elettriche, che vennero definite “canalopatie”, in quanto causate da mutazioni di geni che codificano per canali ionici o proteine associate. L’inserimento di queste malattie nel gruppo delle canalopatie fu ritenuto opportuno in quanto le aritmie sono esse stesse un indicatore di disfunzione cardiaca, indipendentemente dalla presenza di disfunzione meccanica. Le patologie comprese in questo gruppo sono la sindrome del QT lungo (LQTS), la sindrome del QT corto (SQTS), la sindrome di Brugada (BrS) e la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT).^{1, 2}

L’anno successivo fu pubblicata la classificazione dell’American Heart Association (AHA),³ in cui la genomica assume un ruolo preponderante. Le cardiomiopatie sono definite come “un eterogeneo gruppo di patologie del miocardio associate a disfunzione meccanica e/o elettrica, che solitamente (ma non invariabilmente) si manifestano con inadeguata ipertrofia o dilatazione ventricolare e sono dovute ad una varietà di cause che sono frequentemente genetiche. Le cardiomiopatie sono o confinate al cuore o parte di disordini sistemici generalizzati, portando spesso a morte cardiaca o progressiva disabilità connessa allo scompenso cardiaco”. All’interno di questa ampia definizione vennero incluse patologie associate ad una *failure* della performance miocardica, che si traduce in una disfunzione meccanica o puramente aritmica. Le cardiomiopatie vengono suddivise in primitive, se la patologia è esclusivamente del muscolo cardiaco, o secondarie nel caso in cui sia dovuta ad un disordine multisistemico che colpisce anche il miocardio. A loro volta le primitive sono distinte in base all’eziologia in genetiche, acquisite e miste.

Tra le cardiomiopatie genetiche si annoverano la cardiomiopatia ipertrofica, aritmogena del ventricolo destro, il ventricolo sinistro non compatto, le cardiomiopatie da accumulo di glicogeno, da disordini della conduzione, da miopatie mitocondriali, ed infine le canalopatie, ufficialmente rientranti nella classificazione.

Nelle cardiomiopatie miste, ossia prevalentemente non genetiche, rientrano la cardiomiopatia dilatativa e restrittiva (non-ipertrofica e non-dilatativa). Infine, l'ultimo gruppo di cardiomiopatie primitive, le acquisite, comprende la miocardite, adesso chiamata anche cardiomiopatia infiammatoria, la sindrome di Tako-Tsubo, o cardiomiopatia indotta da stress e la categoria "altre", in cui rientrano tipi rari di cardiomiopatie. (Figura 1)³

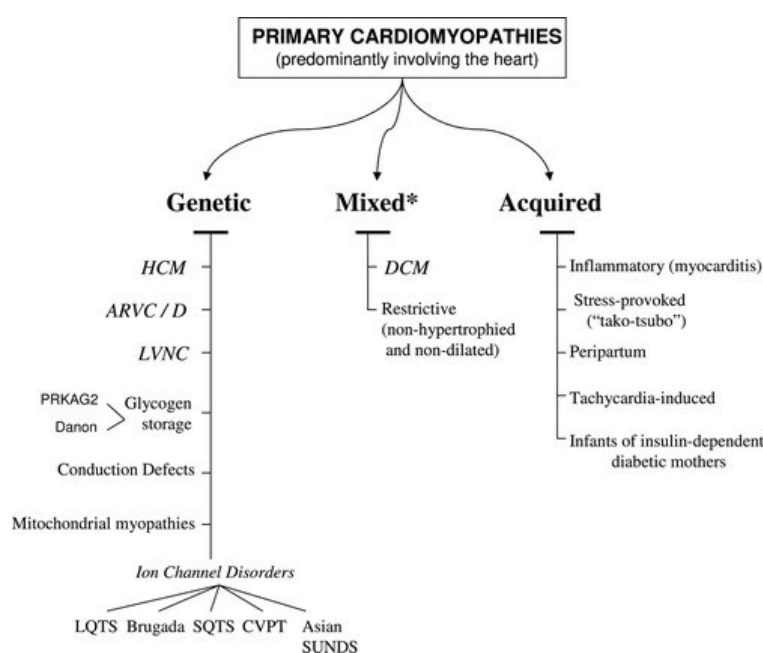


Figura 1. Classificazione dell'AHA delle cardiomiopatie³

Nel 2008 la European Society of Cardiology (ESC) stilò una classificazione delle cardiomiopatie in parte in contrasto con le nuove acquisizioni della classificazione AHA: poiché il fenotipo morfofunzionale è alla base della gestione clinica delle cardiomiopatie, secondo la ESC sarebbe dovuto continuare a rimanere alla base anche della classificazione. Vennero quindi individuati cinque gruppi principali: cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, restrittiva, aritmogena del ventricolo destro e non classificata. (Figura 2)⁸

Ciascun gruppo venne suddiviso ulteriormente in forme familiari/genetiche e non-familiari/non-genetiche. La ESC rifiutò quindi espressamente di inserire le canalopatie tra le cardiomiopatie, nonostante gli studi indicassero come mutazioni dei geni dei canali ionici potessero riflettersi in disturbi della conduzione e aritmie, non ritenendo sufficiente l'argomentazione.

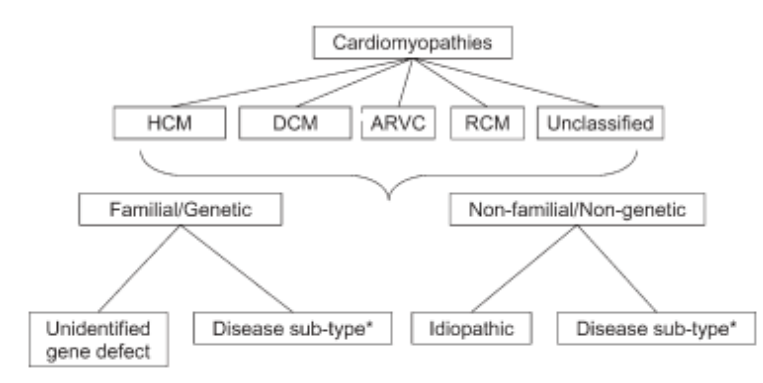


Figura 2. Classificazione dell'ESC delle cardiomiopatie ⁸

Una successiva classificazione proposta dalla World Heart Federation (WHF), integra la descrizione fenotipica, non più sufficiente per una stratificazione prognostica, con i nuovi dati genetici sempre più disponibili grazie alla Next Generation Sequencing. Viene proposto quindi di utilizzare un nuovo sistema classificativo, utilizzando cinque attributi da cui l'acronimo MOGE(S): fenotipo morfofunzionale (Morphofunctional, M), coinvolgimento d'organo (Organ involvement, O), eredità genetica o familiare (Genetic or familial inheritance, G), annotazione eziologica (Etiological annotation, E) ed eventualmente lo stato funzionale (Functional status, S), utilizzando lo stage della American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) e le classi funzionali della New York Heart Association (NYHA). Pur caratterizzando le cardiomiopatie in maniera più completa rispetto alle classificazioni precedenti, questo nuovo sistema non è di facile utilizzo nella pratica clinica, in quanto necessita di numerose informazioni, non sempre disponibili. ⁴

Nemmeno in questa classificazione vengono incorporate le canalopatie, poiché nei pochi reports allora evidenziati mutazioni dei canali ionici cardiaci in soggetti con cardiomiopatia non si poteva escludere vi fosse stata una incompleta genotipizzazione. Gli autori tuttavia riconoscono le malattie dei canali ionici come entità che si esprimono con un vasto spettro di fenotipi elettrici, tanto da suggerire una loro possibile nomenclatura specifica ed indipendente, rimanendo possibilisti nei confronti di una loro futura incorporazione nel sistema MOGE(S).

Nelle nuove linee guida ESC del 2023, le cardiomiopatie sono definite come “patologie del miocardio caratterizzate da anomalie strutturali e funzionali del

muscolo cardiaco, in assenza di malattia coronarica (CAD), ipertensione, patologie valvolari e anomalie cardiache congenite (CHD) tali da provocare l'alterazione miocardica osservata". Rispetto alle classificazioni tradizionali delle cardiomiopatie, le nuove linee guida ESC aggiungono il fenotipo della cardiomiopia non dilatativa del ventricolo sinistro (NDLVC), definita dal riscontro di cicatrice non ischemica o sostituzione fibroadiposa del miocardio ventricolare sinistro, indipendentemente dalla presenza di anomalie della motilità del ventricolo; oppure, dall'ipocinesia ventricolare sinistra isolata, in assenza di cicatrice. Anche in questo caso, in linea con la precedente classificazione, non è stato ritenuto opportuno includere le canalopatie nel gruppo delle cardiomiopatie.⁵

1.1.1 Cardiomiopia ipertrofica

La cardiomiopia ipertrofica (HCM) è una malattia primitiva del muscolo cardiaco caratterizzata dall'aumento degli spessori parietali del ventricolo sinistro non giustificabile da condizioni di anormale post-carico⁹, come l'ipertensione o la stenosi aortica. È la cardiomiopia diagnosticata più frequentemente, con una prevalenza che va da 1:500 quando la diagnosi è fenotipica a 1:200 se si prendono in considerazione anche i casi in cui è identificabile solo una mutazione patogenetica, e che sono a potenziale rischio di sviluppare la patologia.^{10 11}

Nella maggior parte dei pazienti con HCM, la patologia è una malattia geneticamente determinata a trasmissione autosomica dominante con penetranza variabile e ad espressione variabile^{12 13 14}; sono coinvolti più di 11 geni, codificanti per proteine con funzione contrattile o con funzione strutturale o regolatrice del sarcomero, espresse prevalentemente o esclusivamente a livello cardiaco. I geni più frequentemente interessati sono quello codificante per la catena pesante della β -miosina (MYH7) e quello della proteina C associata alla miosina (MYBPC3).^{15 16}

Per la HCM, non è stata dimostrata una correlazione genotipo-fenotipo, quindi l'analisi genetica non serve per determinare la prognosi dei pazienti. Per questo, la principale giustificazione all'esecuzione di un test genetico, è l'identificazione di familiari di pazienti con HCM portatori di mutazioni

patogenetiche che potrebbero essere a rischio di sviluppo della patologia. La genetica può anche permettere la diagnosi in pazienti in cui l'ipertrofia cardiaca è solo una delle manifestazioni di una sindrome complessa, come nel caso della malattia di Fabry o di Danon.¹⁷

Nel 5-10% dei casi, la HCM può essere causata da altre condizioni, rappresentate in *Figura 3*. Esiste infine una percentuale di pazienti in cui l'eziologia rimane sconosciuta.⁹

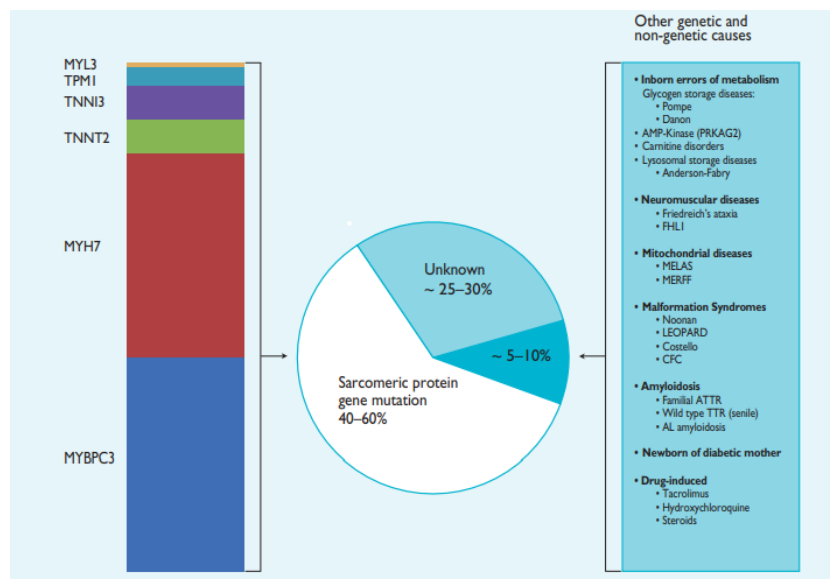


Figura 3. Classificazione eziologica della HCM⁹

Nella HCM, l'ipertrofia ventricolare può coinvolgere qualsiasi segmento del ventricolo sinistro; tuttavia, nella maggior parte dei casi l'aumento di spessore riguarda soprattutto il setto interventricolare anteriore. Inoltre, ci può essere un'alterazione dell'apparato valvolare mitralico, con un allungamento e un'antiorizzante del lembo mitralico anteriore, ipertrofia e dislocazione dei muscoli papillari e attaccamento anormale delle corde tendinee. Questi due fattori contribuiscono a creare un'ostruzione del tratto di efflusso (LVOTO), con un gradiente tipicamente superiore a 30 mmHg. Nel 70-80% dei casi il gradiente è dinamico e aumenta in situazioni di aumentata contrattilità miocardica o in caso di riduzione del precarico o del post-carico.^{18 19}

Anche in assenza di LVOTO, il paziente può manifestare intolleranza allo sforzo o sintomi di scompenso cardiaco, dovuti alla disfunzione diastolica che si

può sviluppare a causa di un alterato riempimento ventricolare, associato alla disomogeneità nella contrazione e nel rilasciamento del ventricolo ²⁰. L'alterata *compliance* del miocardio comporta l'aumento delle pressioni di riempimento ventricolari con una conseguente dilatazione dell'atrio sinistro, che rappresenta un fattore favorente lo sviluppo di fibrillazione atriale. La disfunzione diastolica fa sì che in questi pazienti il riempimento ventricolare sia molto dipendente dalla sistole atriale, e questo può causare una scarsa tolleranza per la fibrillazione atriale o altre aritmie sopraventricolari. ²¹

Istologicamente, la CMI è caratterizzata da *myocardial disarray*, con cardiomiociti ipertrofici, di morfologia bizzarra e con multiple connessioni intracellulari disordinate che portano le cellule a non essere più appaiate correttamente. ²² Tra i cardiomiociti è presente fibrosi sostituiva, che rappresenta l'esito di ischemie miocardiche a cui questi soggetti sono particolarmente predisposti a causa di un *mismatch* tra la richiesta e l'apporto di ossigeno, e che clinicamente si manifestano con angina da sforzo o post-prandiale. Ciò è dovuta a vari meccanismi tra cui una proliferazione capillare inadeguata rispetto all'ipertrofia dei cardiomiociti, la riduzione del flusso coronarico per l'aumento delle pressioni intraventricolari, l'alterazione strutturale del microcircolo con peggiorata reattività vascolare e ipertrofia dello strato mediale delle arteriole e la presenza di ponti miocardici che possono comprimere le coronarie durante la sistole. ²³ Queste alterazioni vengono peggiorate dalla presenza di una funzione sistolica iperdinamica o da alte pressioni di riempimento ventricolare o nel caso ci sia una concomitante presenza di aterosclerosi severa nei vasi coronarici. La fibrosi miocardica e il *myocardial disarray* sono il substrato ideale per lo sviluppo di aritmie ventricolari maligne, che rappresentano una delle principali cause di morte nei pazienti con HCM. ²⁴

La diagnosi si effettua con il riscontro di uno spessore del ventricolo sinistro maggiore o uguale a 15 mm nell'adulto, mentre nei bambini si considerano patologici valori che superano le 2 deviazioni standard dalla media di spessori considerati normali per età e superficie corporea. Nei parenti di primo grado di pazienti con HCM, è diagnostica la presenza di uno spessore ventricolare sinistro

≥ 13 mm.²⁵ Nella maggior parte dei casi, l'esame utilizzato per la diagnosi è l'ecografia transtoracica (ETT), che permette di valutare anche le dimensioni delle camere cardiache, la funzione diastolica, e la presenza di LVOTO. La risonanza magnetica è una tecnica in grado di completare il processo diagnostico della CMI grazie alla sua alta risoluzione spaziale e valutazione della fibrosi miocardica dopo iniezione di mezzo di contrasto. (Figura 4)

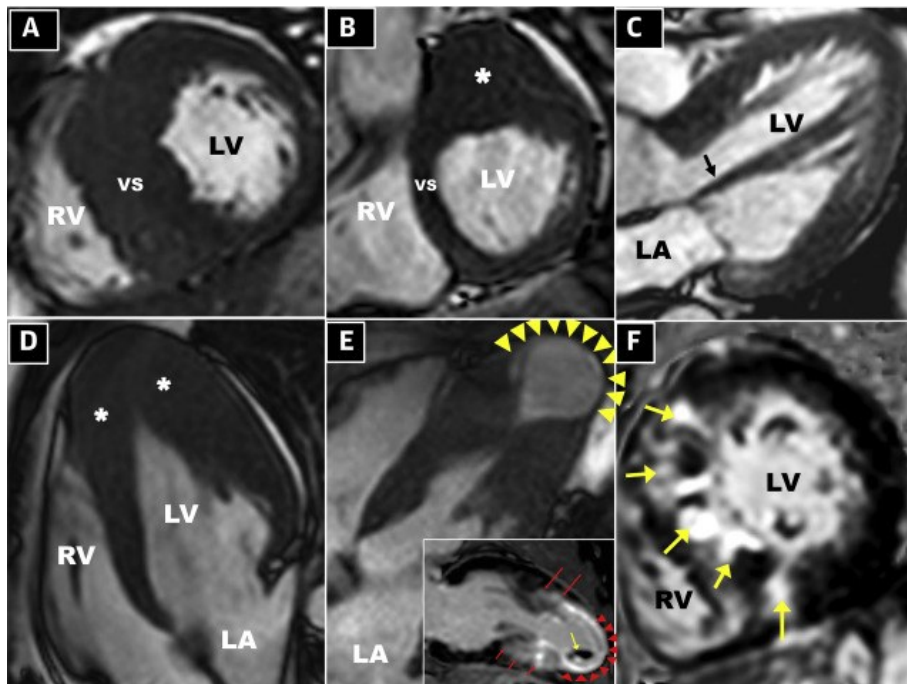


Figura 4. Diversi fenotipi di HCM alla risonanza. (A) ipertrofia settale isolata, a maggior rischio di eventi aritmici. (B) ipertrofia della parete anterolaterale (asterisco), molto difficile da diagnosticare solo con l'ecografia. (C) inserzione del papillare direttamente sul lembo anteriore della mitrale (freccia), senza interposizione delle corde tendinee. Questa anomalia predispone ad un anormale movimento del lembo in sistole, che può causare LVOTO. (D) Ipertrofia apicale isolata (asterischi), che conferisce al cuore un aspetto "ad asso di picche". (E) Aneurisma apicale (freccie) associato ad avvicinamento medio-ventricolare tra setto e parete libera. In piccolo si vede l'aneurisma (freccie piccole rosse) circondato da aree di fibrosi (LGE, freccie rosse più grandi), ad elevato rischio di aritmie ventricolari. All'interno dell'aneurisma c'è un trombo (freccia gialla) a rischio di embolizzazione. (F) LGE settale (freccie) in un paziente con FE conservata, ad elevato rischio aritmico. LA: atrio sinistro; LV: ventricolo sinistro; RV: ventricolo destro; VS: setto interventricolare.²⁶

La cardiomiopatia ipertrofica presenta un ampio spettro di manifestazioni, che si possono dividere in cinque fenotipi clinici principali: ²⁶

- Decorso clinico benigno, senza bisogno di trattamento;
- LVOTO severo, con sintomi di scompenso cardiaco;
- Rischio aritmico elevato con aumentata probabilità di morte cardiaca improvvisa, per cui è importante la stratificazione del rischio. I pazienti giovani hanno un maggior rischio di SCD; in soggetti di età inferiore ai 35 anni, è maggiore l'incidenza di aritmie ventricolari non sostenute (NSVT), ipertrofia ventricolare sinistra severa e sincope inspiegata, che sono fattori di rischio indipendenti di SCD.²⁷ Anche la storia familiare suggestiva per morte cardiaca improvvisa riveste un ruolo importante nella stratificazione del rischio, mentre sembra essere meno rilevante per i bambini con HCM, probabilmente a causa di maggior insorgenza di mutazioni *de novo*, dell'inclusione di mutazioni non sarcomeriche e dell'*under-reporting* della storia familiare nei pazienti pediatrici. L'aumento del diametro atriale sinistro aumenta l'incidenza di SCD, e va preso in considerazione anche per valutare la probabilità di insorgenza di aritmie sopraventricolari come la fibrillazione atriale; non ci sono dati che correlino il volume e l'area dell'atrio sinistro con il rischio di SCD. Esistono numerosi studi di associazione tra LVOTO e SCD, tuttavia è da definire con il valore prognostico dell'ostruzione del tratto di efflusso provocata da sforzo e l'efficacia della terapia, medica o invasiva, nella prevenzione della morte improvvisa aritmica;
- Insorgenza di fibrillazione atriale e rischio di stroke embolico;
- Scompenso cardiaco avanzato, anche in assenza di LVOTO severo.

TERAPIA ⁵

Il trattamento dei sintomi nei pazienti con HCM dipende dall'eventuale presenza di LVOTO. In assenza di ostruzione, gli obiettivi del trattamento sono il controllo delle aritmie come la fibrillazione atriale, la riduzione delle pressioni di riempimento ventricolare e il controllo dell'angina. La terapia è quella dello scompenso cardiaco se FE < 50%, mentre in presenza di FE > 50% si basa su beta

bloccanti, calcio antagonisti non diidropiridinici e diuretici a basse dosi. I pazienti con insufficienza diastolica o sistolica progressiva nonostante la terapia medica possono essere candidati al trapianto.

I pazienti sintomatici con LVOTO > 50 mmHg sono trattati in prima linea con beta bloccanti, seguiti da calcio antagonisti non diidropiridinici, disopiramide o mavacamten (inibitore della miosina ATPasi, indicazione di classe IIa) in caso di fallimento terapeutico. Se i sintomi persistono nonostante terapia medica ottimale, è indicata la miomectomia settale oppure l'alcolizzazione settale percutanea. Nel primo caso l'intervento consiste nell'asportazione di una piccola parte del setto prossimale, in modo che si risolva almeno in parte l'ostruzione, diminuiscano i gradienti e quindi anche la sintomatologia del paziente. L'alcolizzazione percutanea consiste nell'iniezione di alcol puro attraverso un ramo coronarico, che va a creare un infarto localizzato nel setto basale: si diminuisce così lo spessore e la contrattilità di quella parte di miocardio, andando a liberare il tratto d'efflusso e riducendo il movimento anomalo del lembo mitralico anteriore. Non ci sono studi randomizzati di confronto tra questi due interventi, ma alcune metanalisi hanno dimostrato come entrambi migliorino la sintomatologia, con tassi sovrapponibili di mortalità.

Prevenzione della morte cardiaca improvvisa

La principale aritmia fatale riscontrata nei pazienti con HCM è la fibrillazione ventricolare, per la quale la terapia è rappresentata dall'impianto di ICD. I farmaci antiaritmici, infatti, non si sono dimostrati efficaci nel prevenire questo tipo di complicanza. Le linee guida ESC 2023 raccomandano l'impianto di ICD in prevenzione secondaria nei pazienti con HCM e aspettativa di vita superiore ad un anno che sono andati incontro ad arresto cardiaco causato da tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare, o con tachicardia ventricolare sostenuta che ha causato sincope o instabilità emodinamica.

Per quanto riguarda la prevenzione primaria, le linee guida raccomandano l'utilizzo dell'HCM-risk score, che calcola il rischio di SCD a 5 anni basandosi su diversi fattori: età del paziente, spessore massimo della parete del ventricolo

sinistro, diametro dell'atrio sinistro, gradiente pressorio del LVOT, anamnesi familiare di SCD, storia personale di NSVT e sincope inspiegata. Nei pazienti con rischio alto (> 6%) l'ICD dovrebbe essere considerato (indicazione di classe IIa), mentre può essere preso in considerazione in pazienti con rischio intermedio (4-6%) o basso (< 4%), in presenza di fattori di rischio.

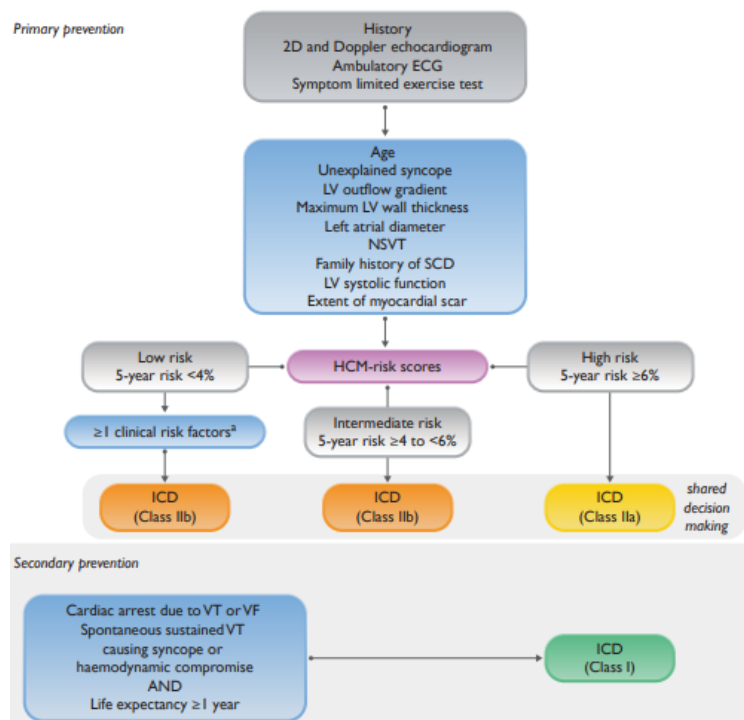


Figura 5. Linee guida ESC 2023 sull'impianto di ICD nei pazienti con HCM.

Esistono altri fattori di rischio di SCD che, pur non essendo compresi nell'HCM-risk score, vanno considerati per una migliore stratificazione del rischio aritmico:

- Aneurisma apicale sinistro, ovvero una regione acinetica o discinetica, a parete sottile, della parte più distale del ventricolo sinistro che spesso si associa ad un gradiente pressorio intracavitario. Basandosi su alcuni studi che descrivevano una relazione tra l'aneurisma apicale e l'insorgenza di tachicardia ventricolare monomorfa, le linee guida AHA/ACC del 2020, suggeriscono l'impianto di ICD in pazienti con riscontro di aneurisma (raccomandazione di classe IIa)²⁵. Nelle linee guida ESC 2023, tuttavia, i dati che emergono da questi studi non sono

considerati sufficienti per stabilire un valore predittivo indipendente dell'aneurisma apicale; per questo motivo, nei pazienti con aneurisma apicale del ventricolo sinistro, la decisione sull'impianto di ICD dovrebbe essere presa considerando il rischio del paziente calcolato con l'HCM-risk score, e non solo in base alla presenza dell'aneurisma stesso;

- Disfunzione ventricolare sinistra (LVSD), definita come FE<50%. Nonostante esistano studi che dimostrano un aumento di incidenza di SCD in pazienti con LVSD, il valore indipendente e addizionale della disfunzione ventricolare rispetto agli strumenti di stratificazione del rischio non è stato investigato. Per questo, la riduzione della frazione di eiezione dovrebbe essere considerata solo dopo la stratificazione del rischio aritmico sulla base dell'HCM-risk score: nei pazienti con rischio basso (< 4%) di SCD a 5 anni, in presenza di FE < 50% potrebbe essere considerato l'impianto di ICD (indicazione di classe IIb);
- Evidenza di LGE alla risonanza magnetica che, soprattutto quando esteso, aumenta il rischio di SCD ²⁸; anche in questo caso, tuttavia, i dati sul valore della risonanza rispetto agli strumenti di stratificazione del rischio sono limitati. Per questo, l'indicazione è quella di considerare l'impianto di ICD in pazienti a rischio basso di SCD secondo l'HCM-risk score, in presenza di LGE in più del 15% della massa del ventricolo sinistro (indicazione di classe IIb);
- Varianti sarcomeriche. Nonostante i tentativi di classificare le varianti genetiche come "maligne" o "benigne", gli studi non hanno dimostrato un ruolo predittivo indipendente della genetica sul rischio di SCD. Allo stesso modo, i dati sul rischio di SCD associato alla presenza di multiple varianti sarcomeriche non sono concordi tra i vari studi. Per questo, la valutazione delle varianti sarcomeriche non è raccomandata per la decisione sull'impianto di ICD in pazienti con rischio basso o intermedio di SCD.

1.1.2 Cardiomiopatia dilatativa

La cardiomiopatia dilatativa (DCM) è caratterizzata da dilatazione del ventricolo sinistro e disfunzione sistolica, non spiegate unicamente da condizioni di overload o da malattia coronarica. La dilatazione ventricolare destra e la conseguente alterazione della funzione ventricolare possono essere presenti ma non sono necessarie per la diagnosi.⁵ La valutazione della reale prevalenza della DCM nella popolazione generale è difficile e si può approssimativamente stimare essere di 1:2500 tra la popolazione generale e di 1:250-400 tra la popolazione con scompenso cardiaco; l'incidenza annuale è pari a 5-7 casi su 100000 individui. La vera incidenza della malattia è però probabilmente maggiore poiché molti casi sono asintomatici e quindi non diagnosticati.²⁹

Nel 30-40% dei casi la DCM si presenta come patologia genetica, spesso a trasmissione autosomica dominante, anche se ci sono casi di trasmissione ereditaria autosomica recessiva, X-linked e con pattern mitocondriale. Le mutazioni principali sono a carico dei geni codificanti per proteine del citoscheletro, del sarcomero, della membrana nucleare.; tra più frequenti ci sono quelle della titina (15-20% dei casi), del fosfolambano e della laminina A/C.³⁰ Tali mutazioni alterano il funzionamento dei cardiomiociti, con alterazioni della produzione e della trasmissione della forza contrattile, dell'integrità dei sarcomeri e dell'architettura citoscheletrica e nucleare. Tutto ciò si traduce in una riduzione della contrattilità cardiaca e in fibrosi miocardica, la quale aumenta il rischio di aritmie e scompenso cardiaco. Alcune mutazioni più di altre causano un rischio aumentato di morte cardiaca improvvisa, e questo causa importanti implicazioni sulla gestione terapeutica del paziente. (Figura 6)^{5 29}

Gene	Annual SCD rate	Predictors of SCD
<i>LMNA</i> ^{185,186,438,541,865,878,879}	5–10%	Estimated 5-year risk of life-threatening arrhythmia using <i>LMNA</i> risk score (https://lmna-risk-vta.fr)
<i>FLNC</i> -truncating variants ^{866,867,880}	5–10%	LGE on CMR LVEF < 45%
<i>TMEM43</i> ^{868,881}	5–10%	Male Female and any of the following: LVEF < 45%, NSVT, LGE on CMR, >200 VE on 24h Holter ECG
<i>PLN</i> ^{542,882,883}	3–5%	Estimated 5-year risk of life-threatening arrhythmia using <i>PLN</i> risk score (https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny) LVEF < 45% LGE on CMR NSVT
<i>DSP</i> ^{185,186}	3–5%	LGE on CMR LVEF < 45%
<i>RBM20</i> ⁸⁶⁹	3–5%	LGE on CMR LVEF < 45%

Figura 6. Genotipi di DCM ad alto rischio e fattori predittori di SCD ad essi associati. DSP: desmoplachina; FLNC: filamina C; LMN: laminina A/C; PLN: fosfolambano; RMB: RNA binding motif protein

Nella restante percentuale di casi, la DCM è dovuta a cause non genetiche^{31 32}. Una delle eziologie principali è quella infiammatoria, che può portare allo sviluppo di DCM post miocarditica. La miocardite è una patologia caratterizzata dalla presenza di un processo infiammatorio a carico del miocardio; può essere reversibile, se si ha uno spegnimento del processo infiammatorio oppure si può assistere ad una progressione della malattia fino allo sviluppo di DCM (30% dei casi di miocardite). Le miocarditi di origine virale sono considerate come una delle principali cause di DCM; l'infiammazione del miocardio si può verificare anche in assenza di infezioni, come nel caso di miocardite granulomatosa, che include la sarcoidosi e la miocardite a cellule giganti, o nei pazienti con malattie autoimmuni, come connettiviti e vasculiti.

La DCM può svilupparsi in seguito ad intossicazioni o ad accumulo di sostanze.³³ La cardiomiopatia alcolica è una forma di DCM causata da una cronica ed eccessiva assunzione di alcol; si stima che la percentuale di CMD alcolica tra i decessi per cardiomiopatia sia del 6,9% a livello globale, ed è più frequente negli

uomini, in particolare in soggetti che consumano una quantità di alcol superiore a 90 g al giorno per un periodo di tempo superiore a cinque anni. La DCM alcolica si sviluppa progressivamente in modo dose-dipendente: in generale, segni precoci di cardiomiopatia alcolica sono la dilatazione del ventricolo sinistro, l'aumento della massa ventricolare e l'ispessimento della parete posteriore e settale. Alcuni studi sembrano mostrare la reversibilità del danno cardiaco in caso di astensione. La diagnosi di CMD alcolica si basa su una storia di consumo di alcol associata ad una cardiomiopatia altrimenti ingiustificata.

Oltre all'alcol anche altri composti chimici possono portare allo sviluppo di DCM, come droghe quali cocaina ed anfetamine, antiretrovirali, antidepressivi e stabilizzanti dell'umore, farmaci antineoplastici e antipsicotici. Tra i farmaci che più frequentemente causano DCM ci sono le antracicline, in particolare la doxorubicina ³⁴, e il Trastuzumab, anticorpo monoclonale diretto contro il recettore HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2). ³⁵

Una forma particolare di DCM è la cardiomiopatia peripartum (PPCM), una cardiomiopatia idiopatica che si presenta con un'insufficienza cardiaca secondaria a una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, che può colpire le donne durante la fine della gravidanza o nei mesi successivi al parto. ³⁶ Il ventricolo sinistro può non essere dilatato ma la frazione di eiezione è quasi sempre ridotta con valori inferiori a 45%. I meccanismi patologici che stanno alla base dello sviluppo della malattia sono complessi e numerosi e, dal momento che solo alcune donne sviluppano PPCM, è probabile che ci sia una predisposizione genetica. Per fare diagnosi di PPCM è necessario escludere possibili ricadute di patologie cardiache già presenti secondarie alle modifiche emodinamiche che avvengono durante la gravidanza. Il decorso clinico è molto variabile: si può avere un recupero completo della funzione ventricolare, fenomeno che può avvenire fino a due anni dopo la diagnosi, lo sviluppo di una condizione cronica emodinamicamente stabile o una rapida progressione della malattia fino all'insufficienza cardiaca, con necessità di supporto circolatorio meccanico o di trapianto cardiaco.

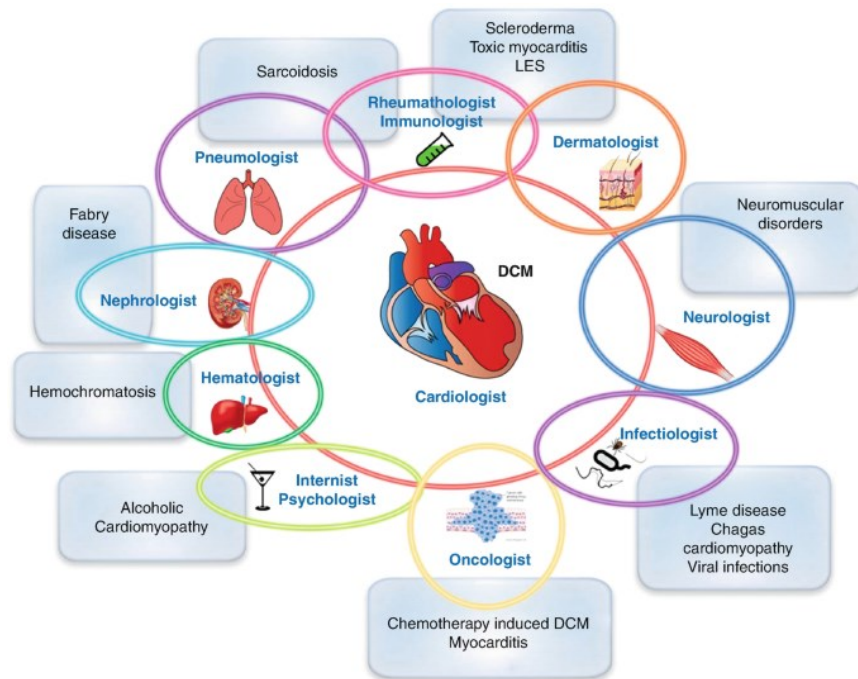


Figura 7. Possibili cause non genetiche di DCM³⁷

Indipendentemente dall'eziologia, nei pazienti con DCM si assiste ad una riduzione della contrattilità miocardica e della funzione sistolica, soprattutto del ventricolo sinistro. La conseguente dilatazione comporta un aumento della pressione telediastolica ventricolare non accompagnata ad una sufficiente ipertrofia parietale, portando nel tempo a una riduzione della frazione di eiezione. Inoltre si assiste a un'alterazione sia del rilasciamento ventricolare. La dilatazione ventricolare sinistra comporta una dislocazione dei muscoli papillari con conseguente insufficienza mitralica, che può portare alla comparsa di segni e sintomi di scompenso cardiaco sinistro. L'aumento delle pressioni di riempimento si riflette sulla circolazione polmonare e sulle sezioni destre del cuore, con conseguente comparsa di segni e sintomi di scompenso cardiaco destro. In alcuni casi, la prima presentazione della patologia può essere un arresto cardiaco improvviso da fibrillazione ventricolare.

La diagnosi di DCM si basa principalmente sull'imaging e può essere fatta in due situazioni: ³⁸

- Disfunzione del ventricolo sinistro o biventricolare ($FE < 45\%$) e dilatazione (volume o diametro telediastolico con valore >2

deviazioni standard rispetto al normale secondo i nomogrammi, corretti sulla base della superficie corporea (BSA) e dell'età, o BSA e sesso) in assenza di condizioni cliniche di aumento del post-carico o coronaropatia;

- Disfunzione del ventricolo sinistro o biventricolare (FE < 45%) senza dilatazione, in assenza di condizioni cliniche di aumento del post-carico o coronaropatia.

TERAPIA⁵

I pazienti affetti da DCM che si presentano con i sintomi di uno scompenso cardiaco, con o senza riduzione della FE, dovrebbero essere trattati secondo le linee guida sullo scompenso (con ACEi/sartani/sacubitril + valsartan, beta bloccanti, inibitori del recettore dei mineralcorticoidi, SGLT2 inibitori). Non ci sono evidenze, invece, su quale sia la strategia migliore da mettere in atto per i pazienti asintomatici e senza disfunzione ventricolare, anche se la terapia per lo scompenso potrebbe essere presa in considerazione, per prevenire l'insorgenza di sintomi e disfunzione ventricolare (indicazione di classe IIb e livello di evidenza C).

Prevenzione della morte cardiaca improvvisa

Per quanto riguarda la prevenzione della morte improvvisa in questi pazienti, le linee guida sono più definite. Nei soggetti che hanno sviluppato aritmie ventricolari sostenute con instabilità emodinamica è raccomandato l'impianto del defibrillatore in prevenzione secondaria.

La decisione sull'impianto di ICD in prevenzione primaria è più complessa. I dati degli studi non sono concordi nello stabilire l'utilità del defibrillatore nei pazienti con FE inferiore al 35% in assenza di malattia coronarica. Il DANISH trial (The Danish Study to Assess the Efficacy of Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure on Mortality), di cui è stato recentemente pubblicato un follow-up di quasi 10 anni, ha dimostrato che l'impianto di ICD in prevenzione primaria in pazienti con insufficienza cardiaca sistolica non ischemica, non portava ad un beneficio nella sopravvivenza globale, pur riducendo la mortalità in pazienti di età inferiore ai 70 anni ³⁹ ⁴⁰. Un'altra

metanalisi, tuttavia, dimostra che l'impianto di ICD migliora la sopravvivenza dei pazienti con DCM, anche se in misura minore rispetto ai pazienti con malattia coronarica ⁴¹. Secondo le linee guida, l'impianto di ICD dovrebbe essere considerato in prevenzione primaria nei pazienti con DCM e FE < 35% (indicazione di classe IIa).

A differenza di quanto detto per la HCM, nei pazienti con DCM sono state individuate delle mutazioni genetiche che comportano un rischio aumentato di SCD, anche in assenza di una frazione d'eiezione severamente ridotta (Figura 5). Il rischio di SCD cambia in base al tipo di mutazione, e per alcune di queste sono presenti degli score che permettono una ulteriore stratificazione del rischio; un esempio è il LMNA-risk VTA calculator per i pazienti con mutazione della laminina, che prende in considerazione età del paziente, tipo di mutazione, presenza di blocco atrio-ventricolare, storia di NSVT e frazione d'eiezione. Le linee guida più recenti, tuttavia, non delineano dei cut-off specifici per l'utilizzo di questi score, ma raccomandano una valutazione globale del paziente per la decisione sull'impianto di ICD. Nei pazienti con DCM, quindi, è necessaria una valutazione del genotipo e, in caso di riscontro di varianti genetiche ad alto rischio, va preso in considerazione l'impianto di ICD (raccomandazione di classe IIa o IIb a seconda del gene e di altri fattori di rischio).

In pazienti con FE > 35% e in assenza di varianti genetiche ad alto rischio, l'impianto di defibrillatore può essere considerato in caso di evidenza di LGE alla risonanza, che è stato dimostrato essere un fattore di rischio di aritmie ventricolari e mortalità per tutte le cause. Ulteriori elementi da prendere in considerazione per l'impianto di ICD sono la storia di sincope e di NSVT e il burden di ectopia ventricolare; per quest'ultimo parametro non esiste un cut-off specifico che indichi l'impianto di ICD, per cui la decisione deve essere presa in base al contesto clinico. La valutazione mediante stimolazione elettrica programmata dei pazienti con sincope inspiegata potrebbe essere presa in considerazione in pazienti con DCM e distrofia miotonica, ma non è ancora stata dimostrata l'efficacia clinica di tale esame.

Le linee guida ESC 2023 inseriscono nelle cardiomiopatie la cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro (NDLVC), definita come riscontro di cicatrice non ischemica o sostituzione fibroadiposa del miocardio ventricolare sinistro, indipendentemente dalla presenza di anomalie della motilità del ventricolo; oppure, dall'ipocinesia ventricolare sinistra isolata, in assenza di cicatrice. Pur essendo una patologia a sé stante, la NDLVC presenta notevoli sovrapposizioni sia per quanto riguarda le alterazioni geniche che per la presentazione clinica con le altre cardiomiopatie, in particolare con la cardiomiopatia dilatativa e con la aritmogena. Le indicazioni sulla gestione dello scompenso cardiaco e delle manifestazioni aritmiche in questi pazienti sono sovrapponibili a quelle dei soggetti con altre cardiomiopatie. I dati sulla stratificazione del rischio aritmico dei pazienti con NDLVC sono molto limitati; per questo motivo, la Task Force ESC raccomanda di seguire le stesse linee guida della DCM per quanto riguarda la prevenzione primaria in questi pazienti. (Figura 8)

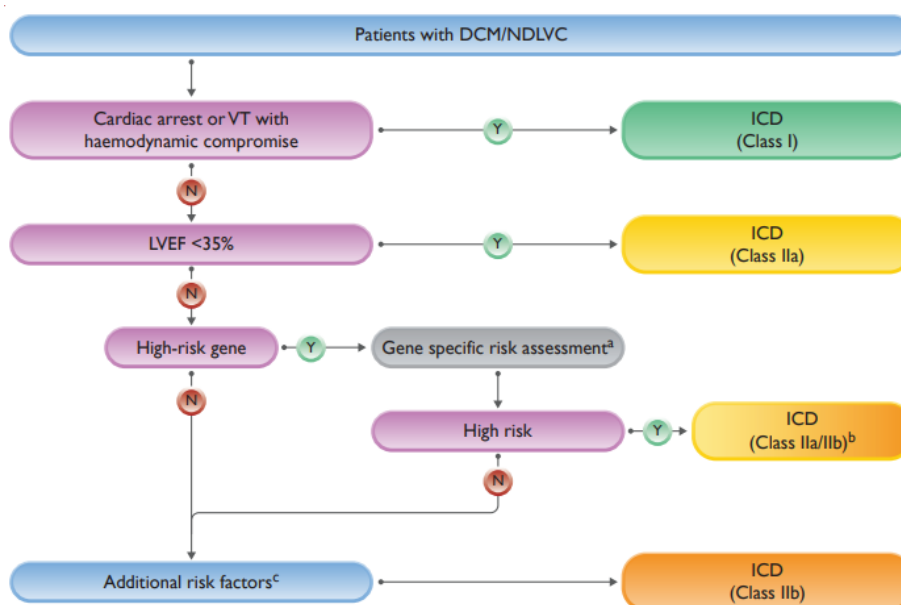


Figura 8. Linee guida ESC 2023 sull'impianto di ICD nei pazienti con DCM/NDLVC.

1.1.3 Cardiomiopatia aritmogena

La cardiomiopatia aritmogena (ACM) è una malattia geneticamente determinata del muscolo cardiaco, caratterizzata dalla sostituzione del miocardio con tessuto fibro-adiposo. Questo substrato comporta alterazioni della cinetica ventricolare e predispone ad aritmie potenzialmente fatali ⁴²⁻⁴⁶. Gli atleti hanno un rischio maggiore di morte cardiaca improvvisa, in quanto sono più frequentemente colpiti da aritmie per le quali l'attivazione del sistema adrenergico costituisce un trigger ^{47,48}.

Storicamente la malattia era stata denominata cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (*ARVC*), a sottolineare il predominante coinvolgimento di questa camera cardiaca. Successivamente, grazie a studi autoptici e al sempre maggiore utilizzo della risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto, venne dimostrato che sono presenti anche varianti biventricolari (*ABVC*) o a prevalente coinvolgimento del ventricolo sinistro (*ALVC*). Ciò ha fatto sì che la patologia venisse ridefinita come cardiomiopatia aritmogena (*CA*) ^{44,45,49}. Le nuove linee guida ESC 2023, tuttavia, distinguono la *ARVC*, che indica le forme ad esclusivo coinvolgimento del ventricolo destro, dalle forme a coinvolgimento del ventricolo sinistro, le quali vengono incluse nel gruppo delle *NLVC*. ⁵

La prevalenza della patologia varia, in base agli studi presi in considerazione e all'area geografica, da 1:1000 a 1:5000. Tuttavia, la penetranza incompleta e la variabilità fenotipica rendono difficile valutare la reale prevalenza della malattia, che probabilmente è sottostimata. ⁴⁶ La patologia è più frequente nei maschi, con un rapporto 3:1; gli uomini hanno anche una maggiore probabilità di aritmie maligne, morte cardiaca improvvisa e necessità di trapianto rispetto ai soggetti femminile. Questo differente decorso clinico è spiegato dal ruolo protettivo degli estrogeni nei confronti dei cardiomiociti, e dal fatto che gli uomini generalmente svolgono esercizio fisico di quantità e intensità maggiori. ^{42 43}

Sono stati rinvenuti 26 geni che potrebbero essere coinvolti nella patogenesi della *CA*, ma solo 8 di questi hanno dimostrato una forte o almeno moderata associazione con la stessa. ⁵⁰ La maggior parte delle mutazioni (30-50%)

è a carico di geni desmosomiali, codificanti per proteine che consentono l'adesione tra due cardiomiociti adiacenti. I geni maggiormente coinvolti variano a seconda dell'area geografica presa in considerazione: in Italia e nel Regno Unito sono più frequenti quelli a carico della *plakofilina* (PKP2 10-45%), della *desmoplakina* (DSP 10-15%), della *desmogleina* (DSG2 7-10%) e infine della *desmocollina* e *desmoplakina* (DSC2 e JUP 1-2%).⁵¹ Geni non desmosomiali coinvolti nella patogenesi della CA sono ad esempio TMEM43, che codifica per una proteina coinvolta nel pathway di PPAR γ , il gene del fosfolambano e quello della desmina.

È stato osservato che la malattia spesso si manifesta in soggetti che sono portatori di più di una mutazione, infatti il 16% della popolazione sana possiede una mutazione a carico dei principali geni responsabili di CA. Per far fronte a queste osservazioni si è proposta un'eziopatogenesi più complessa, con meccanismo a *second hit* nel quale l'ulteriore contributo allo sviluppo di malattia può essere dovuto o ad alterazioni geniche addizionali o a fattori ambientali. Il trigger più conosciuto e sicuramente più influente è lo sforzo fisico intenso, soprattutto per i soggetti che praticano sport di endurance.⁵²

L'aspetto che caratterizza la CA è la perdita dei cardiomiociti e la loro sostituzione con tessuto fibroadiposo. La cicatrice che ne deriva è un segno distintivo, ma caratteristico delle forme di malattia più avanzate, mentre il quadro istologico delle fasi più precoci è molto simile a quello della miocardite acuta⁵³. Le alterazioni avanzano dall'epicardio verso l'endocardio e in alcuni casi possono divenire transmurali, causando la formazione di aneurismi.

Il ventricolo destro è la camera più spesso affetta dalla patologia, per via del suo ridotto spessore. Le alterazioni patologiche sono più frequentemente rinvenute in tre aree, che prendono il nome di "*triangolo della displasia*" (figura 9): l'ostio tricuspidalico, la zona di efflusso e l'apice del ventricolo destro.^{46 54}

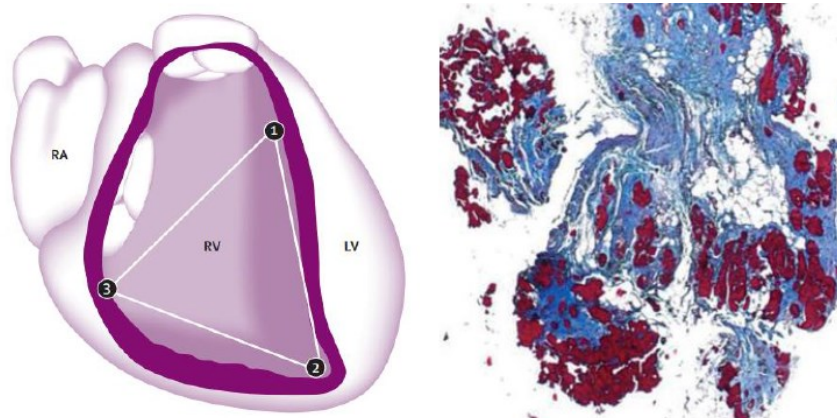


Figura 9. A destra il triangolo della displasia, mentre a sinistra un campione biotico di endocardio con colorazione tricromica che denota le aree di fibrosi e sostituzione fibroadiposa

Studi più recenti hanno però evidenziato come nel 76% dei casi la malattia si presenti in forma bilaterale e dal momento che la zona più colpita del ventricolo sinistro è la parete infero-laterale è stata conosciuta l'espressione di "quadrangolo della ARCV"^{44,46}. A questo livello il processo di sostituzione fibroadiposa è maggiormente lineare e, per via del maggiore spessore delle pareti, non diviene quasi mai transmurale.

Anche gli atri, seppur più raramente, possono essere coinvolti dall'infiltrazione fibro-adiposa, che a questo livello potrebbe rendersi responsabile di aritmie atriali o disfunzioni del nodo del seno.

Il tessuto fibroso viene depositato a seguito della necrosi o dell'apoptosi dei cardiomiociti⁵⁴. L'apoptosi comporta la differenziazione di alcuni precursori in fibroblasti secernenti collagene, mentre la necrosi causa la formazione di foci infiammatori linfomonocitari con rara presenza di cellule giganti.

La progressione della malattia non avviene in maniera lineare ma è scandita da *flares infiammatori*, ai quali segue la morte dei cardiomiociti in aree precedentemente quiescenti. Il quadro istologico infiammatorio rende le fasi iniziali della CA molto simile ad una miocardite acuta e ha fatto supporre che, oltre alla eziologia genetica, potessero essere coinvolti insulti di carattere tossico, infettivo (virus cardiotropici) o autoimmune nella sua patogenesi^{55,56}.

La malattia è spesso silente nelle sue prime fasi e le manifestazioni compaiono in età molto diverse nei vari soggetti. I primi sintomi della CA si manifestano di solito tra i venti e i quarant'anni e tipicamente consistono in episodi aritmici che vengono riferiti come cardiopalmo o sincope. Soprattutto nella fase avanzata, la patologia può manifestarsi come dolore toracico o con sintomi caratteristici dello scompenso cardiaco; questi sintomi atipici sono da attribuirsi alla disfunzione della cinetica regionale o globale, esito della sostituzione fibrotica del miocardio.^{46 47 51}

La forma più studiata della patologia è la forma classica (ARVC), che è stata suddivisa in 4 fasi progressive che riflettono il graduale avanzamento della malattia:

- *Fase silente o occulta (concealed)*, asintomatica e con alterazioni strutturali non oggettivabili. A sua volta questa fase potrebbe essere divisa in fase pre-istologica, dalla nascita del soggetto all'iniziale sviluppo del processo patologico; fase preclinica, in cui sono osservabili solo le alterazioni istologiche ma non vi è stato ancora l'esordio sintomatologico; fase presintomatica, con evidenti anomalie strutturali ma scarsi episodi aritmici, per lo più rinvenibili all'ECG sotto forma di battiti prematuri;
- *Fase manifesta (overt)*, con manifestazioni aritmiche ed evidenti anomalie morfo-funzionali;
- *Fase di insufficienza ventricolare destra*, condizione dovuta alla perdita di forza contrattile causata dalla progressiva sostituzione del miocardio da tessuto fibro-adiposo;
- *Fase di insufficienza biventricolare* per l'estensione del processo patologico anche al ventricolo sinistro.

Anche se gli episodi aritmici iniziano a presentarsi, nella maggior parte dei casi, nella fase *overt*, il paziente è da subito suscettibile ad aritmie, a causa della instabilità elettrica dovuta al malfunzionamento delle gap junctions. Dal momento che le aritmie che insorgono in fase preclinica si sviluppano su cuori privi di cicatrici fibrotiche, questi pazienti avranno più frequentemente fibrillazioni ventricolari. In particolare, le FV sono dovute a meccanismi cellulari infiammatori che si

sviluppano in seguito alla necrosi dei cardiomiociti, e prendono il nome di *hot phases*.

Invece, nel caso di malattia più avanzata, in cui c'è già stata una notevole sostituzione fibroadiposa del miocardio, il meccanismo aritmico principale è la creazione di circuiti di macrorientro, per cui questi pazienti manifesteranno soprattutto tachicardie ventricolari.

I criteri utilizzati per diagnosticare la CA sono stati aggiornati nel corso del tempo per rispondere a diverse esigenze. L'approccio diagnostico è multidisciplinare; combinando anamnesi, caratteristiche cliniche, morfofunzionali, istopatologiche, elettrocardiografiche e genetiche permette di effettuare una diagnosi con sufficiente accuratezza.

I criteri più recenti sono i Padua Criteria del 2020. I vari parametri sono divisi in maggiori o minori, e comprendono 6 categorie. La classificazione venne divisa in due parti: una per le forme destre che ricalcava i precedenti criteri del 2010, e una nuova riguardante le forme sinistre.³⁷

La diagnosi di ARVC secondo i criteri del 2020 è considerata:

- *Definitiva* se sono presenti 2 criteri maggiori, 1 maggiore e 2 minori o 4 minori;
- *Borderline* con 1 criterio maggiore e 1 minore o 3 minori;
- *Possibile* con 1 criterio maggiore o 2 minori.

I vari criteri devono appartenere a categorie differenti e per ogni diagnosi deve essere necessariamente soddisfatto almeno un criterio morfofunzionale o strutturale e deve essere escluso il coinvolgimento del ventricolo sinistro.

La diagnosi della variante biventricolare (ABVC) richiede una combinazione di criteri analoga a quella delle forme destre e la concomitanza di almeno un criterio morfo-funzionale e/o strutturale a carico del ventricolo sinistro.

La diagnosi della CA a dominanza sinistra (ALVC) è invece effettuata nel caso in cui vi siano anomalie strutturali esclusivamente nella camera in questione,

con o senza alterazioni morfofunzionali, a patto che sia dimostrata nell'individuo una mutazione patogenetica per la CA.

Category	Right ventricle (upgraded 2010 ITF diagnostic criteria)	Left ventricle (new diagnostic criteria)
I. Morpho-functional ventricular abnormalities	<p><i>By echocardiography, CMR or angiography:</i></p> <p>Major</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>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Regional RV akinesia, dyskinesia or aneurysm of RV free wall 	<p><i>By echocardiography, CMR or angiography: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><i>By CE-CMR: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><i>By EMB (limited indications):Major</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Fibrous replacement of the myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty tissue 	<p><i>By CE-CMR: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>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in right precordial leads (V_1, V_2, and V_3) or beyond in individuals with complete pubertal development (in the absence of complete RBBB) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in leads V1 and V2 in individuals with completed pubertal development (in the absence of complete RBBB) Inverted T waves in V1, V2, V3 and V4 in individuals with completed pubertal development in the presence of complete RBBB. 	<p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Inverted T waves in left precordial leads (V_4, V_6) (in the absence of complete LBBB)
IV. Depolarization abnormalities	<p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V_1 to V_3) 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>Minor</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>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> Frequent ventricular extrasystoles (>500 per 24 h), non-sustained or sustained ventricular tachycardia of LBBB morphology <p>Minor</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>Minor</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>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ACM confirmed in a first-degree relative who meets diagnostic criteria ACM confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first degree relative Identification of a pathogenic or likely pathogenic ACM mutation in the patient under evaluation <p>Minor</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 	

Figura 10. Padua criteria per la diagnosi di cardiomiopatia aritmogena

TERAPIA ⁵⁷

Al giorno d'oggi non esiste una terapia in grado di revertire o di arrestare del tutto il processo patologico, quindi lo scopo rimane quello di rallentare la progressione, ridurre la mortalità e migliorare la sintomatologia; in casi estremi l'unico intervento possibile potrebbe essere il trapianto cardiaco.

Dal momento che la CA è una patologia rara non è stato possibile studiare l'efficacia degli interventi terapeutici attraverso trial clinici sperimentali. Ci si basa allora su studi osservazionali e sull'esperienza maturata negli anni dagli esperti che nel 2015 hanno pubblicato un *consensus*, ancora oggi in uso nella pratica clinica, sulle raccomandazioni da seguire nei pazienti con CA.

Al momento della diagnosi il primo provvedimento da intraprendere è l'assoluta astensione dall'attività fisica, in modo da ridurre la progressione della malattia alle fasi più avanzate e prevenire gli episodi aritmici, di cui lo sforzo fisico è infatti uno dei aritmici più importanti. Durante l'esercizio fisico, infatti, si verifica uno stress meccanico a carico delle pareti dei ventricoli maggiore che, in un cuore le cui giunzioni inter-cellulari sono compromesse, comporta la degenerazione e la morte dei cardiomiociti. Lo stesso meccanismo slatentizza la patologia anche nei portatori di un gene mutante che non hanno ancora manifestato i primi segni patologici, che quindi dovranno ugualmente astenersi da sforzi intensi.

Per i malati con diagnosi definitiva è mandatoria l'astensione dall'attività agonistica, mentre sarebbe possibile svolgere attività ricreative a bassa intensità. L'astensione dovrebbe essere consigliata anche ai familiari, sia se portatori che non portatori di polimorfismi associati a malattia.

I farmaci antiaritmici possono migliorare la qualità di vita, riducendo la sintomatologia, mentre non hanno dimostrato di essere in grado di ridurre la mortalità. Un numero elevato di interventi appropriati da parte dei defibrillatori impiantabili avviene proprio in pazienti con elevato rischio aritmico nonostante la concomitante assunzione di questi farmaci.

Il farmaco di scelta è l'amiodarone, da solo o associandolo a betabloccanti. È raccomandato prescrivere amiodarone ai pazienti portatori di defibrillatore impiantabile con frequenti interventi appropriati. Dovrebbe essere considerato in pazienti con extrasistoli ventricolari frequenti, con o senza tachicardie ventricolari non sostenute, mentre ne va ponderato l'utilizzo in aggiunta all'ablazione transcateretere nei pazienti con tachicardie ventricolari ricorrenti ma emodinamicamente stabili. È invece sconsigliato l'uso di antiaritmici nei pazienti asintomatici portatori di un gene mutato.

Un altro farmaco impiegato è il sotalolo, che oltre ad avere un razionale antiaritmico riduce lo stress di parete.

I betabloccanti trovano il loro impiego perché il sistema adrenergico è il principale trigger di aritmie maligne nella CA; vengono inoltre impiegati nei

pazienti con sintomi di scompenso cardiaco, mentre non vi sono evidenze sul fatto che possano essere utili nel contrastare il rimodellamento cardiaco riducendo lo stress di parete e rallentare la progressione della malattia.

La raccomandazione più forte per il loro utilizzo è in pazienti con tachicardia ventricolare ricorrente o con frequenti interventi appropriati del defibrillatore impiantabile. Lo stesso grado di evidenza si riserva a coloro i quali abbiano sperimentato diversi interventi inappropriati dell'ICD dovuti a tachicardie sopraventricolari non correttamente riconosciute, con lo scopo di ridurre le scariche del defibrillatore. L'utilizzo dei betabloccanti è comunque consigliato a tutti i pazienti con CA, invece non trova spazio nei portatori di mutazioni geniche senza segni di malattia.

La storia naturale della malattia esita nella disfunzione sistolica e nello scompenso cardiaco biventricolare. Nel caso si manifestino i sintomi dello scompenso è indicato in prima linea l'uso degli ACE-inibitori o dei sartani (ARBs) in associazione a betabloccanti e diuretici. Nel caso in cui la disfunzione sistolica non sia sintomatica si può comunque valutare l'uso degli ACE-inibitori o ARBs.

La malattia è inoltre causa di anomalie morfofunzionali regionali, in particolar modo a livello del ventricolo destro. Queste anomalie includono gli aneurismi del ventricolo, che possono divenire sede di trombi endocavitari in grado di embolizzare. Gli anticoagulanti dovrebbero essere introdotti nei casi documentati di trombi all'interno delle camere cardiache o nel caso di tromboembolismo sistemico, mentre non sono mai indicati in prevenzione primaria, nemmeno nei casi di aneurismi ventricolari dimostrati.

L'ablazione transcateretere consiste nell'utilizzo di un catetere che viene avanzato fino alla parete del ventricolo. Dalla punta distale vengono erogate le radiofrequenze che interrompono i circuiti di rientro che causano le tachicardie ventricolari. Lo scopo della procedura è di ridurre la ricorrenza degli eventi aritmici, tuttavia il tasso di recidive nei pazienti trattati è ancora molto alto, fino al 75% annuo in base ad alcune casistiche. Ciò è dovuto alla progressiva

degenerazione del muscolo cardiaco e alla deposizione di tessuto fibro-adiposo su nuove e maggiori aree delle pareti cardiache.

Negli anni sono state sviluppate nuove tecniche per cercare di aumentare il tempo libero da recidive nei pazienti trattati, tra cui l'ablazione epicardica (figura 11), che permette di cauterizzare gli strati esterni della parete cardiaca, dove si localizzano preferenzialmente i foci fibroadiposi. Tuttavia tali procedure, anche se associate a sistemi di mappaggio elettroanatomico avanzato, mantengono un considerevole tasso di recidive e complicanze, così come l'ablazione combinata delle superfici endo/epicardiche con l'eliminazione dei canali di conduzione (*scar dechanneling*).

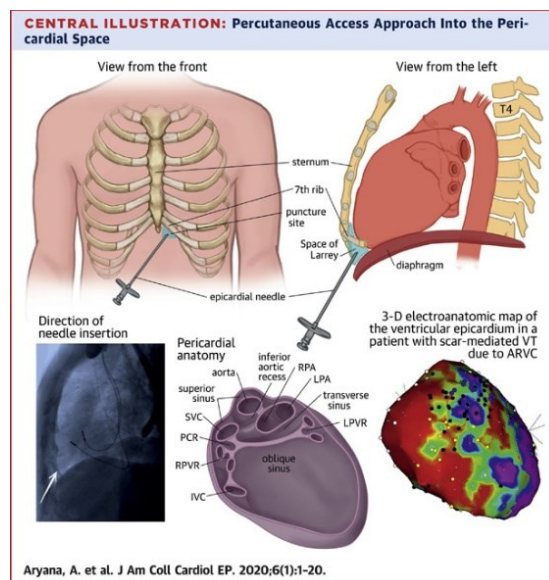


Figura 11 Ablazione epicardica.

Visti gli elevati tassi di recidive a seguito del trattamento ablativo, al momento non è possibile sostituire questa tecnica al defibrillatore impiantabile con lo scopo di ridurre la mortalità. L'unico caso in cui è possibile sostituire questa tecnica all'impianto, seppur con un livello di evidenza basso, è la tachicardia ventricolare con singola morfologia d'onda emodinamicamente stabile e refrattaria alla terapia farmacologica.

L'ablazione trova invece la sua applicazione in associazione al defibrillatore nei pazienti che abbiano subito interventi appropriati dell'ICD a causa di tachicardie ventricolari o che soffrano di tachicardia ventricolare incessante

malgrado la terapia antiaritmica adeguata e massimale con amiodarone. È consigliata anche in pazienti che assumono antiaritmici diversi dall'amiodarone, mentre dovrebbe essere attentamente ponderata in coloro che non assumano farmaci antiaritmici, ricercando dunque in primis un controllo farmacologico.

Nel caso in cui vi siano recidive postablazione si consiglia di effettuare la tecnica per via epicardica, mentre la strategia combinata endo/epicardica potrebbe essere valutata a patto che sia erogata in centri specializzati.

L'impianto di ICD è raccomandato in prevenzione secondaria nei pazienti che sono andati incontro ad arresto cardiaco o a sincope aritmica.

Più incerta è l'indicazione all'ICD in prevenzione primaria, per cui, anche in questo caso, è fondamentale la stratificazione del rischio aritmico. I fattori maggiormente associati a morte improvvisa sono la giovane età, il sesso maschile, il numero di battiti ventricolari ectopici e l'inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali e inferiori.

Un altro fattore da valutare è se il paziente sia stato indagato primariamente per la sua patologia o se la diagnosi sia avvenuta a seguito di uno screening familiare. I soggetti che hanno ricevuto per primi una diagnosi all'interno della loro famiglia dovrebbero essere considerati più a rischio, poiché la diagnosi è probabilmente avvenuta per una maggiore gravità che lo ha condotto alla ricerca di un medico. I familiari hanno invece scoperto la loro condizione solo grazie al percorso di screening e dunque la loro malattia sarà probabilmente alle fasi iniziali.

Non bisogna tralasciare infine il numero di geni mutati, poiché la presenza di più mutazioni rende l'individuo maggiormente a rischio di aritmie fatali.

Alla luce di tutte queste considerazioni il paziente verrà inserito all'interno di una classe di rischio (Figura 12):

- Alla *classe di rischio alta* appartiene il paziente che ha una storia di arresto cardiaco dovuto a fibrillazione ventricolare o che ha sofferto una tachicardia ventricolare sostenuta emodinamicamente instabile o possiede una severa disfunzione di uno dei due ventricoli. In questo caso l'impianto dell'ICD è indicato come raccomandazione di classe I.

- All'interno della *classe intermedia* vanno posti tutti i pazienti con almeno un fattore di rischio. Il peso da dare ai vari fattori non è uguale, alcuni sono maggiormente associati ad eventi aritmici e per questo meritano una particolare attenzione. I più gravi sono: la tachicardia ventricolare sostenuta o non sostenuta emodinamicamente stabile, la sincope e la disfunzione ventricolare lieve-moderata. In questo caso l'impianto è considerato opportuno, con livello di evidenza IIa. Nel resto dei pazienti a rischio intermedio invece l'ICD è indicato con livello IIb ed è necessario considerare la storia individuale, la classe socioeconomica, le condizioni generali e l'impatto psicologico della procedura per poter effettuare la decisione più appropriata.
- La *classe a basso rischio* invece non presenta alcun fattore di rischio e la probabilità di subire un evento aritmico fatale è inferiore all'1% annuo. Pertanto non è indicato impiantare un defibrillatore in questi soggetti.⁵⁸

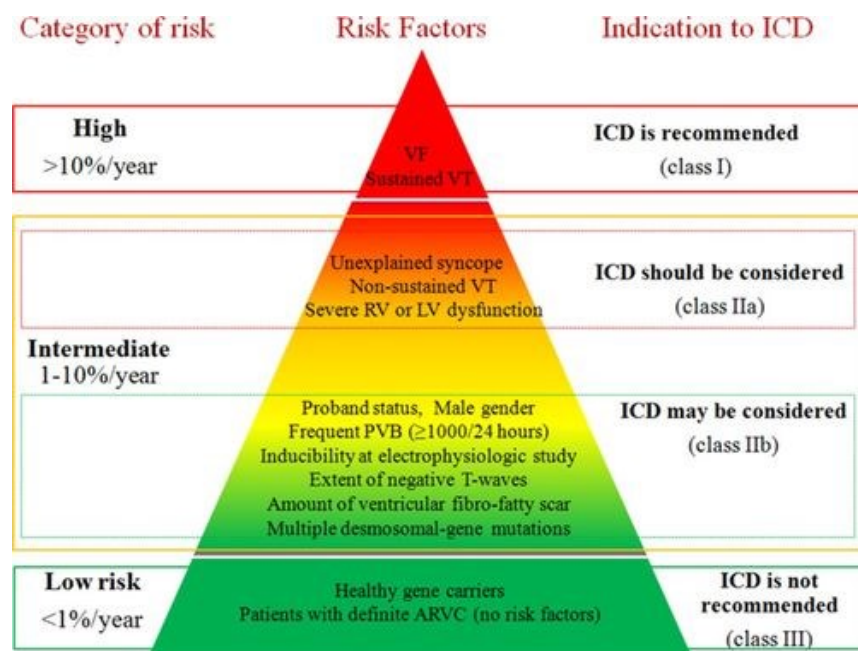


Figura 12. Stratificazione del rischio dei pazienti con ARVC

La HRS ha proposto un approccio diverso, raccomandando l'impianto di ICD nei pazienti con precedente arresto cardiaco o in presenza di almeno uno tra i seguenti criteri: I) TV emodinamicamente tollerata o sincope da sospetta aritmia ventricolare, II) presenza di mutazioni del fosfolambano, della laminina o della

filamina con FE < 45%, III) FE < 35% e IV) con uno o due criteri di rischio maggiori (NSVT, TV inducibile allo studio elettrofisiologico e FE ≤ 49%) e due o quattro criteri minori (sesso maschile, più di 1000 extrasistoli ventricolari in 24 ore, disfunzione ventricolare destra, stato di probando e 2 o più varianti desmosomiali).⁵⁹

A partire da una collaborazione multicentrica, è stato poi sviluppato un calcolatore del rischio di aritmie ventricolari nei pazienti con ARVC; i parametri presi in considerazione sono il sesso, l'età, la storia di sincope nei 6 mesi precedenti, il numero massimo di extrasistoli ventricolari nelle 24 ore, le derivazioni con onde T invertite, la storia di NSVT e la FE del ventricolo destro.⁶⁰

Studi di comparazione tra i vari modelli, hanno dimostrato come il calcolatore, pur avendo un eccellente valore predittivo quando viene usato un rischio del 10% per decidere di impiantare un ICD, tende a sovrastimare il rischio aritmico dei pazienti, che quindi possono essere sottoposti ad impianti inutili.⁶¹

Per questo motivo, le linee guida ESC raccomandano un approccio combinato, per offrire ai pazienti una migliore valutazione del loro rischio aritmico. L'ICD è raccomandato in pazienti con precedente arresto cardiaco o con sincope causata da aritmia ventricolare (indicazione di classe I); deve essere considerato nei pazienti con TV sostenuta non sincopale e con fattori di rischio elevato (indicazione di classe IIa). Questi ultimi sono la sincope cardiogena, la storia di TVNS, una FE del ventricolo destro < 40%, FE del ventricolo sinistro < 45%, induzione di TV sostenute allo studio elettrofisiologico e il rischio determinato dal calcolatore ARVC.(Figura 13)⁵

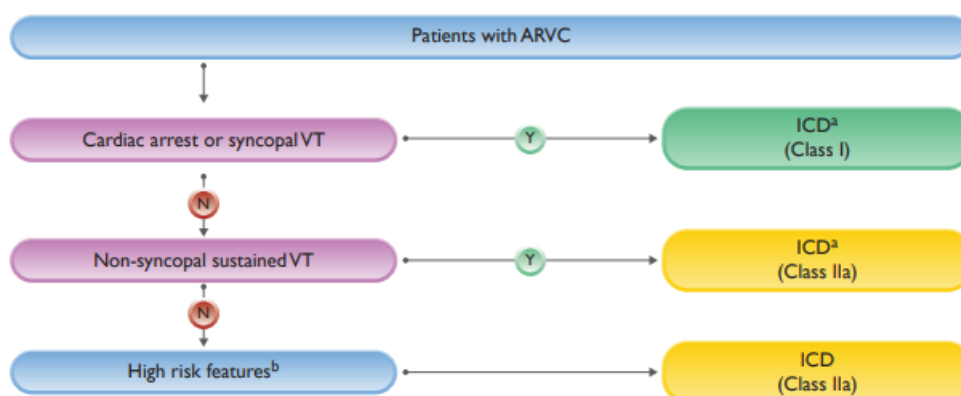


Figura 13. Algoritmo decisionale per l'impianto di ICD nei pazienti con ARVC

1.1.4 Sindrome di Brugada

La sindrome di Brugada (BrS) è una cardiomiopatia facente parte delle canalopatie, malattie primitive del muscolo cardiaco caratterizzate da mutazioni dei canali ionici che si manifestano con un fenotipo prettamente aritmico.^{2 62} Prende il nome dai fratelli Brugada, che nel 1992 descrissero una sindrome caratterizzata da blocco di branca destro, sopraslivellamento del tratto ST e morte cardiaca improvvisa.⁶³

La sindrome di Brugada è stimata essere responsabile di almeno il 4% di tutte le morti improvvise ed almeno il 20% delle morti improvvise in soggetti con cuori strutturalmente normali. La prevalenza del pattern ECG di tipo 1, descritto originariamente dai fratelli Brugada, è di circa 1:2000 mentre la prevalenza dei tipi 2 e 3 è circa di 1:500; è più comune in Asia rispetto ad Europa e Stati Uniti e gli uomini sono colpiti in quasi il 90% dei casi. L'espressione fenotipica è età-dipendente e, nonostante la descrizione originale della patologia riguardasse 3 bambini, la prevalenza nei bambini è estremamente bassa.⁶⁴

I primi studi genetici indicavano che la sindrome di Brugada fosse causata da una *loss of function* del gene SCN5A, che codifica per la subunità α del canale del sodio voltaggio dipendente Nav1.5. Le mutazioni del gene possono portare a diminuita espressione dei canali, espressione di canali non funzionali o alterazione delle proprietà di *gating*, che portano a diminuzione della corrente I_{Na} , con un rallentamento della fase 0 del potenziale d'azione. Studi sperimentali hanno dimostrato come la funzionalità del canale sia alterata anche in caso di alte temperature, in particolare nei pazienti con sindrome di Brugada.⁶⁴

Altri geni sono stati implicati nella patogenesi della sindrome di Brugada: SCN10A, codificante per la subunità α del canale del sodio voltaggio dipendente Nav1.8, geni codificanti per la subunità β del canale Nav1.5, per canali del potassio o del calcio. Il risultato è sempre la riduzione relativa della depolarizzazione mediata dall'ingresso di sodio e calcio, o l'aumento relativo della ripolarizzazione mediata dall'uscita di potassio dalla cellula.^{65 66}

Secondo le classificazioni attuali l'unica mutazione considerata causativa di sindrome di Brugada è quella del gene SCN5A, che tuttavia si riscontra solo nel 20% circa dei pazienti.

Per spiegare l'insorgenza delle alterazioni evidenziate nella sindrome di Brugada, sono state proposte due ipotesi principali: ⁶⁷

Ipotesi della ripolarizzazione: la mutazione dei canali del sodio causa un *outward shift* netto delle correnti coinvolte nella fase 1 del potenziale d'azione (PA) che può accentuare il normale *notch* presente nel PA. Con uno shift di entità elevata, come nei pazienti con BrS, si ha perdita completa del plateau del PA di alcune cellule epicardiche, ma non di tutte. La perdita del plateau all'epicardio ma non all'endocardio comporta una marcata dispersione transmurale della ripolarizzazione e del periodo refrattario, ponendo le basi sia per l'elevazione del tratto ST che per la creazione di una finestra di vulnerabilità, durante la quale un impulso prematuro potrebbe causare un'aritmia da rientro. Inoltre, l'eterogenea perdita del plateau del PA epicardico causa una dispersione della ripolarizzazione anche tra cellule epicardiche, oltre che transmurale. Questa dispersione porta allo sviluppo di attività extrasistolica: la propagazione del plateau del PA da cellule in cui è mantenuto a cellule in cui è invece stato perso causa una riecitazione focale tramite un meccanismo di rientro in fase 2, con formazione di una extrasistole strettamente accoppiata. L'extrasistole precoce generata da questo meccanismo cade sull'onda T: è generalmente proprio il meccanismo maligno dell'R su T che porta al generarsi del circuito di rientro e quindi dell'aritmia in presenza del substrato favorevole.

Ipotesi della depolarizzazione. L'ipotesi si basa sull'assunto che nei soggetti con BrS vi sia un ritardo di conduzione intracardiaco a livello del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT) rispetto al resto del ventricolo destro. Il PA del RVOT è quindi in ritardo rispetto al PA del resto del ventricolo. Per la spiegazione dell'aritmogenesi viene ripreso il modello dell'ischemia. Nell'ischemia regionale, infatti, i battiti ectopici prematuri che possono dare origine a tachiaritmie rientranti si sviluppano solitamente nella zona di confine, dove ci sono aree con cellule con potenziali di membrana diversi. Similmente, le aritmie nella

BrS si svilupperebbero nelle zone di confine tra cellule con depolarizzazione più precoce e cellule con depolarizzazione più tardiva.

La presentazione clinica dei pazienti con BrS è molto varia e va dalla totale asintomaticità alla morte cardiaca improvvisa (SCD). Le complicanze più temibili, l'SCD o l'arresto cardiaco, si verificano in una percentuale non trascurabile di soggetti: 6% in Europa e 18% in Giappone. Una manifestazione sintomatologica piuttosto comune, con cui si presenta circa un terzo dei pazienti, è la sincope, che può essere anche recidivante.^{68 69} Sia la sincope che l'SCD sono dovute a sottostanti tachicardie ventricolari maligne, la TV polimorfa e la FV. La BrS può presentarsi poi con dolore toracico, respirazione agonica notturna, difficoltà al risveglio durante la notte e convulsioni, sempre causati da episodi di FV autolimitantesi. Anche il cardiopalmo non è una presentazione infrequente in soggetti con BrS; fino al 20% dei pazienti può infatti sviluppare nel corso degli anni tachiaritmie sopraventricolari.

La maggior parte dei pazienti con BrS, tuttavia, rimane asintomatica, e la diagnosi viene sospettata in base alle manifestazioni elettrocardiografiche. Classicamente vengono descritti tre tipi di pattern ECG (Figura 15):

- Il pattern Tipo 1 è anche detto "coved-type" ("a tenda") ed è quello classicamente descritto nel primo report dei Brugada. Si caratterizza, nelle derivazioni precordiali destre da V1 a V3, per un soprasslivellamento del tratto ST ≥ 2 mm con aspetto convesso o lineare nella discesa, seguito da un'onda T negativa simmetrica con poca o nessuna separazione isoelettrica. È l'unico diagnostico di BrS;
- Il Tipo 2 presenta il cosiddetto pattern "saddle-back" ("a sella") e si distingue sempre nelle derivazioni da V1 a V3 per un'elevazione del tratto ST ≥ 2 mm con aspetto discendente graduale, che mantiene un soprasslivellamento di 1 mm e che viene seguita da un'onda T positiva o bifasica;
- Il pattern Tipo 3 può presentare sia un aspetto coved che un aspetto saddleback, ma con un soprasslivellamento del tratto ST < 1 mm. Anche in questo caso le alterazioni sono visibili alle derivazioni precordiali destre.

Nello stesso paziente l'ECG può subire spontaneamente modificazioni sia dell'aspetto morfologico sia del grado di elevazione del tratto ST. Inoltre il pattern diagnostico tipo 1 può essere intermittente, ossia potrebbe manifestarsi solo in certe occasioni spontaneamente oppure in risposta a fattori scatenanti e farmaci.⁷⁰

Un fattore scatenante probabilmente coinvolto è l'ipertono vagale, che si verifica ad esempio durante il sonno o dopo un pasto abbondante. Il sistema parasimpatico, infatti, tramite l'acetilcolina, induce una diminuzione della corrente entrante del calcio, portando al verificarsi dell'*outward shift* delle correnti coinvolte alla fine della fase 1: sono queste le condizioni che portano allo sviluppo del substrato cellulare implicato nell'elevazione del tratto ST e nell'aritmogenesi. Anche la febbre può slentizzare un pattern Brugada di tipo 1 in quanto, come detto precedentemente, l'aumento della temperatura altera la funzionalità del canale INa1.5. Ben noto è anche l'effetto di diversi farmaci di ampio utilizzo sulle manifestazioni tipiche della BrS. Alcuni farmaci sono in grado in particolare di slentizzare il pattern ECG Tipo 1 e per questo vengono utilizzati nella pratica clinica come test diagnostico: ci si riferisce agli antiaritmici di classe IA e IC (eccetto la chinidina), che agiscono bloccando i canali del sodio

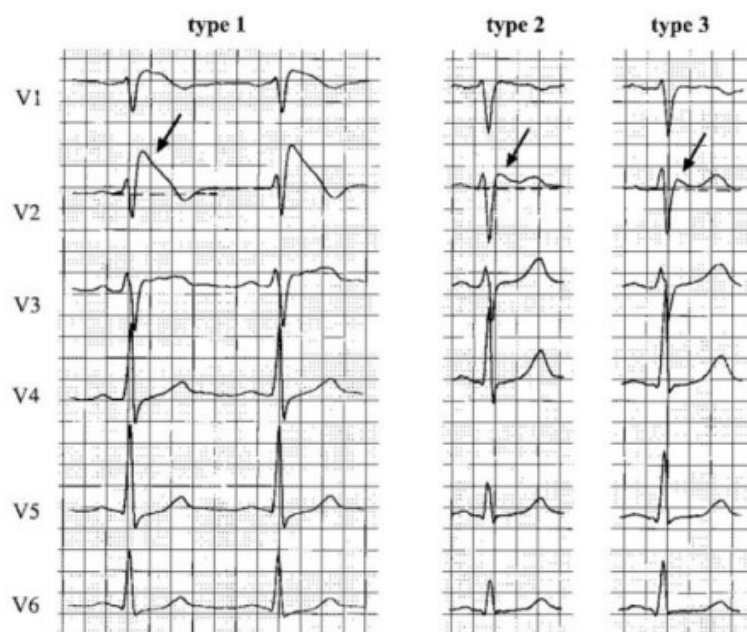


Figura 14. Pattern ECG della sindrome di Brugada.

La diagnosi di BrS si basa sullo score di Shanghai, che tiene conto dell'ECG, dell'anamnesi personal e familiare del paziente e dei risultati del test genetico. Ad ogni parametro viene assegnato un punteggio: con un punteggio $\geq 3,5$ punti la diagnosi di BrS è probabile/definita, con 2-3 punti la diagnosi è possibile, mentre un punteggio < 2 non è diagnostico. ⁶⁴

Prima di porre una diagnosi di BrS, inoltre, si deve escludere la presenza di altre cause che possano spiegare l'elevazione del tratto ST: bisognerà distinguere i casi di BrS vera e propria da condizioni che presentano pattern ECG permanenti che possono essere confusi con quello Brugada e da condizioni che si estrinsecano all'ECG con un pattern Brugada (in assenza di BrS) ma che se risolte portano a scomparsa dello stesso.

		Points
ECG findings^{a,b}		
A	Spontaneous type 1 ECG	3.5
B	Fever-induced type 1 ECG	3
C	Type 2/3 ECG that converts to type 1 ECG with SCB provocation	2
Clinical history^a		
A	Unexplained cardiac arrest or documented VF/polymorphic VT	3
B	Nocturnal agonal respirations	2
C	Suspected arrhythmic syncope	2
D	Syncope of unclear etiology	1
E	AF/flutter age <30 y without clear etiology	0.5
Family history^a		
A	First- or second-degree relative with definite BrS	2
B	Suspicious SCD (fever, nocturnal, Brugada-aggravating drug) in a first- or second-degree relative	1
C	Unexplained SCD age <45 y in first- or second-degree relative with negative autopsy	0.5
Genetic testing		
A	Probable pathogenic mutation in BrS susceptibility gene	0.5

Figura 15. Shanghai score per la diagnosi di sindrome di Brugada.

TERAPIA ^{68 71}

Esistono delle raccomandazioni generali, valide per tutti i pazienti con BrS. È raccomandato di non utilizzare farmaci che possano indurre o accentuare l'elevazione del tratto ST, evitare il consumo eccessivo di alcool, trattare prontamente rialzi febbrili con antipiretici e astenersi dall'attività fisica estenuante.

In pazienti con BrS, agenti antiaritmici come l'amiodarone o i β -bloccanti si sono dimostrati inefficaci. L'approccio farmacologico è dunque basato sul bilancio delle correnti attive durante le fasi precoci del PA del ventricolo destro, per ridurre il notch del PA e/o ripristinare il plateau. Dal momento che la presenza di una corrente Ito prominente è un prerequisito per lo sviluppo della BrS, un'inibizione di questa corrente potrebbe essere un'efficace strategia terapeutica. Purtroppo, non sono ancora disponibili bloccanti cardioselettivi della corrente Ito; l'unico farmaco disponibile con proprietà bloccanti su questa corrente è la chinidina, che si è dimostrata essere efficace nel normalizzare il tratto ST e prevenire eventi aritmici in pazienti con BrS. È stato anche suggerito che la chinidina potesse essere utile in pazienti pediatrici, come ponte per l'impianto di ICD o in alternativa ad esso. Anche l'uso di isoprenalina, che agisce aumentando la corrente del canale del calcio tipo L, è stato dimostrato essere utile nel prevenire e interrompere storms aritmici. Un altro approccio farmacologico promettente sembra essere l'utilizzo di inibitori della fosfodiesterasi III, che agiscono aumentando la corrente Ica e riducendo la corrente Ito in risposta all'aumento di cAMP e della frequenza cardiaca. Tra questi sono stati identificati il cilostazolo e, più recentemente, il milrinone, alternativa più potente.

Dal momento che la maggior parte delle aritmie maligne nel contesto della sindrome di Brugada origina da siti epicardici in corrispondenza del RVOT, l'ablazione con catetere a radiofrequenza di questi siti potrebbe essere una valida opzione terapeutica in questi pazienti. È stato infatti dimostrato che l'ablazione dei siti epicardici del RVOT presentanti potenziali tardivi ed elettrogrammi frazionati può ridurre significativamente la vulnerabilità ad aritmie maligne e le manifestazioni ECG della BrS.⁷² L'ablazione epicardica potrebbe quindi essere una terapia salvavita in casi non controllabili altrimenti, e potrebbe essere considerata in pazienti con frequenti shock appropriati di ICD dovuti a ricorrenti storms aritmici.

Il defibrillatore cardiaco impiantabile è attualmente l'unico trattamento efficace per la prevenzione della SCD disponibile per pazienti con BrS. Poiché però il dispositivo si associa ad un rilevante tasso di complicanze, sia peri-procedurali

che tardive, oltre ad impattare sulla qualità di vita dei pazienti, specialmente se giovani, è importante individuare quale categoria possa beneficiare maggiormente del suo impianto. Per una migliore stratificazione del rischio aritmico, è stato proposto da Sieira et al. uno score⁷³ che si basa sulla presenza di un pattern di tipo 1 spontaneo, sulla presentazione con sincope o SCD, sulla storia familiare di SCD, sulla presenza di disfunzione del nodo del seno e sull'inducibilità di aritmie ventricolari con lo studio elettrofisiologico (SEF). Studi di validazione successivi hanno dimostrato l'efficacia di questo score nell'individuare pazienti ad alto e basso rischio aritmico, che hanno rispettivamente un'alta e bassa incidenza di SCD. Tuttavia, lo score è poco utile nei pazienti a rischio intermedio, ad esempio in pazienti asintomatici con un pattern di tipo 1 spontaneo; per questi soggetti, la decisione sull'impianto dell'ICD dovrebbe essere clinica, e non basarsi esclusivamente sui parametri dello score.⁷⁴

Le linee guida raccomandano sicuramente l'impianto di ICD in pazienti con BrS sopravvissuti ad un arresto cardiaco e/o che presentano TV sostenute spontanee documentate, con o senza sincope. L'impianto può essere utile in pazienti con ECG Tipo 1 spontaneo e con storia di sincope verosimilmente causata da aritmia ventricolare (indicazione di classe IIa). Potrebbe essere inoltre raccomandato l'impianto di ICD in pazienti asintomatici che sviluppano FV alla stimolazione ventricolare programmata. A questo proposito, tuttavia, va considerato che il ruolo del SEF nei pazienti con BrS è controverso, e non raccomandato di routine. La stimolazione ventricolare programmata fino a 2 extrastimoli potrebbe invece avere un ruolo in alcune situazioni "borderline", ad esempio nella stratificazione del rischio aritmico in pazienti giovani con BrS e sincope inspiegate, nei quali l'induzione di FV durante in SEF indicherebbe la necessità di impianto di ICD.

1.1.5 Sindrome del QT lungo

La sindrome del QT lungo (LQTS) è una canalopatia caratterizzata da anomalie della ripolarizzazione ventricolare, che si manifesta con un allungamento del tratto QT all'ECG di superficie.⁷⁵ La patologia è stata descritta per la prima volta nel 1957 da Jervell e Lange-Nielsen, come parte di una sindrome a trasmissione autosomica recessiva che comprende anche sordità e cardiopatia congenita.⁷⁶

La prevalenza della LQTS è di circa 1:2000 ed è leggermente più frequente nelle donne.⁷⁷ Viene riscontrata nel 5-10% delle morti cardiache improvvise in soggetti giovani sottoposti ad autopsia, e nel 15% dei pazienti resuscitati in seguito ad arresto cardiaco.

Nonostante sia stata la prima ad essere descritta, la sindrome di Jervell e Lange-Nielsen rappresenta una minoranza dei casi di pazienti con LQTS. La maggior parte dei soggetti, infatti, presenta una sindrome a trasmissione autosomica dominante senza sordità congenita, denominata sindrome di Romano-Ward.⁷⁸

La LQTS è causata nella maggior parte dei casi da mutazioni *loss of function* di geni codificanti per canali del potassio a voltaggio dipendenti o da mutazioni *gain of function* di canali del sodio. In entrambi i casi, l'effetto è un prolungamento della fase 3 del potenziale d'azione dei cardiomiociti, dovuto ad un netto aumento delle correnti *inward* o ad una riduzione delle correnti *outward*; a livello elettrocardiografico questo si manifesta proprio con un allungamento dell'intervallo QT.

Si riconoscono tre sottotipi principali di malattia:

- LQTS1, causata da mutazioni di KCNQ1, che codifica per la subunità α del canale Kv7.1. All'ECG si manifesta con un'onda T a base larga;
- LQTS2 dovuta a mutazioni di KCNH2, codificante per la subunità α del canale Kv11.1. All'ECG si riconosce un'onda T bifida a base larga;
- LQTS3, da mutazioni *gain of function* del gene SCN5A, lo stesso coinvolto nella sindrome di Brugada. In questo caso, l'onda T appare appuntita o bifasica e può avere insorgenza tardiva o essere asimmetrica.

Esistono poi altre forme di LQTS più rare. Alcuni esempi sono la sindrome di Andersen-Tawil (LQTS7) o paralisi periodica potassio-dipendente, dovuta a mutazioni del gene *KCNJ2* ed associata a episodi di debolezza muscolare, QT lungo, aritmie ventricolari e malformazioni cranio-facciali e degli arti⁷⁹; e la sindrome di Timothy (LQTS8), dovuta a mutazioni del gene *CACNA1C* e caratterizzata da QT lungo, aritmie e cardiopatie congenite, disturbi dello spettro autistico, immunodeficienza, ipoglicemia intermittente da alterazioni nella funzionalità pancreaticca, malformazioni facciali e sindattilia⁸⁰. Infine, in una percentuale di casi, non si riesce ad identificare il gene coinvolto nella patogenesi della sindrome.

Le sincopi ricorrenti, causate da aritmie ventricolari come la torsione di punta (TdP), sono spesso descritte nei pazienti con LQTS; è quindi importante valutare attentamente tutti i pazienti che si presentano con tale sintomo, per poter riconoscere precocemente le sincopi di origine cardiogena e differenziarle dalle altre. I trigger aritmici possono essere diversi in base al gene mutato⁸¹: nei pazienti con LQTS1, gli episodi si verificano frequentemente durante l'attività fisica, in particolare il nuoto, mentre nella LQTS2 si verificano in seguito a stimoli uditivi improvvisi (ad esempio a causa del suono di una sveglia) o nelle donne in periodo postpartum. Nella LQTS3 le aritmie si sviluppano soprattutto a riposo o durante il sonno.⁸¹

Altre manifestazioni cliniche includono convulsioni, aritmie atriali e morte improvvisa. Sembra esserci anche un overlap tra la sindrome del QT lungo e l'epilessia, in particolare nei pazienti con mutazioni di *KCNH2*: sembra che disturbi nell'omeostasi del potassio a livello ippocampale possano infatti portare ad attività epilettica.⁸²

La diagnosi della sindrome del QT lungo si basa sullo score di Schwartz (Figura 17), che prende in considerazione l'ECG, e l'anamnesi personale e familiare del paziente. Un punteggio inferiore o uguale a 1 indica bassa probabilità di malattia; tra 1.5 e 3 la probabilità è intermedia, mentre è alta se superiore o uguale a 3.5. La diagnosi può essere posta anche in pazienti in cui venga ripetutamente

misurato un QTc > 500 ms in assenza di cause secondarie, o qualora venga riscontrata la presenza di una variante patogenetica.⁸³

L'ECG di superficie rimane uno strumento fondamentale per diagnosticare la sindrome. L'intervallo QT dipende dalla frequenza cardiaca, per cui va considerato il QTc, calcolato secondo la formula di Bazett come $QTc = QT / \sqrt{RR}$.

Schwartz Score		Points	Questionable in Athletes
Electrocardiographic findings			
A	QTc duration (ms) (Bazett formula)		
	≥480	3	
	460–470	2	x
	450 (in males)	1	x
B	Torsades de pointes*	2	
C	T-wave alternans	1	
D	Notched T wave in three leads	1	
E	Low heart rate for age	0.5	x
Clinical history			
A	Syncope*		
	With stress	2	
	Without stress	1	
B	Congenital deafness	0.5	
Family history			
A	Family members with definite LQTS	1	
B	Unexplained sudden cardiac death below the age of 30 among immediate family members	0.5	

*Mutually exclusive. Source: Schwartz PJ, et al.²² With permission from Wolters Kluwer.

Figura 16. Score di Schwartz per la diagnosi della sindrome del QT lungo

In caso di incertezza diagnostica, è possibile effettuare dei test di provocazione, che valutino la ripolarizzazione in risposta a stimoli autonomici: nei pazienti con LQTS si nota un alterato adattamento dell'intervallo QT dopo stimolazione simpatica, che risulta in un aumento del QTc.^{84 85} Questo può essere evidenziato ad con un test da sforzo, misurando il QT dopo 4 minuti dalla fine dell'esercizio fisico: un QTc superiore a 445 ms ha una specificità e una sensibilità del 90% nel diagnosticare la sindrome del QT lungo.⁸⁶

TERAPIA ⁸⁷

Per pazienti con sindrome del QT lungo, è fondamentale evitare l'assunzione di farmaci che possono prolungare il QT (come alcuni antibiotici, antidepressivi, amiodarone) e vanno evitate le situazioni che possono causare disturbi elettrolitici, come diarrea, vomito, alterazioni metaboliche o diete particolari. L'attività fisica non è controindicata, ma i pazienti che intendono praticare sport a livello agonistico dovrebbero essere riferiti a centri specialistici; un'attenzione particolare va rivolta ai soggetti con LQTS1, che dovrebbero evitare il nuoto.

Il cardine della terapia farmacologica sono i beta-bloccanti, in particolare quelli non selettivi come nadololo e propranololo. La loro efficacia è legata all'inibizione dell'attività adrenergica che, come detto in precedenza, rappresenta un trigger importante di aritmie nei pazienti con LQTS. Questi farmaci sono raccomandati in pazienti con QTc molto allungato (superiore a 470 ms) e in pazienti sintomatici o con fattori di rischio elevato per eventi aritmici. Sono inoltre raccomandati nei pazienti che hanno avuto un arresto cardiaco in precedenza. Possono essere considerati in alcuni casi anche in pazienti asintomatici con un intervallo QTc inferiore a 470 ms.

In alcuni pazienti possono essere usati anche i bloccanti dei canali del sodio di classe IB, in particolare la mexiletina è utile nei pazienti con LQTS3, anche se alcuni dati hanno dimostrato la sua utilità anche nei pazienti con LQTS2. ⁵⁹

Nei pazienti ad alto rischio in cui i beta-bloccanti sono inefficaci o controindicati e in cui l'ICD non può essere impiantato, può essere presa in considerazione la denervazione simpatica cardiaca. ⁸⁸

L'ICD è indicato in prevenzione secondaria nei pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco. Un'eccezione sono i pazienti con LQTS1 che vanno incontro ad arresto cardiaco senza essere mai stati trattati con beta-bloccanti: nel caso in cui l'impianto di ICD sia associato ad un elevato rischio di complicanze, questi pazienti possono essere trattati anche solo con i farmaci. Il defibrillatore può essere considerato nei pazienti con sincopi recidivanti nonostante terapia beta-

bloccante, mentre non è indicato nei pazienti asintomatici che non hanno mai assunto terapia beta-bloccante.

In alcuni casi può essere anche considerato l'impianto di pacemaker, sia perché previene le torsioni di punta *pause-related* o *bradycardia-related*, sia perché il pacing potrebbe migliorare i cambiamenti del QT legati alla variabilità della frequenza cardiaca.⁸⁹

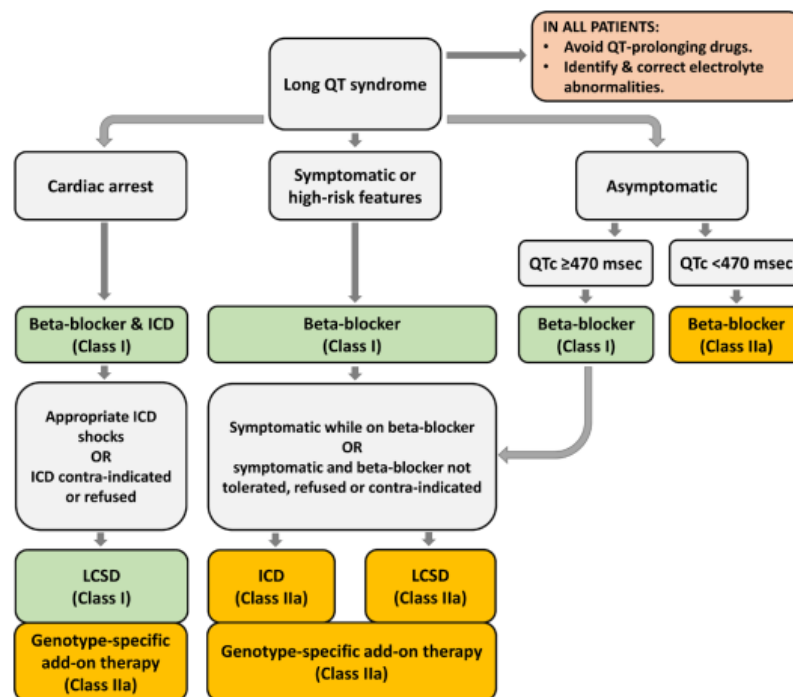


Figura 17. Terapia per i pazienti con sindrome del QT lungo

1.2 Defibrillatore cardiaco impiantabile

Un defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) è un dispositivo elettronico utilizzato per erogare terapie di cardioversione. Sia le cardiomiopatie che le canalopatie possono causare aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa, e in questi pazienti il defibrillatore impiantabile rappresenta la più efficace terapia salva vita.

Esistono due tipi di ICD, il TV-ICD o ICD transvenoso e l'S-ICD o ICD sottocutaneo. Seppur abbiano lo stesso scopo, prevenire la morte cardiaca improvvisa, hanno alcune caratteristiche che li rendono notevolmente diversi per quanto riguarda il profilo di rischio e le condizioni di utilizzo.

1.2.1 Defibrillatore transvenoso

È stato il primo ICD ad essere ideato e prodotto. Perché possa svolgere la sua funzione necessita di uno o più elettrocateteri posizionati direttamente nelle cavità cardiache, di solito nel ventricolo destro. È denominato ICD transvenoso perché l'accesso alle camere cardiache è effettuato attraverso l'albero vascolare intratoracico.

Il catetere ha una duplice funzione: di *sensing* e di erogazione della terapia ed è in grado di svolgere due tipi di interventi: l'ATP (anti tachycardia pacing) e lo shock. L'ATP viene utilizzato per cardiovertire tachicardie ventricolari di frequenza relativamente bassa, mediante una serie di piccole scariche di bassa energia. La frequenza con cui vengono erogate le scariche può rimanere costante (*burst* o raffica) o aumentare (*ramp*) fino al ritorno al ritmo sinusale. Questo tipo di intervento è esclusivo del TV-ICD ed è indolore. Lo shock, invece, è costituito da una sola scarica di qualche decina di joule che per il paziente costituisce un'esperienza spiacevole, ma è l'unica in grado di cardiovertire la tachicardia ventricolare ad alta frequenza e la fibrillazione ventricolare. Poiché l'energia erogata è notevole, gli elettrodi utilizzati dovranno essere sufficientemente ampi da evitare danni da elettrocuzione, sebbene sia tutt'oggi dimostrato che lo shock erogato da questi dispositivi causa comunque dei danni minimi ma irreversibili al miocardio.

Una prerogativa di questo ICD è quella di svolgere la funzione di *pacing*. Ciò risulta utile specialmente dopo un'aritmia e il successivo shock erogato, in cui il cuore potrebbe essere in stato di *stunning* e il ritmo sinusale non ancora avviato. Tradizionalmente, l'elettrocatteterere viene inserito attraverso la vena succlavia sinistra, raggiungendo la vena brachiocefalica e infine la cava superiore. Quando entra nell'atrio destro, può raggiungere l'auricola (catteterere atriale) o superare la valvola tricuspide per entrare nel ventricolo destro ed essere impiantato nella porzione media del setto interventricolare (catteterere ventricolare) (figura 19). La succlavia può essere incannulata con la tecnica di Seldinger eco-guidata oppure con l'utilizzo della fluoroscopia, eventualmente con l'ausilio del mezzo di contrasto.

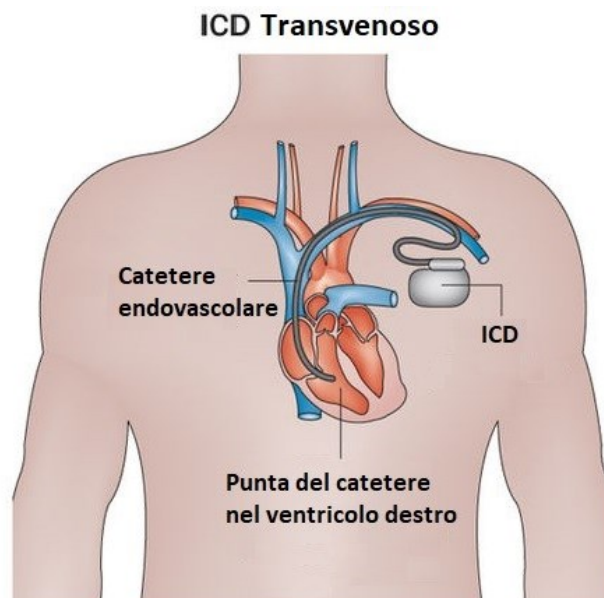


Figura 18 TV-ICD

Le possibili complicanze di questo dispositivo possono essere legate al generatore, alla procedura di impianto o agli elettrocatteteri. Da alcuni studi emerge che fino al 60% dei pazienti sperimenta almeno una complicanza, principalmente associate all'elettrocatteterere transvenoso. Esse possono essere relate all'accesso vascolare, alla prestazione nel tempo dello stesso, alle rotture e alle infezioni.⁹⁰

La rottura dell'elettrocatteterere è frequente in questo tipo di ICD, sia per la sua localizzazione intravascolare, sia perché è cavo. All'interno infatti viene fatta

passare una guida, che ne consente il posizionamento nel sistema venoso e che viene rimossa dopo l'applicazione. Le più gravi complicanze che possono intercorrere durante e dopo il suo posizionamento spaziano dallo pneumotorace, alla trombosi venosa, oltre che alla perforazione cardiaca e al versamento pericardico.

Ancora più frequente è l'infezione, che può essere locale o sistemica. L'infezione locale si manifesta come erosione della tasca, mentre l'infezione sistemica è più subdola e si manifesta come endocardite infettiva o sepsi, dovute all'inserimento dell'elettrocattetero all'interno del comparto intravascolare. Per questa ragione bisognerebbe evitare l'applicazione del dispositivo in pazienti con immunodeficienza o in terapia immunosoppressiva, poiché più suscettibili di complicanze infettive. La stessa cautela dovrebbe essere riservata anche ai portatori di valvole artificiali e ai dializzati, nei quali la presenza di ulteriore materiale estraneo intracorporeo costituisce il substrato favorente la formazione di vegetazioni batteriche sulla loro superficie. Nei pazienti con rischio infettivo aumentato, il device in sede sottoclaveare può essere avvolto da un dispositivo a rilascio locale di antibiotico, che si riassorbe autonomamente dopo qualche settimana dal posizionamento.

Un'altra problematica relativamente frequente è la comparsa di insufficienza tricuspidalica dovuta al passaggio dell'elettrocattetero attraverso l'ostio atrio-ventricolare destro.

Un altro difetto di questo dispositivo risiede nella natura focale del sensing: la progressione della malattia potrebbe coinvolgere proprio la parte di miocardio in prossimità dell'adesione del catetere al setto interventricolare, causando un *undersensing* del potenziale cardiaco che renderebbe necessario l'inserimento del catetere in una zona differente.

Un altro comune effetto collaterale, non legato all'elettrocattetero in sé, sono gli interventi inappropriati (IS) del dispositivo. Secondo i dati raccolti da Wichter e colleghi sino al 23% dei pazienti può incorrere in questi episodi⁹¹. Questi interventi si presentano con maggiore frequenza nei soggetti più giovani, per via del loro stile di vita più attivo.⁹² Gli shock dell'ICD sono avvertiti dal paziente e per

questo non devono essere sottovalutati, in quanto responsabili di un peggioramento della quality of life dei pazienti.

Il numero di interventi inappropriati può essere limitato con un'adeguata programmazione del dispositivo ⁹³ abbinata all'utilizzo di farmaci antiaritmici e betabloccanti, assieme all'astensione dell'esercizio fisico ed eventualmente alla terapia ablativa. Un ulteriore accorgimento che è possibile adottare è l'impianto di dispositivi bicamerali, che hanno una migliore capacità di distinguere le aritmie ventricolari dalle sopraventricolari, tuttavia richiedono il posizionamento di un ulteriore catetere in camera atriale con le possibili complicanze che lo gravano.

1.2.2 Defibrillatore sottocutaneo

Il punto critico del defibrillatore transvenoso erano gli elettrodi intracavitari, per cui si ideò un dispositivo alternativo, il defibrillatore impiantabile sottocutaneo o S-ICD. In questo caso l'elettrocattetero non entra in contatto col compartimento cardiovascolare, ma decorre tra la fascia muscolare e il derma.

Il S-ICD è costituito da una cassa e da un coil di defibrillazione. La cassa era originariamente posizionata a livello sottocutaneo; oggi si sa che il posizionamento migliore è intermuscolare in una tasca tra il dentato anteriore e il gran dorsale, tra la VII e l'VIII costa, tra le linee ascellare media e anteriore di sinistra. Il catetere viene posizionato, nella maggior parte dei casi, in corrispondenza della linea parasternale di sinistra, in profondità rispetto al sottocute, in modo da garantire la maggior aderenza possibile allo sterno. Successivamente, tramite un apposito *insertion tool* viene creato un tunnel dal processo xifoideo alla sede della cassa, che permetta il collegamento dei due componenti dell'S-ICD.

Il tratto verticale del catetere presenta due poli di *sensing*, uno prossimale a livello dello xifoide e uno distale in corrispondenza del manubrio sternale, mentre l'elettrodo di shock, costituito da un *coil* di 8cm, è frapposto tra essi. Questo permette al defibrillatore di analizzare i segnali elettrici cardiaci su tre vettori: il primario dal polo prossimale alla cassa, il secondario dal polo distale alla cassa, e l'alternativo tra i due poli. Durante la programmazione, il sistema sceglie automaticamente quale vettore utilizzare per sensing e shock; l'impostazione può anche essere modificata manualmente.

Un vantaggio di questo dispositivo è che l'applicazione può essere effettuata senza la fluoroscopia e il mezzo di contrasto, pratica che espone il paziente e l'operatore a radiazioni ionizzanti. Per l'S-ICD basta la conoscenza dei reperi anatomici per applicare correttamente il dispositivo.

L'intera applicazione è attualmente svolta attraverso solo due incisioni, la prima qualche centimetro sopra il punto in cui si localizzerà il margine craniale del dispositivo. Attraverso questa incisione si creerà la tasca intermuscolare e verrà alloggiata la cassa del device. La seconda avviene invece alla sinistra del processo xifoideo, per il posizionamento dell'elettrocattetero.⁹⁴ Prima di tale procedura venivano utilizzate tre incisioni, ma questo nuovo approccio consente di limitare ulteriormente i rischi periprocedurali legati all'impianto. (Figura 20)

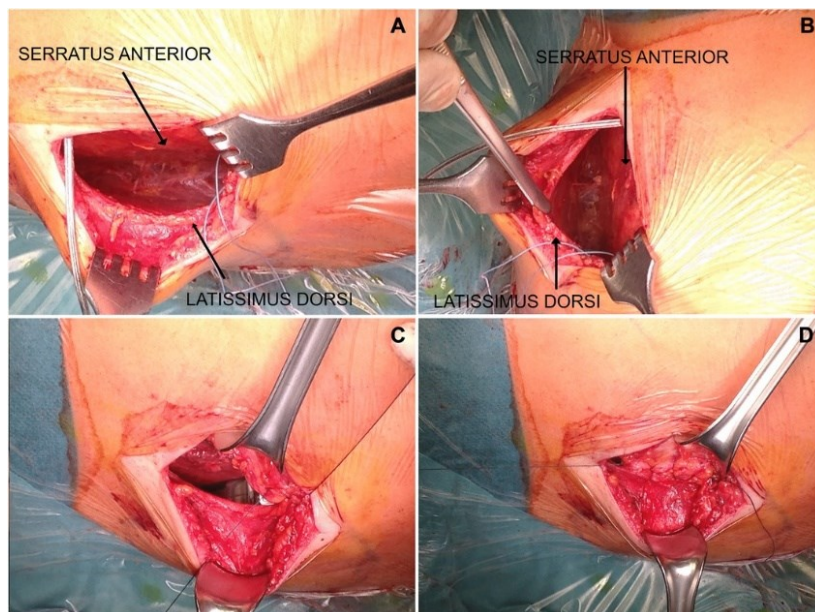


Figura 19. Creazione della tasca intermuscolare per il posizionamento della cassa del S-ICD

La procedura di impianto può avvenire in diversi regimi di anestesia, solitamente è prediletta l'anestesia locoregionale (*serratus anterior plane block*) ovvero un'anestesia mirata alla regione dei dermatomeri compresi tra T2 e T9. Questo tipo di analgesia si ottiene con l'immissione eco guidata di anestetico locale (solitamente lidocaina 1%) nel compartimento compreso tra dentato anteriore e grande dorsale, in modo da abolire la sensibilità dolorifica trasmessa

in gran parte dal nervo toracico lungo. In altri casi, l'intervento è svolto in anestesia generale con intubazione oro-tracheale.

Al termine dell'impianto, è necessario testare la funzionalità dell'S-ICD: attraverso una corrente continua a 50 Hz, erogata dal defibrillatore stesso, viene indotta una fibrillazione ventricolare, che il dispositivo deve riconoscere e trattare con uno shock, di solito a 65 J. Il test viene eseguito in tutti i pazienti in assenza di controindicazioni, come in caso di una funzionalità cardiaca ridotta che ridurrebbe la probabilità di recupero in seguito allo shock.

Durante lo sviluppo dell'S-ICD si dovettero affrontare alcuni problemi tecnologici:

- La fattibilità di una defibrillazione esclusivamente tramite catetere sottocutaneo con un'energia ragionevolmente bassa, che oggi si attesta a meno di 80J;
- Il sensing dei potenziali cardiaci, che doveva essere abbastanza accurato da discriminare le diverse alterazioni del ritmo cardiaco senza l'utilizzo di materiale all'interno del sistema cardiocircolatorio. Prima dell'impianto dell'S-ICD, infatti, il paziente viene sottoposto ad uno screening che consente di valutare sia il *sensing* del ritmo cardiaco da parte dei tre vettori, sia la discriminazione tra complesso QRS e onda T, che deve essere di almeno 1:3 per evitare l'erogazione di shock inappropriati dovuti all'oversensing dell'onda T stessa. Per poter impiantare il dispositivo, lo screening deve essere positivo su almeno un vettore, anche se molti clinici richiedono la positività su almeno due vettori (Figura 19).
- La creazione di un dispositivo di dimensioni tali da consentire l'alloggiamento nel sottocute senza sacrificarne le caratteristiche relative alla batteria e ai circuiti;
- Il sito di impianto più idoneo della cassa del dispositivo e del relativo catetere sottocutaneo.

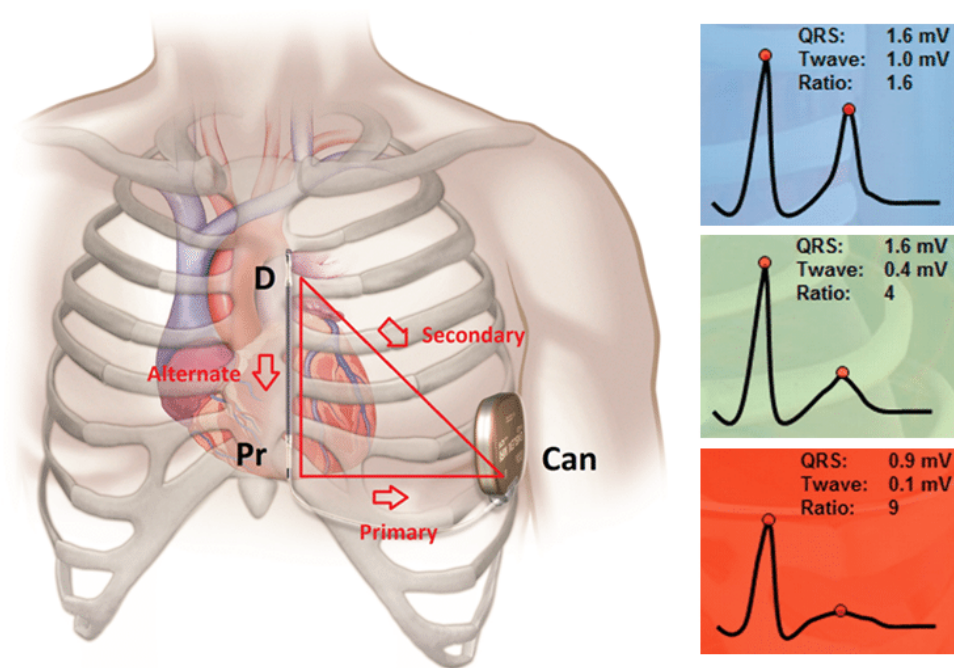


Figura 20. Posizionamento del S-ICD e vettori di sensing. La parte destra dell'immagine mostra come possa variare il sensing tra i diversi vettori, soprattutto per quanto riguarda l'ampiezza dell'onda T e il rapporto QRS/T. All'aumentare di questo rapporto, diminuisce il rischio di shock inappropriati legati all'oversensing dell'onda T. D: elettrodo distale; Pr: elettrodo prossimale; Can: cassa.

L'avanzamento delle tecniche ingegneristiche biomediche permise di affrontare e superare tali richieste grazie alla creazione di un elettrodo adeguato e di un software e degli algoritmi ad hoc.

Negli attuali dispositivi sono presenti in realtà più algoritmi che consentono diverse funzioni:

- L'algoritmo INSIGHT permette il riconoscimento del ritmo cardiaco, consentendo di determinare quando erogare la terapia di shock. Attraverso questo algoritmo gli interventi ICD sono programmati secondo due ambiti di trattamento per frequenze che spaziano tra 170 e 250 bpm, il primo intervallo è settato dall'operatore per un range di frequenze più basse, mentre il secondo per un range più elevato. All'interno del primo intervallo lo shock avviene in maniera condizionale, ovvero l'algoritmo registra la frequenza e analizza la morfologia del tracciato. Viene dapprima comparato il QRS registrato con i templates immagazzinati nella memoria, non erogando lo shock per i ritmi che

dimostrano un buon abbinamento. Se l'abbinamento è scarso, l'algoritmo compara ciascun QRS con il precedente, rilevando o meno l'uniformità. Se non vi è uniformità allora viene erogata la terapia. All'interno di questo intervallo, i criteri per determinare quando erogare lo shock sono tanto più selettivi quanto maggiore è la frequenza cardiaca. Nel secondo intervallo di frequenze lo shock avviene in maniera non condizionata, dunque la frequenza rappresenta l'unico criterio di intervento.

- L'algoritmo SMART Pass, introdotto successivamente per ridurre il numero di shock inappropriati attraverso un filtro aggiuntivo. Venne introdotto perché i primi studi sugli S-ICD dimostrarono un elevato rischio di terapia inappropriata legata all'oversensing dell'onda T, che veniva dunque erroneamente interpretata come un QRS aggiuntivo. Questa tecnologia consente di ridurre l'ampiezza dei segnali con frequenze più basse, lasciando invece inalterata quella delle frequenze più elevate; ciò si traduce in una maggiore riduzione in ampiezza dell'onda T rispetto al QRS, e ha permesso di ridurre il fenomeno dell'oversensing rispetto ai dispositivi di generazione precedente.⁹⁵
- L'ImageReady che consente l'attivazione di una modalità compatibile con la risonanza magnetica.
- L'AF MONITOR che facilita il rilevamento della fibrillazione atriale.
- L'algoritmo LATITUDE per eseguire il follow-up del paziente a distanza, tramite sistemi di connettività remota.

1.2.3 Confronto tra defibrillatore transvenoso e sottocutaneo

I due tipi di ICD sono stati confrontati attraverso alcuni trial clinici. Il più importante è stato sicuramente il PRAETORIAN (Prospective, RANdomizEd comparison of subcuTaneOus and tRansvenous ImplANTable cardioverter-defibrillator therapy).⁹⁶ In questo studio l'S-ICD ha dimostrato la non inferiorità rispetto all'ICD transvenoso per quanto riguarda gli eventi appropriati e un minor rischio di complicanze legate al dispositivo e alle infezioni. Ha però messo in risalto anche alcuni punti deboli del dispositivo sottocutaneo tra cui un rischio maggiore di interventi inappropriati, problema poi parzialmente arginato tramite l'adozione dell'algoritmo SMARTpass.

Ad oggi l'S-ICD è sicuramente indicato nei soggetti che presentino una scarsa reperibilità dell'accesso venoso o un elevato rischio di infezioni, come pazienti immunodepressi o con insufficienza renale. È inoltre prediletto nei soggetti che dovranno convivere a lungo con questo dispositivo, ad esempio i giovani, che per via del loro stile di vita più attivo hanno un maggior rischio di rottura del catetere transvenoso e che non necessitano dell'attività di *pacing*.

Il TV-ICD è invece da preferire in pazienti che necessitano dell'attività di *pacing* o che hanno delle caratteristiche aritmiche che aumenterebbero considerevolmente il rischio di shock inappropriati. (Figura 22)

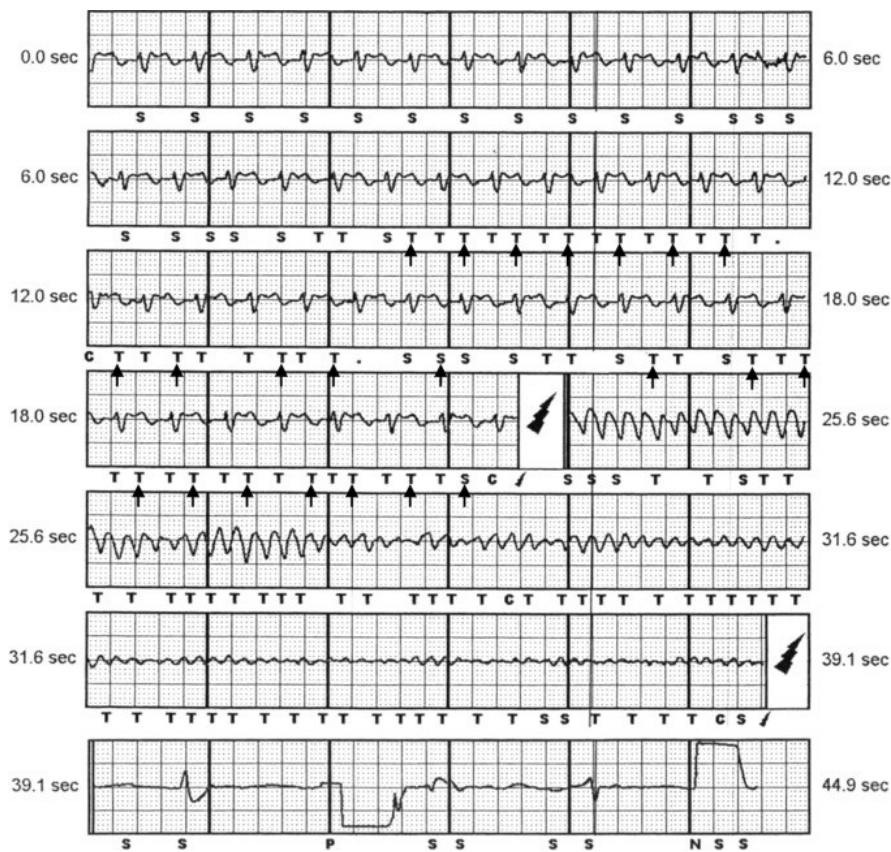


Figura 21. Esempio di shock inappropriato e appropriato di un S-ICD in un paziente con blocco di branca frequenza-dipendente. Durante attività fisica si sviluppa il blocco di branca e si ha un oversensing delle onde T, per cui il S-ICD eroga uno shock inappropriato. Questo causa una fibrillazione ventricolare, che viene correttamente riconosciuta e cardiovertita dal defibrillatore.⁹⁷

2. SCOPO DELLO STUDIO

I pazienti con cardiomiopatie e canalopatie sono soprattutto giovani, e la loro prognosi è legata all'insorgenza di aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa; per questo, il defibrillatore può consentire a questi pazienti di avere un'aspettativa di vita normale. Tuttavia, l'aumento della sopravvivenza ottenuto grazie agli ICD è associato ad un aumento di shock inappropriati e complicanze legate all'elettrocatterete.

È stato dimostrato che il S-ICD è una valida alternativa al transvenoso per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa nei pazienti che non necessitano di *pacing*. Oltre ad essere ugualmente efficace nell'interruzione di aritmie ventricolari *life-threatening*, permette di ridurre il rischio di infezioni sistemiche e di malfunzionamento degli elettrocattereteri, che rappresentano le complicanze principali dei dispositivi transvenosi. L'evoluzione della programmazione degli S-ICD, oltre ad algoritmi di filtro e discriminazione dei segnali, hanno permesso di ridurre notevolmente l'incidenza di shock inappropriati, che all'inizio erano la principale complicanza dei dispositivi sottocutanei. L'incidenza attuale è del 2.4% l'anno, perfino inferiore rispetto a quella dei transvenosi.

Esistono pochi studi sulla performance degli S-ICD nei pazienti con cardiomiopatie e canalopatie. Questi soggetti, a causa di anomalie della depolarizzazione e della ripolarizzazione, sono potenzialmente ad alto rischio di doppio conteggio dei complessi QRS e di *oversensing* dell'onda P o T, e quindi di shock inappropriati (IS).

Lo scopo di questo studio multicentrico è quindi di valutare l'incidenza di shock inappropriati, shock appropriati e complicanze *device-related* ad un follow-up a lungo termine nei pazienti con cardiomiopatie e canalopatie sottoposti all'impianto di S-ICD.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione dello studio

Lo studio è un'analisi retrospettiva di dati raccolti dal registro prospettico "Rhythm Detect". La popolazione studiata comprende pazienti con cardiomiopatie e canalopatie sottoposti a impianto *de novo* di S-ICD (Boston EMBLEM S-ICD, modello A209/219) in 66 centri italiani da gennaio 2016 a dicembre 2020, di cui è stato fatto il follow-up fino a dicembre 2022. Visto lo scopo dello studio, sono stati esclusi pazienti con dispositivi di vecchia generazione (SQ-RX, modello 1010), non provvisti di filtro SMART-Pass, e pazienti il cui follow-up è stato inferiore ai due anni.

Le patologie considerate erano o cardiomiopatie strutturali come la cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatia dilatativa e cardiomiopatia aritmogena, o canalopatie come la sindrome di Brugada, la sindrome del QT lungo e la fibrillazione ventricolare idiopatica; la diagnosi è stata fatta in accordo con le linee guida o i *consensus statements* delle task force.^{3 9 71 98 99}

3.2 Raccolta dei dati

Sono state raccolte le caratteristiche cliniche di base dei pazienti, i dati elettrocardiografici, le indicazioni all'impianto, gli ECG di screening e i parametri del dispositivo.

Il registro è stato approvato dai comitati etici delle istituzioni coinvolte ed è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato per la raccolta e l'analisi dei dati.

3.3 Tecnica di impianto del defibrillatore sottocutaneo, test di defibrillazione e programmazione del dispositivo.

Prima dell'impianto, tutti i pazienti sono stati sottoposti a screening per valutare l'eleggibilità all'impianto, mediante lo *screening tool* della Boston Scientific; questo si basa sulla registrazione delle derivazioni periferiche dell'ECG di superficie a livello delle regioni parasternali destra e/o sinistra, che simulano i tre vettori di sensing dell'ICD. Per essere eleggibile all'impianto di S-ICD, il paziente

deve presentare positività allo screening in almeno uno dei tre vettori, sia in ortostatismo che in posizione supina.

L'impianto è stato eseguito in sala di elettrofisiologia, in condizioni di sterilità e in anestesia generale, anestesia locale in sedazione cosciente o mediante blocco eco-guidato del piano del serrato anteriore. È stata somministrata una profilassi antibiotica un'ora prima della procedura.

Tutti gli impianti sono stati effettuati da operatori esperti. A seconda delle preferenze dell'operatore, la cassa dell'ICD è stata posizionata in una tasca sottocutanea o intermuscolare (tra il dentato anteriore e il gran dorsale). Per il posizionamento del catetere è stata utilizzata o la tecnica a tre incisioni, che prevede un'incisione in corrispondenza della tasca, una a livello xifoideo e una in corrispondenza della articolazione manubrio-sternale; oppure la tecnica a due incisioni, che non utilizza l'incisione superiore ma prevede il posizionamento del catetere mediante un introduttore *peel-away*. La posizione del catetere e della cassa rispetto al profilo cardiaco è stata controllata mediante fluoroscopia.

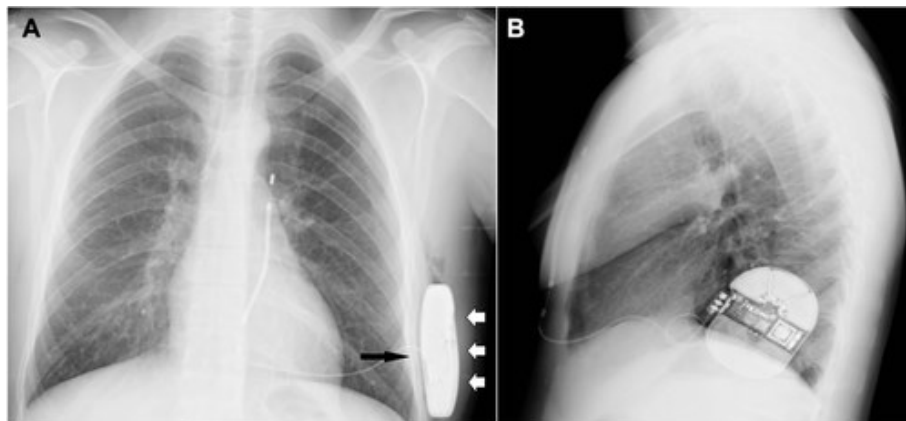


Figura 22. RX anteroposteriore e laterolaterale che dimostra il corretto posizionamento del dispositivo. (91)

Alla fine della procedura, la decisione sull'esecuzione del test di defibrillazione è stata a discrezione dell'operatore. Il successo del test di defibrillazione è stato definito come il riconoscimento e l'interruzione della fibrillazione ventricolare mediante uno shock di energia inferiore o uguale a 65 J.

Anche la programmazione degli intervalli di riconoscimento di tachicardia e fibrillazione ventricolare sono stati a discrezione dell'operatore. Alla dimissione ospedaliera e durante il follow-up, i parametri del device sono stati programmati in base alle caratteristiche cliniche dei pazienti e dell'evidenza scientifica. Il vettore di sensing (primario, secondario o alternativo) è stato selezionato automaticamente dal device durante l'impianto e ottimizzato in posizione supina e in ortostatismo prima della dimissione. Dopo l'impianto, il follow-up è stato eseguito in base alle pratiche standard dei centri coinvolti nello studio.

3.3 Definizione degli outcome

L'endpoint primario dello studio era l'incidenza di shock inappropriati. Uno shock erogato dall'S-ICD era considerato inappropriato quando era erogato per qualsiasi ritmo che non fosse una TV o FV, incluse le tachicardie sopraventricolari, gli oversensing cardiaci e non e il malfunzionamento del device o del catetere.

Gli endpoint secondari consistevano dell'incidenza di shock appropriati e delle complicanze *device-related*. Per la definizione di terapia appropriata sono stati considerati il ripristino del ritmo sinusale al primo shock erogato e l'efficacia finale. Le complicanze sono definite come eventi che hanno richiesto un intervento o il prolungamento dell'ospedalizzazione; includevano le infezioni dei device, il riposizionamento o la sostituzione del catetere e altre complicanze sia del device che del catetere.

L'incidenza degli endpoint è stata valutata a 12 mesi, così come i tassi cumulativi di sopravvivenza.

3.4 Analisi statistica

Le variabili descrittive sono state riportate come media \pm deviazione standard (SD) per le variabili continue con distribuzione normale, e come range interquartile (25° e 75° percentile) per le variabili asimmetriche (skewed). La normalità della distribuzione è stata testata tramite il test non parametrico di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili categoriche sono state riportate come percentuali. Le differenze sono state comparate con i test non parametrici per le

distribuzioni non gaussiane di Mann-Whitney o Wilcoxon. Le differenze sono state confrontate con l'analisi del Chi-quadro.

L'analisi dei tassi di sopravvivenza cumulativi è stata fatta con il metodo Kaplan-Meier, e le distribuzioni dei gruppi sono state comparate con il log-rank test. Per tutti i valori dei test è stato considerato significativo un p-value inferiore a 0.05.

Tutte le analisi statistiche sono state condotte con R: a language and environment for statistical computing (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

4. RISULTATI

4.1 Popolazione dello studio

Durante il periodo di osservazione sono stati impiantati *de novo* 1338 S-ICD. Di questi pazienti, 682 erano affetti da cardiomiopatie o canalopatie: cardiomiopatia dilatativa (n= 192, 30%), cardiomiopatia ipertrofica (n= 183, 29%), cardiomiopatia aritmogena (n= 64, 10%), sindrome di Brugada (n= 100, 16%), sindrome del QT lungo (n= 16, 3%) e fibrillazione ventricolare idiopatica (n= 73, 12%). La tabella I mostra le caratteristiche cliniche basali e le variabili di impianto dei pazienti, stratificati per la patologia da cui sono affetti.

La cassa del S-ICD è stata posizionata in una tasca sottocutanea in 144 (23%) pazienti e intermuscolare in 484 (77%) pazienti: la tecnica a due incisioni è stata utilizzata in 581 pazienti (93%). Alla programmazione pre-dimissione, la zona di shock condizionale era in media di 210 bpm (25°-75° percentile 200-220 bpm), e la zona di shock era in media di 230 bpm (25°-75° percentile 210-250 bpm). Non sono state rilevate differenze rilevanti di programmazione tra i diversi gruppi.

La defibrillazione con un'energia \leq a 65 J è stata testata in 490 (78%) pazienti. Nei pazienti sottoposti al test di defibrillazione, uno shock efficace di energia \leq a 65 J è stato riportato in 475 (97%) casi. In un paziente con sindrome di Brugada, non è stata ottenuta la cardioversione con uno shock di 80J, e il S-ICD non è stato impiantato.

TABELLA I: Caratteristiche cliniche basali e variabili di impianto nella popolazione totale dello studio e dei pazienti stratificati per tipo di cardiomiopatia o canalopatia

	Totale (n = 628)	DCM (n = 192)	HCM (n = 183)	ACM (n = 64)	BrS (n = 100)	LQTS (n = 16)	FV idiopatica (n = 73)
ETÀ, ANNI	46 ± 15	52 ± 12	44 ± 15	38 ± 16	44 ± 12	36 ± 16	45 ± 15
SESSO MASCHILE, N (%)	480 (76)	157 (82)	143 (78)	42 (66)	80 (80)	8 (50)	50 (68)
BMI, KG/M²	26 ± 4	27 ± 5	26 ± 4	24 ± 3	25 ± 4	24 ± 4	25 ± 3
FRAZIONE DI EIEZIONE, %	49 ± 16	30 ± 8	60 ± 10	53 ± 10	62 ± 5	61 ± 5	56 ± 9
PREVENZIONE PRIMARIA, %	506 (81)	181 (94)	173 (94)	54 (84)	88 (88)	10 (62)	0 (0)
TASCA INTERMUSCO LARE, N (%)	484 (77)	153 (80)	140 (77)	53 (83)	77 (77)	12 (75)	49 (67)
TECNICA A DUE INCISIONI, N (%)	581 (93)	182 (94)	167 (91)	61 (95)	91 (91)	14 (88)	66 (90)
GENERATORE EMBLEM, MODELLO A219	503 (80)	155 (81)	142 (78)	58 (91)	82 (82)	14 (87)	52 (71)
PROGRAMMA ZIONE IN DUE ZONE, N (%)	622 (99)	188 (98)	181 (99)	64 (100)	100 (100)	16 (100)	73 (100)

ZONA CONDIZIONALE, BPM	210 (200– 220)	200 (200– 210)	210 (200– 220)	210 (200– 220)	210 (200– 220)	210 (200– 220)	210 (200– 220)
ZONA DI SHOCK, BPM	230 (210– 250)	220 (210– 250)	230 (230– 250)	230 (220– 250)	230 (220– 240)	235 (225– 240)	230 (210– 250)
VETTORE DI SENSING:							
primario, <i>n</i> (%)	367 (58)	121 (63)	113 (62)	39 (61)	44 (44)	12 (75)	38 (52)
secondario, <i>n</i> (%)	217 (35)	58 (30)	52 (28)	22 (34)	52 (52)	3 (19)	30 (41)
alternativo, <i>n</i> (%)	44 (7)	13 (7)	18 (10)	3 (5)	4 (4)	1 (6)	5 (7)
DCM: cardiomiopatia dilatativa; HCM: cardiomiopatia ipertrofica; ACM: cardiomiopatia aritmogena; BrS: sindrome di Brugada; LQTS: sindrome del qt lungo; FV: fibrillazione ventricolare; BMI: indice di massa corporea							

4.2 Analisi degli outcome

Tra i pazienti dello studio, con un follow-up mediano di 43 mesi (25°-75° percentile: 28-57), 21 (3%) sono morti. Shock inappropriati sono stati riportati in 63 (10%) pazienti: 47 (11%) con cardiomiopatie e 16 (8%) con canalopatie. Gli shock inappropriati sono stati riportati soprattutto in pazienti con cardiomiopatia dilatativa (23 pazienti, 12%); meno frequentemente nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica (15 pazienti, 8%), cardiomiopatia aritmogena (9 pazienti, 14%), sindrome di Brugada (6 pazienti, 6%), sindrome del QT lungo (3 pazienti, 19%) e fibrillazione ventricolare idiopatica (7 pazienti, 10%).

L'incidenza a 12 mesi di shock inappropriati era del 3.5% (95% intervallo di confidenza (IC): 2.2-5.3) nella popolazione totale. L'incidenza a 12 mesi era del 4.6% (95% (IC): 2.8-6.9) nei pazienti con cardiomiopatie e del 1.1% (95% (IC): 0.1-3.8) nei pazienti con canalopatie ($p= 0.038$). La tabella II mostra l'incidenza di shock inappropriati a 12 mesi, in base al tipo di patologia. La Figura 24 mostra le curve di Kaplan-Meier del tempo al primo shock stratificato per cardiomiopatie e

canalopatie, e per il tipo di patologia. Non sono state notate differenze significative durante il follow-up (hazard ratio (HR): 0.76; IC 95%: 0.45-1.31; $p=0.351$).

TABELLA II: Frequenza degli endpoint a 12 mesi: shock inappropriati, shock appropriati e complicanze device-related.

INCIDENZA A 12 MESI (95% CI)	SHOCK INAPPROPRIATI	SHOCK APPROPRIATI	COMPLICANZE DEVICE-RELATED
COMPLESSIVO (N = 628)	3.5% (95% CI: 2.2–5.3)	2.2% (95% CI: 1.2–3.7)	1.8% (95% CI: 0.9–3.1)
CARDIOMIOPATIE (n = 439)	4.6% (95% CI: 2.8–6.9)	2.3% (95% CI: 1.1–4.1)	0.9% (95% CI: 0.3–2.3)
• DCM (N = 192)	3.1% (95% CI: 1.2–6.7)	1.6% (95% CI: 0.3–4.5)	1.0% (95% CI: 0.1–3.7)
• HCM (N = 183)	3.8% (95% CI: 1.6–7.7)	1.6% (95% CI: 0.3–4.7)	0.5% (95% CI: 0.1–3.9)
• ACM (N = 64)	10.9% (95% CI: 4.5–21.2)	6.3% (95% CI: 1.7–15.2)	1.6% (95% CI: 0.0–8.4)
CANALOPATIE (N = 189)	1.1% (95% CI: 0.1–3.8) [*]	2.1% (95% CI: 0.6–5.3) [#]	3.2% (95% CI: 1.2–6.8) [§]
• BRS (N = 100)	0.0% (95% CI: 0.0–3.6)	0.0% (95% CI: 0.0–3.6)	3.0% (95% CI: 0.6–8.5)
• LQTS (N = 16)	6.3% (95% CI: 0.2–30.2)	0.0% (95% CI: 0.0–20.6)	6.3% (95% CI: 0.2–30.2)
• FV IDIOPATICA (N = 73)	1.4% (95% CI: 0.0–7.4)	5.5% (95% CI: 1.5–13.4)	2.7% (95% CI: 0.3–9.5)

DCM: cardiomiopatia dilatativa; HCM: cardiomiopatia ipertrofica; ACM: cardiomiopatia aritmogena; BrS: sindrome di Brugada; LQTS: sindrome del qt lungo; FV: fibrillazione ventricolare.

$P = 0.032$, $^{\#}P = 1.000$, and $^{\$}P = 0.074$ vs. cardiomyopathies.

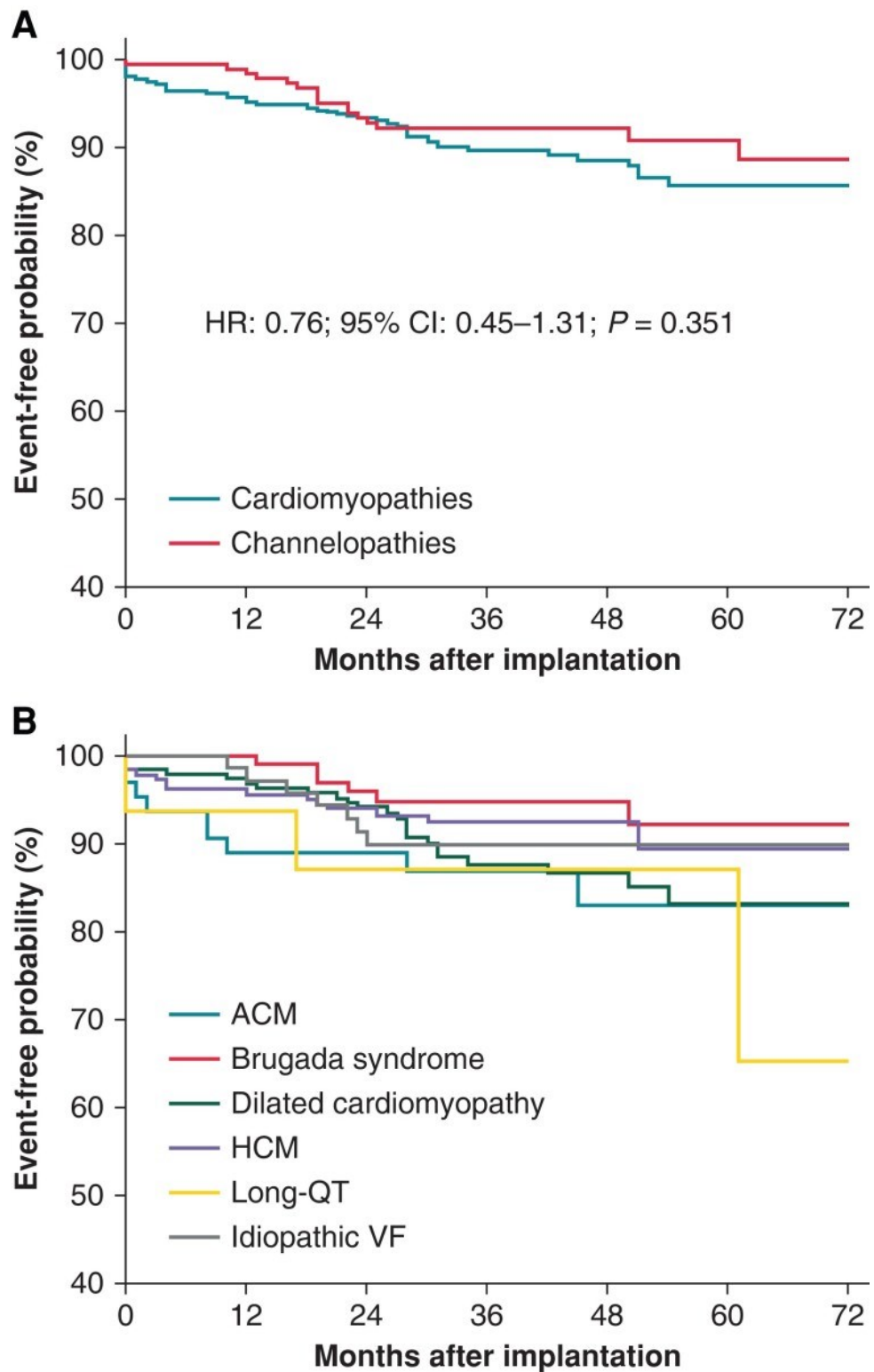


Figura 23. Curve di Kaplan-Meier per il tempo al primo shock inappropriato, stratificato per cardiomiopatie e canalopatie (A) e per tipo di patologia (B). ACM: cardiomiopatia aritmogena; HCM: cardiomiopatia ipertrofica; VF: fibrillazione ventricolare

Le cause di shock inappropriati e la distribuzione nelle diverse patologie sono mostrate in Figura 25. La causa principale di shock inappropriati era l'oversensing di natura non cardiaca, sia nella popolazione generale (41%, 26 su 63) che nei diversi sottogruppi. L'origine degli oversensing non cardiaci erano miopotenziali in 9 (1.4%) pazienti e altre fonti in 17 (2.7%) pazienti. Dei 9 oversensing da miopotenziali, 4 sono stati riportati durante attività fisica (allenamento in palestra in 3 casi e sci in un altro caso), gli altri durante attività quotidiane.

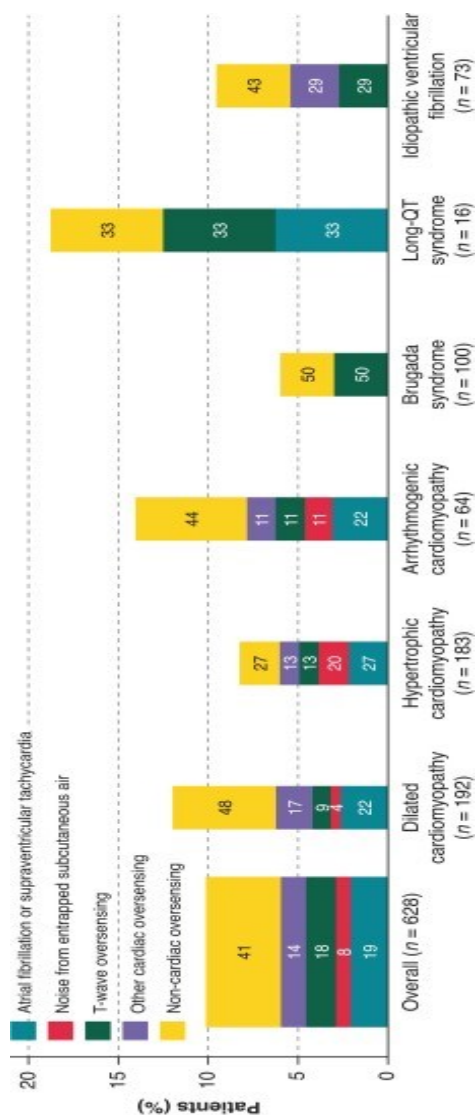


Figura 24. Cause degli shock inappropriati durante il follow-up e distribuzione in base al tipo di cardiomiopatia o canalopatia.

La maggior parte degli shock inappropriati (n=52, 83%) è stata gestita senza necessità di revisione chirurgica dell'S-ICD; 36 sono stati risolti mediante riprogrammazione dell'S-ICD. Negli altri 16 casi, non sono state effettuate riprogrammazioni o altre azioni; in alcuni casi sono stati riportati solo interventi farmacologici. Dopo il primo shock inappropriato, in 25 pazienti su 63 ci sono stati ulteriori episodi. La figura 26 mostra le ricorrenze temporali di shock inappropriati (primo shock e recidive) riportati durante il periodo di osservazione.

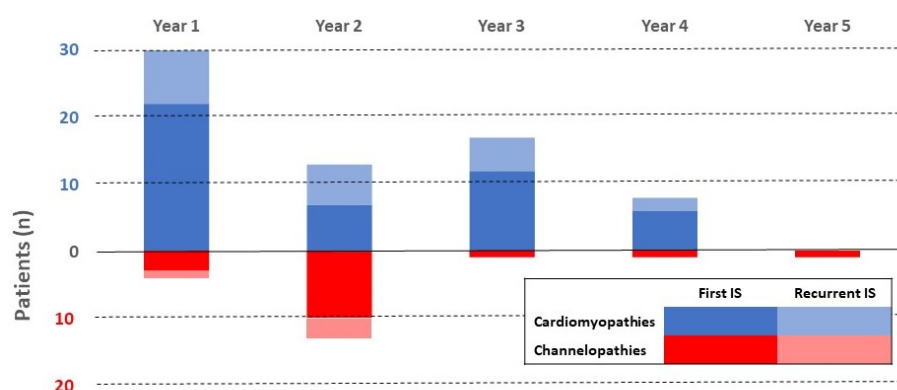


Figura 25. Timing degli shock inappropriati nei pazienti dello studio.

Shock appropriati sono stati riportati in 38 (6%) pazienti durante il follow-up. Il primo shock è stato efficace in 34 (90%) pazienti, e il *rate* finale di cardioversione è stato del 97% (33 pazienti su 34).

Sono state riportate 79 complicanze device-related in 78 (12%) pazienti durante il follow-up. Nella popolazione complessiva, l'incidenza a 12 mesi di shock appropriati e complicanze device-related è stata rispettivamente del 2.2% (IC 95%: 1.2-3.7) e del 1.8% (IC 95%: 0.9-3.1). L'incidenza di shock appropriati e di complicanze device-related in base alla patologia è riportata nella Tabella 2. Le curve di Kaplan-Meier del primo shock efficace stratificate per patologia sono riportate in Figura 27 (HR: 0.97; IC 95%: 0.47-2.02; p=0.935). Le curve di

Kaplan-Meier della temporalità della prima complicanza device-related stratificate per patologia sono riportate in Figura 28 (HR: 1.04; IC 95%: 0.66-1.65; $p=0.847$).

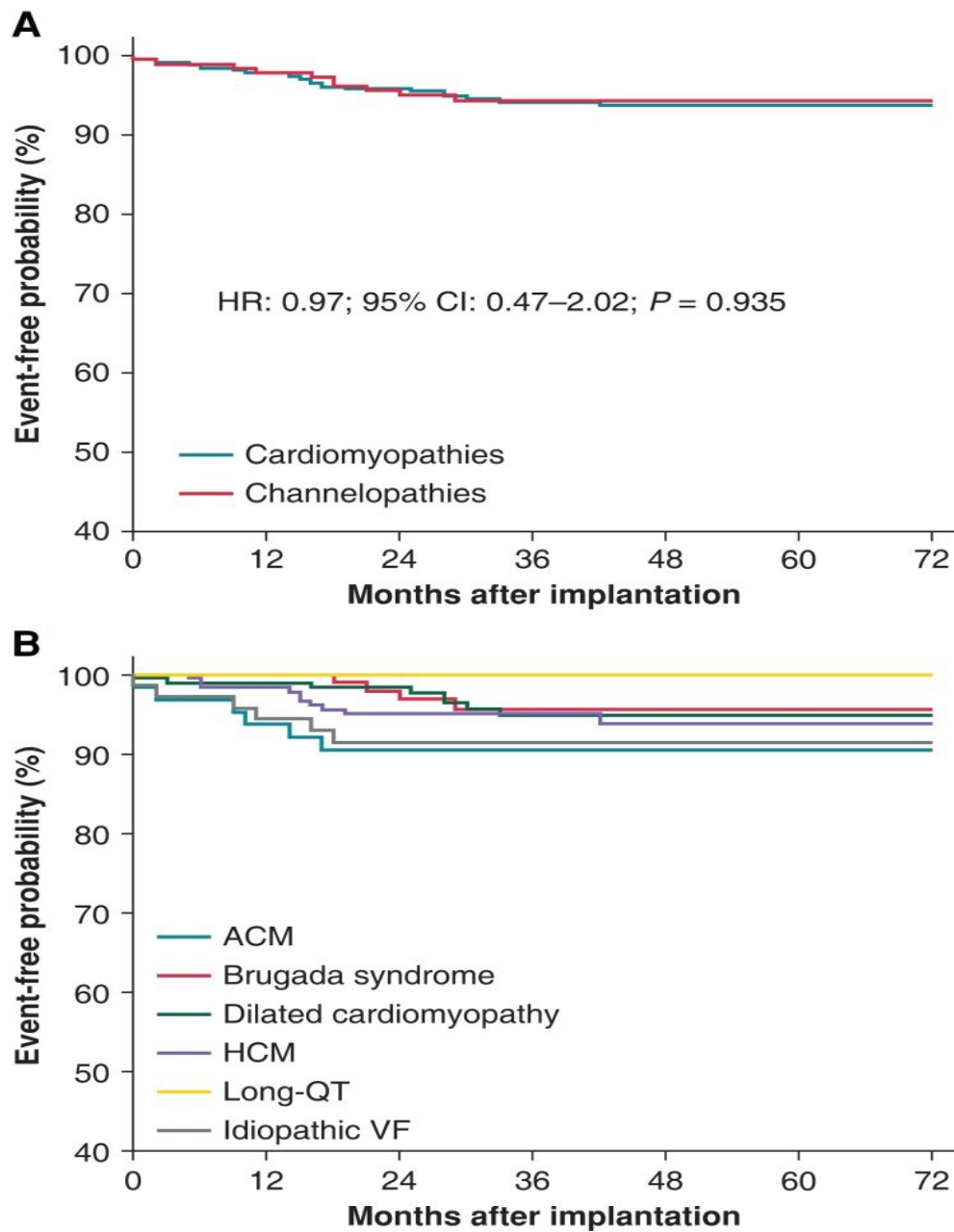


Figura 26. Curve Kaplan-Meier del tempo al primo shock appropriato, stratificate per cardiomiopatie e canalopatie (A) e per tipo di patologia (B). ACM: cardiomiopatia aritmogena; HCM: cardiomiopatia ipertrofica; VF: fibrillazione ventricolare

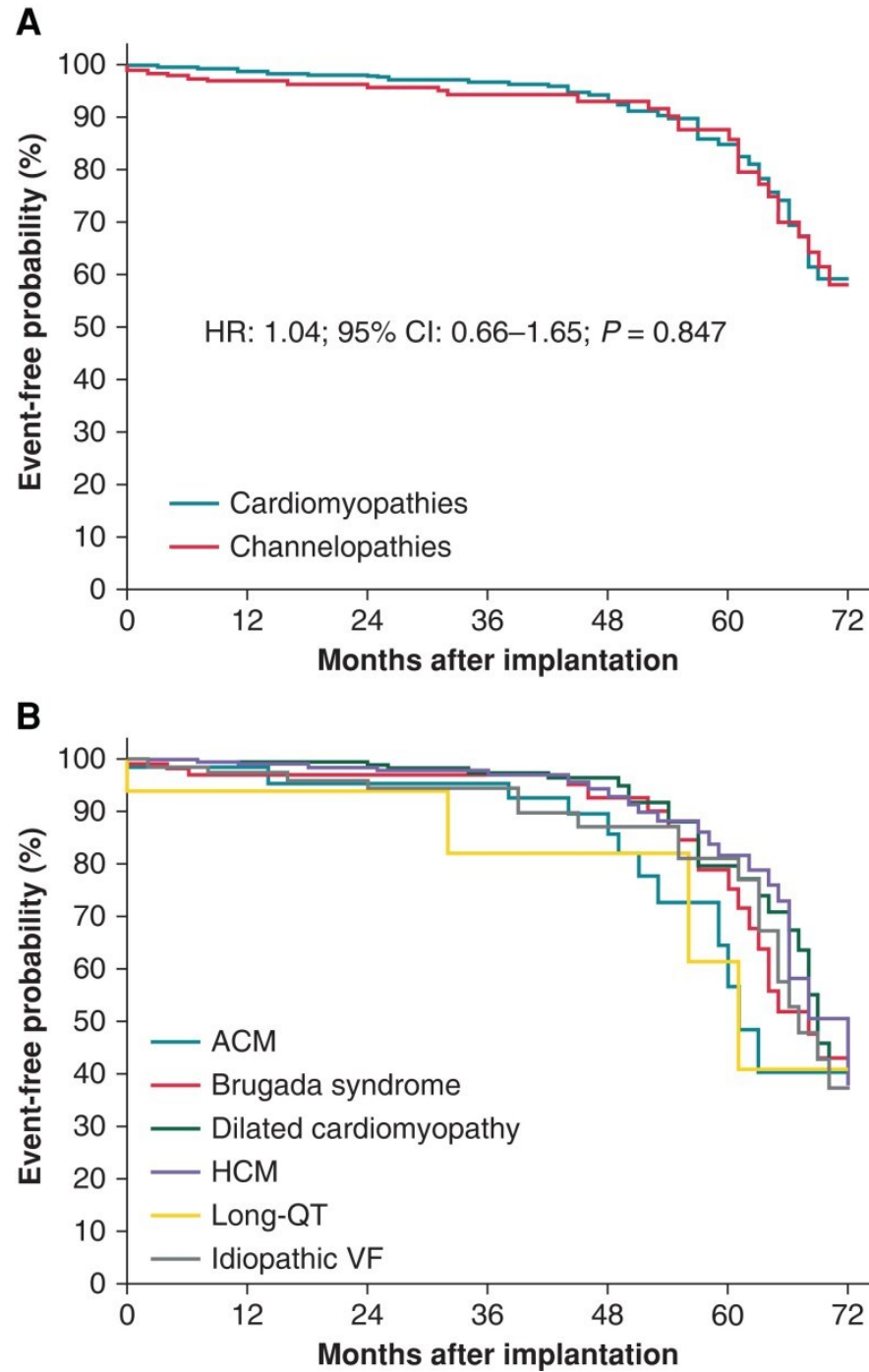


Figura 27. Curve Kaplan-Meier del tempo alla prima complicanza device-related, stratificate per cardiomiopatie e canalopatie (A) e per tipo di patologia (B). ACM: cardiomiopatia aritmogena; HCM: cardiomiopatia ipertrofica; VF: fibrillazione ventricolare

I dettagli degli eventi e la loro gestione sono riportati in Tabella III. Non sono state riportate sequele. La complicanza device-related più frequente è stata l'esaurimento della batteria che ha richiesto la sostituzione della stessa (50 pazienti, 18%). La necessità di risincronizzazione cardiaca o di pacing anti bradicardico è stata riportata in 5 pazienti (0.8%) ed ha richiesto l'espianto del device in 4 pazienti. Non sono stati riportate rimozioni dell'S-ICD a causa della necessità di ATP (anti-tachycardia pacing).

Tabella III: dettagli delle complicanze device-related riportate durante il follow-up

COMPLICANZE	NUMERO DI EVENTI	%	GESTIONE
TOTALE	79	13%	
DOLORE O FASTIDIO	2	0.3%	Revisione chirurgica (n = 2)
COMPLICANZE DI TASCA:			
EROSIONE	3	0.5%	Revisione chirurgica (n = 2), Rimozione (n = 1)
INFEZIONE	3	0.5%	Rimozione (n = 3)
COMPLICANZE DEL CATETERE			
SPOSIZIONAMENTO	2 _a	0.3%	Riposizionamento (n = 2)
ROTTURA DEL CATETERE	4 _a	0.6%	Rimozione (n = 4)
INFEZIONE	1	0.2%	Revisione chirurgica (n = 1)
SHOCK INAPPROPRIATI O ALTERAZIONI DEL SENSING CHE HANNO RISCHIATO UNA REVISIONE DEL SISTEMA	7	1.4%	Rimozione (n = 7)
TERAPIA INEFFICACE CHE HA RICHiesto UNA REVISIONE DEL SISTEMA	1	0.2%	Rimozione (n = 1)
AVVISO DELLA BATTERIA - ESAURIMENTO PRECOCE	50	8.0%	Sostituzione del device (n = 50)
NECESSITÀ DI TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE	2	0.3%	Espianto e impianto di CRT-D transvenoso (n = 2)
NECESSITÀ DI TERAPIA ANTI-BRADICARDICA	3	0.5%	Rimozione ed impianto di TV-ICD (n = 2),

	impianto di pacemaker leadless (<i>n</i> = 1)		
ALTRI EVENTI/EVENTI CLINICI			
ESAURIMENTO DELLA BATTERIA	30	4.8%	Sostituzione del device (<i>n</i> = 30)
AVVISO DELLA BATTERIA— SOSTITUZIONE PROFILATTICA	11	1.8%	Sostituzione del device (<i>n</i> = 11)
TRAPIANTO CARDIACO	10	1.6%	Rimozione (<i>n</i> = 10)
MIGLIORAMENTO DELLA FRAZIONE D'EIEZIONE/RIVALUTAZIONE DELL'INDICAZIONE ALL'ICD	3	0.5%	Rimozione (<i>n</i> = 3)
RICORRENZA DI TACHICARDIA VENTRICOLARE	3	0.5%	Ablazione (<i>n</i> = 3)

[a](#) in un caso di spostamento del catetere e in tre casi di rottura del catetere, il paziente ha anche avuto shock inappropriati.

CRT-D: resincronizzatore cardiaco e defibrillatore; TV-ICD: defibrillatore transvenoso.

5) DISCUSSIONE

In questo studio multicentrico è stata valutata l'incidenza di shock inappropriati (IS) e di complicanze *device-related* durante il follow-up a lungo termine di pazienti con cardiomiopatie e canalopatie sottoposti all'impianto di S-ICD. I risultati principali sono stati:

- I) Durante un follow-up di durata media di 43 mesi, si sono verificati shock inappropriati nel 10% dei pazienti (3,5% a 12 mesi); nella maggior parte dei casi, il filtro SMART-Pass era attivo ed erano stati impostati cut-off di sensing elevati. La causa principale di IS era l'oversensing da miopotenziali; ciò suggerisce il potenziale effetto positivo dei moderni S-ICD nella riduzione di shock inappropriati da oversensing delle onde T (TWOS).
- II) A 12 mesi, l'incidenza di IS era maggiore nei pazienti con cardiomiopatie rispetto a quelli con canalopatie (rispettivamente 4,6% e 1,1%), ma i valori sono simili se si considera l'intera durata del follow-up.
- III) I pazienti con cardiomiopatia aritmogena sono quelli che presentano maggior incidenza di shock inappropriati a 12 mesi (10,9%).
- IV) Sono state riportate complicanze *device-related* nel 12% dei pazienti (1,8% a 12 mesi). La complicanza più frequente è stata l'esaurimento precoce della batteria (8% dei pazienti), mentre sono state più rare le complicanze legate alla tasca e al catetere (rispettivamente 1% e 1,1%).

Tutte le complicanze che hanno richiesto un intervento chirurgico sono state gestite in modo sicuro ed efficace.

- V) Il S-ICD ha interrotto efficacemente le aritmie ventricolari cliniche, e non è stata evidenziata la necessità di sostituire il S-ICD con un TV-ICD per assicurare la possibilità di terapia tramite ATP.
- VI) La necessità di terapia anti bradicardica è stata riportata raramente, nello 0,8% dei pazienti.

I pazienti con cardiomiopatie e canalopatie sono un gruppo eterogeneo di soggetti, ad aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa.^{71,98-106} Rispetto alla tipica popolazione con coronaropatia che viene sottoposta ad impianto di ICD in prevenzione primaria o secondaria, i pazienti con cardiomiopatie e canalopatie sono più giovani, hanno meno comorbidità e uno stile di vita attivo.^{71,98-107} Questi pazienti hanno una prognosi determinata soprattutto dall'insorgenza di aritmie, e possono sopravvivere per anni e hanno un'aspettativa di vita quasi normale grazie alla protezione dalla SCD offerta dal defibrillatore impiantabile^{71,98-107}; questo è confermato dalla bassa mortalità osservata nel gruppo dello studio (3% ad un follow-up medio di 43 mesi). In questi pazienti, gli shock inappropriati sono spesso dovuti a tachicardie ventricolari o sensing anomalo (da oversensing delle onde P o T, rottura del catetere o interferenza elettromagnetica), e possono ridurre la qualità di vita, oltre a compromettere la tolleranza dell'ICD da parte dei pazienti. Per questo motivo, quando si valuta l'impianto di ICD in prevenzione primaria è necessario valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio in particolar modo nei pazienti con cardiomiopatie e canalopatie; una elevata priorità dovrebbe essere data alla prevenzione degli shock inappropriati, mediante scelta adeguata del device, programmazione mirata del dispositivo e utilizzo di sistemi di discriminazione moderni.¹⁰⁸⁻¹¹⁶ In una importante metanalisi di Nordkamp et al., che ha incluso 1496 pazienti giovani con patologie aritmiche ereditarie (IAD) portatori di TV-ICD, il tasso grezzo di shock inappropriati era del 4,7% annuo¹⁰⁵.

Recentemente, sono stati effettuati notevoli miglioramenti tecnologici volti a migliorare gli interventi inappropriati degli ICD, tramite lo sviluppo di più efficaci

modelli di programmazione dei device e di algoritmi per il riconoscimento delle aritmie ¹⁰⁸⁻¹¹³. Infatti, una review sistematica e metanalisi ha riportato un'incidenza annuale di shock inappropriati del 6,4%, che è diminuita significativamente nel tempo, diventando del 1,9% in uno degli studi più recenti ¹¹⁵. Auricchio et al. hanno condotto una sottoanalisi dello studio PainFree SST, valutando specificamente l'incidenza di shock inappropriati in pazienti con IAD che erano stati sottoposti ad impianto di TV-ICD dotati di tecnologia SmartShock; gli autori hanno riscontrato in questi pazienti un tasso di IS del 1,6%. Lo studio presenta alcuni limiti, tra cui il numero limitato di pazienti, lo spettro incompleto di IAD analizzate (che non comprendevano patologie quali la HCM, la DCM, la tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT) e la sindrome del QT corto (SQTS)) e l'utilizzo di ICD prodotti da una singola azienda. Tuttavia, l'analisi ha confermato il continuo miglioramento degli algoritmi di riconoscimento; questo può avere un impatto molto importante sulla qualità di vita dei pazienti, in particolare dei soggetti giovani con IAD, che rimarranno portatori di ICD per un tempo molto lungo.

Le complicanze più frequenti dei defibrillatori transvenosi sono quelle legate a disfunzioni a lungo termine del catetere; il defibrillatore sottocutaneo evita questi problemi. Studi osservazionali hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza a medio e lungo termine dei S-ICD, nonostante un tasso relativamente elevato di shock inappropriati. Tuttavia, i dati più recenti mostrano che il numero di IS si è significativamente ridotto grazie all'uso di soglie di shock più alte, filtri elettrocardiografici moderni e algoritmi di discriminazione; infatti, con i device moderni l'incidenza di shock inappropriati è del 2,4% annuo, perfino inferiore rispetto a quella dei TV-ICD dotati delle tecnologie più moderne ^{108,109,111-113}. Va però sottolineato che i dati sulle performance dei defibrillatori sottocutanei nei pazienti con cardiomiopatie e canalopatie sono scarsi, se si escludono alcuni studi osservazionali su specifici gruppi di pazienti ¹¹⁷⁻¹²³. Inoltre, ci sono preoccupazioni riguardanti la presenza di anomalie di depolarizzazione/ripolarizzazione, che

potrebbero causare l'erogazione di shock inappropriati, e sull'impossibilità dei S-ICD di erogare ATP, che rappresenta una terapia efficace e indolore per il paziente.

In uno studio precedente di Rudic et al.¹¹⁹ che includeva pazienti portatori di S-ICD affetti da diverse cardiopatie aritmiche (24 BrS, 17 con FV idiopatica, 6 con LQTS, uno con SQTS, 3 con CPVT, 6 con HCM e 3 con ACM), l'incidenza di shock inappropriati era del 3,2% ad un follow-up mediano di $31 \pm 14,2$ mesi. Tra i pazienti con canalopatie portatori di S-ICD reclutati nello studio Effortless, l'incidenza di shock inappropriati era del 6,8% ad un follow-up di 3,2 anni, e l'incidenza annuale era inferiore nei pazienti con S-ICD rispetto a quelli con TV-ICD (2,7% annuo e 3,8% annuo, rispettivamente)¹¹⁷. In tale studio, la maggior parte degli shock inappropriati era causata da oversensing; nella maggior parte dei casi si trattava di oversensing cardiaco (5%), tra cui anche TWOS. Nei pazienti con canalopatie del nostro studio, l'incidenza di shock inappropriati è inferiore (1,1% a 12 mesi) rispetto a quello dello studio Effortless, e questo suggerisce un possibile effetto positivo degli ICD sottocutanei di nuova generazione nella riduzione degli IS dovuti a TWOS.

Uno studio più recente di Kuscyk et al.¹¹⁸ ha confrontato gli outcome a lungo termine nei pazienti con IAD portatori di S-ICD e TV-ICD: è stata osservata una bassa incidenza di shock inappropriati (1,9% l'anno), senza differenze significative tra TV-ICD e S-ICD (anche se l'incidenza era minore nei pazienti con S-ICD: 1,4%/anno rispetto a 2,5%/anno). Questi risultati potrebbero essere spiegati dal fatto che per la maggior parte dei pazienti con S-ICD sono stati usati dispositivi di ultima generazione, e per entrambi i tipi di device sono state messe in atto migliori strategie di programmazione. L'incidenza relativamente alta di shock inappropriati nel nostro studio potrebbe essere spiegato dalla maggior prevalenza di pazienti con DCM, HCM e soprattutto ACM, che è notoriamente associata ad un maggior numero di shock inappropriati^{120,121,124}. Infatti, nello studio, i pazienti con ACM sono stati quelli in cui è stata registrata la più alta incidenza di IS.

Nella loro metanalisi, Auricchio et al.¹¹⁵ hanno riscontrato una minor incidenza annuale di shock inappropriati nei pazienti con follow-up più lunghi. È probabile

che ci siano alcuni pazienti a maggior rischio di IS che tendono ad avere eventi avversi più precocemente, per cui solo i pazienti a rischio basso arrivano ad un follow-up a lungo termine. Per poter comparare due gruppi, è stata fatta una stima dell'incidenza di IS a 12 mesi, ed è stato osservato un tasso maggiore nei pazienti con cardiomiopatie. Probabilmente per lo stesso motivo, la differenza non è stata confermata al follow-up finale: i pazienti con canalopatie, infatti, possono andare incontro più tardivamente a shock inappropriati, a causa delle variazioni del segnale ECG rilevato dal dispositivo.

Per quanto riguarda le cause di shock inappropriato, l'oversensing non cardiaco è stato quella principale nella nostra popolazione. Questo può essere spiegato dall'attenuazione dell'oversensing cardiaco (soprattutto del TWOS) permesso dal filtro SMART Pass dei moderni S-ICD ^{109,110,112}. La maggior parte degli shock inappropriati è stata gestita riprogrammando il device, senza necessità di revisione del sistema, in linea con i risultati precedenti ¹¹³. Il numero di pazienti che ha sperimentato recidive di IS non è stato elevato in entrambi i gruppi. In particolare, sia le prime terapie che le recidive sono state poco frequenti nei pazienti con canalopatie dopo il secondo anno di follow-up.

Nel complesso, le complicanze *device-related* che hanno richiesto revisione del sistema sono state relativamente infrequenti, con una mediana di 1,2% al follow-up a 43 mesi (1,8% a 12 mesi), e sono state comparabili tra le diverse patologie. Per confronto, l'incidenza di complicanze *device-related* ad un anno era circa del 4% tra i pazienti con S-ICD dello studio PRAETORIAN ⁹⁶.

Nel nostro studio, la principale causa di revisione del sistema è stato l'esaurimento precoce della batteria (nel 2020 il S-ICD EMBLEM è stato sottoposto ad una notifica di sicurezza a causa di un aumentato rischio di rapido esaurimento della batteria (Boston Scientific urgent field action REF.92400926-FA)). Inoltre, il 4,8% dei dispositivi è andato incontro ad esaurimento; la sostituzione è avvenuta dopo circa

6-7 anni a seconda del numero di terapie erogate, quindi in linea con la durata prevista della batteria.

L'incidenza di complicanze di tasca e del catetere è stata bassa. Questo può essere spiegato dal fatto che la cassa è stata più frequentemente posizionata in una tasca intermuscolare piuttosto che sottocutanea, e per il posizionamento del catetere è stata usata la tecnica a due incisioni ^{125,126}. Entrambi questi approcci hanno recentemente dimostrato di causare meno complicanze *device-related*, complicanze totali e shock inappropriati ad un follow-up a medio termine¹²⁶.

Come in altri studi^{117,118,120}, nei pazienti con cardiomiopatie e canalopatie è stato osservato un tasso di shock appropriati da parte del S-ICD relativamente basso. Questo può essere dovuto alla programmazione di un'alta soglia di shock del device e all'algoritmo di discriminazione a più step, che hanno lasciato il tempo a molte aritmie ventricolari di interrompersi spontaneamente, pur proteggendo il paziente da aritmie pericolose per la vita. A conferma di ciò, da studi precedenti emerge come l'incidenza di interventi inappropriati degli S-ICD è minore rispetto a quella dei TV-ICD, senza riduzione dell'efficacia complessiva ^{117,118,120,127}.

La principale limitazione potenziale del S-ICD è l'incapacità di erogare ATP, che potrebbe essere una terapia efficace e indolore nei pazienti con patologia cardiaca strutturale. Tra i pazienti del nostro studio, nessuno ha dovuto espianare il device per necessità di ATP. Infatti, nei pazienti con cardiomiopatie e canalopatie portatori di TV-ICD, la disponibilità di erogazione di ATP non risulta in una riduzione degli shock appropriati ¹¹⁸. Ciò può essere spiegato dal fatto che nei pazienti con cardiomiopatie e canalopatie la maggior parte degli shock appropriati è dovuto a tachicardie ventricolari rapide o polimorfe, che hanno meno probabilità di rispondere all'ATP ¹¹⁸. Per questo motivo, nei pazienti con cardiomiopatie strutturali, la decisione di impiantare un S-ICD deve essere valutata attentamente, bilanciando il rischio di complicanze legate al catetere, tipiche dei TV-ICD, con la

probabilità di insorgenza di tachicardie ventricolari ricorrenti, che potrebbero essere terminate efficacemente mediante ATP.

Ulteriori strategie per ridurre gli shock inappropriati potrebbero essere:

- I) Accurato screening pre-impianto del S-ICD e programmazione del device con cut-off elevati (zona di shock > 250);
- II) L'ottenimento di una ampiezza dell'onda R nell'ECG di superficie > 1 mV e di un adeguato rapporto R/T e R/P all'impianto, in modo da garantire una miglior discriminazione;¹²⁸
- III) La valutazione dell'ampiezza dell'onda R in vari vettori, sia a riposo che durante sforzo, o durante test all'ajmalina nei pazienti con BrS;^{129,130}
- IV) Considerare per l'impianto pazienti con screening positivo in almeno due vettori, in quanto la potenziale riduzione di ampiezza dell'onda R, soprattutto nei pazienti con ACM, aumenta il rischio di oversensing cardiaco e non;¹²⁸
- V) Effettuare test di provocazione alle visite di follow-up per la valutazione di miopotenziali evocati, in modo da selezionare il vettore di sensing ottimale.¹³¹

6) LIMITI DELLO STUDIO

Lo studio presenta alcuni limiti:

- I) Il disegno dello studio, osservazionale e retrospettivo, potrebbe aver introdotto dei bias;
- II) Alcuni sottogruppi di pazienti erano di piccole dimensioni, e ciò ha impedito una stima accurata degli endpoints e il confronto diretto tra i gruppi;
- III) Non è stato fatto un confronto diretto tra TV-ICD e S-ICD, né tra la tecnica tradizionale di impianto e la tecnica a due incisioni; tuttavia, questo andrebbe oltre lo scopo dello studio. Per definire accuratamente il beneficio clinico e i rischi derivanti dalla scelta del tipo di device, servirebbero studi randomizzati con numerosi pazienti portatori di TV-ICD di nuova generazione, dotati di nuovi sistemi di discriminazione;
- IV) Nonostante il follow-up a lungo termine, il numero di eventi è stato relativamente basso, e questo può aver impedito l'identificazione di predittori;
- V) Dal momento che tutte le procedure sono state eseguite da operatori esperti, gli stessi risultati potrebbero non essere riscontrati in centri con meno esperienza.

Nonostante questi limiti, i dati presentati presentano numerosi aspetti di unicità, e offrono un importante contributo alla scarsa letteratura esistente sulle performance cliniche dei moderni S-ICD nei pazienti con canalopatie e cardiomiopatie.

7) CONCLUSIONI

In base ai risultati dello studio, i S-ICD moderni rappresentano una valida alternativa al TV-ICD nei pazienti con cardiomiopatie e canalopatie che non necessitano di pacing anti-bradicardico o di ATP. Ciononostante, il potenziale rischio di shock inappropriati dovuto soprattutto a oversensing non cardiaco dovrebbe essere preso in considerazione.

I risultati dello studio suggeriscono il potenziale effetto positivo dei moderni S-ICD nella riduzione degli shock inappropriati dovuti a oversensing delle onde T.

Quando si impianta un S-ICD, si devono adottare strategie di riduzione del rischio di shock inappropriati.

BIBLIOGRAFIA

1. Thiene G, Corrado D, Basso C. Cardiomyopathies: is it time for a molecular classification? *Eur Heart J.* 2004;25(20):1772-1775. doi:10.1016/j.ehj.2004.07.026
2. Corrado D, Basso C, Thiene G. Is it time to include ion channel diseases among cardiomyopathies? *J Electrocardiol.* 2005;38(4 Suppl):81-87. doi:10.1016/j.jelectrocard.2005.06.101
3. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-1816. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
4. Arbustini E, Narula N, Dec GW, et al. The MOGE(S) Classification for a Phenotype-Genotype Nomenclature of Cardiomyopathy: Endorsed by the World Heart Federation. *Glob Heart.* 2013;8(4):355-382. doi:10.1016/j.gheart.2013.11.001
5. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3503-3626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194
6. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J.* 1980;44(6):672-673. doi:10.1136/hrt.44.6.672
7. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93(5):841-842. doi:10.1161/01.cir.93.5.841
8. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29(2):270-276. doi:10.1093/eurheartj/ehm342
9. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic

Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-2779. doi:10.1093/eurheartj/ehu284

10. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(12):1249-1254. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.019

11. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(4):390-414. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.021

12. Maron BJ, Carney KP, Lever HM, et al. Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):974-980. doi:10.1016/s0735-1097(02)02976-5

13. Cirino AL, Harris S, Lakdawala NK, et al. Role of Genetic Testing in Inherited Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol*. 2017;2(10):1153-1160. doi:10.1001/jamacardio.2017.2352

14. Maron BJ, Maron MS, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):705-715. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.068

15. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):83-99. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.003

16. Maron BJ. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(7):655-668. doi:10.1056/NEJMra1710575

17. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381(9862):242-255. doi:10.1016/S0140-6736(12)60397-3

18. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(24):1778-1785. doi:10.1056/NEJM200006153422403

19. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(7):1699-1708. doi:10.1016/0735-1097(95)00390-8

20. Villemain O, Correia M, Mousseaux E, et al. Myocardial Stiffness Evaluation Using Noninvasive Shear Wave Imaging in Healthy and Hypertrophic Cardiomyopathic Adults. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(7 Pt 1):1135-1145. doi:10.1016/j.jcmg.2018.02.002
21. Palyam V, Azam AT, Odeyinka O, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation: A Review. *Cureus*. 14(1):e21101. doi:10.7759/cureus.21101
22. Ohsato K, Shimizu M, Sugihara N, Konishi K, Takeda R. Histopathological factors related to diastolic function in myocardial hypertrophy. *Jpn Circ J*. 1992;56(4):325-333. doi:10.1253/jcj.56.325
23. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(3):545-557. doi:10.1016/s0735-1097(86)80181-4
24. Varnava AM, Elliott PM, Mahon N, Davies MJ, McKenna WJ. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;88(3):275-279. doi:10.1016/s0002-9149(01)01640-x
25. Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(25):3022-3055. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.044
26. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(4):372-389. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.002
27. Jordà P, García-Álvarez A. Hypertrophic cardiomyopathy: Sudden cardiac death risk stratification in adults. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018(3):25. doi:10.21542/gcsp.2018.25
28. Kamp NJ, Chery G, Kosinski AS, et al. Risk stratification using late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;66:10-16. doi:10.1016/j.pcad.2020.11.001
29. Ciarambino T, Menna G, Sansone G, Giordano M. Cardiomyopathies: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7722. doi:10.3390/ijms22147722

30. Morales A, Hershberger RE. Genetic evaluation of dilated cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(7):375. doi:10.1007/s11886-013-0375-1
31. Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):32. doi:10.1038/s41572-019-0084-1
32. Schild DP, Ricciardi SI, Hellige JG, et al. Current Pathophysiological and Genetic Aspects of Dilated Cardiomyopathy. In: *Visions of Cardiomyocyte - Fundamental Concepts of Heart Life and Disease*. IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.83567
33. Laonigro I, Correale M, Di Biase M, Altomare E. Alcohol abuse and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(5):453-462. doi:10.1093/eurjhf/hfp037
34. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012;18(11):1639-1642. doi:10.1038/nm.2919
35. Eaton H, Timm KN. Mechanisms of trastuzumab induced cardiotoxicity – is exercise a potential treatment? *Cardio-Oncology*. 2023;9(1):22. doi:10.1186/s40959-023-00172-3
36. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Golland S, Elkayam U. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(2):207-221. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.014
37. Sinagra G, Fabris E, Romani S, et al. Dilated Cardiomyopathy at the Crossroad: Multidisciplinary Approach. In: Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B, eds. *Dilated Cardiomyopathy: From Genetics to Clinical Management*. Springer International Publishing; 2019:229-241. doi:10.1007/978-3-030-13864-6_15
38. Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(10):1075-1093. doi:10.1093/ehjci/jez178
39. Køber Lars, Thune Jens J., Nielsen Jens C., et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(13):1221-1230. doi:10.1056/NEJMoa1608029
40. Long-Term Follow-Up of DANISH (The Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure on Mortality) | *Circulation*. Accessed April 25, 2024. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056072>

41. Alba AC, Foroutan F, Duero Posada J, et al. Implantable cardiac defibrillator and mortality in non-ischaemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Heart*. 2018;104(3):230-236. doi:10.1136/heartjnl-2017-311430
42. Nava A, Bauce B, Basso C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2226-2233. doi:10.1016/s0735-1097(00)00997-9
43. Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation*. 2005;112(25):3823-3832. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542266
44. Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1512-1520. doi:10.1016/s0735-1097(97)00332-x
45. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020;319:106-114. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.005
46. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Jarcho JA, ed. *N Engl J Med*. 2017;376(1):61-72. doi:10.1056/NEJMra1509267
47. Basso C, Bauce B, Corrado D, Thiene G. Pathophysiology of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(4):223-233. doi:10.1038/nrcardio.2011.173
48. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med*. 1990;89(5):588-596. doi:10.1016/0002-9343(90)90176-e
49. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2175-2187. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.019
50. James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, et al. International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the Clinical Genome Resource Framework. *Circ Genom Precis Med*. 2021;14(3):e003273. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003273
51. Pilichou K, Thiene G, Bauce B, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;11(1):33. doi:10.1186/s13023-016-0407-1

52. Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013;6(6):533-542. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000288
53. Pilichou K, Remme CA, Basso C, et al. Myocyte necrosis underlies progressive myocardial dystrophy in mouse *dsg2*-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Exp Med.* 2009;206(8):1787-1802. doi:10.1084/jem.20090641
54. Valente M, Calabrese F, Thiene G, et al. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol.* 1998;152(2):479-484.
55. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation.* 1996;94(5):983-991. doi:10.1161/01.cir.94.5.983
56. Calabrese F, Basso C, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol.* 2006;15(1):11-17. doi:10.1016/j.carpath.2005.10.004
57. Corrado D, Wichter T, Link MS, et al. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation.* 2015;132(5):441-453. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017944
58. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation Research.* 2017;121(7):784-802. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309345
59. Bos JM, Crotti L, Rohatgi RK, et al. Mexiletine Shortens the QT Interval in Patients With Potassium Channel-Mediated Type 2 Long QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(5):e007280. doi:10.1161/CIRCEP.118.007280
60. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *European Heart Journal.* 2022;43(32):e1-e9. doi:10.1093/eurheartj/ehac180
61. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, et al. Comparison of different prediction models for the indication of implanted cardioverter defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4080-4088. doi:10.1002/ehf2.13019
62. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm

Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111(5):659-670. doi:10.1161/01.CIR.0000152479.54298.51

63. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(6):1391-1396. doi:10.1016/0735-1097(92)90253-j

64. Krahn AD, Behr ER, Hamilton R, Probst V, Laksman Z, Han HC. Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(3):386-405. doi:10.1016/j.jacep.2021.12.001

65. Watanabe H, Minamino T. Genetics of Brugada syndrome. *J Hum Genet*. 2016;61(1):57-60. doi:10.1038/jhg.2015.97

66. Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Fernandez-Falgueras A, et al. Genetic interpretation and clinical translation of minor genes related to Brugada syndrome. *Hum Mutat*. 2019;40(6):749-764. doi:10.1002/humu.23730

67. Meregalli PG, Wilde AAM, Tan HL. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc Res*. 2005;67(3):367-378. doi:10.1016/j.cardiores.2005.03.005

68. Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*. 2017;19(4):665-694. doi:10.1093/europace/euw235

69. Veerakul G, Nademanee K. Brugada syndrome: two decades of progress. *Circ J*. 2012;76(12):2713-2722. doi:10.1253/circj.cj-12-1352

70. Sieira J, Brugada P. The definition of the Brugada syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38(40):3029-3034. doi:10.1093/eurheartj/ehx490

71. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1932-1963. doi:10.1016/j.hrthm.2013.05.014

72. Nademanee K, Chung FP, Sacher F, et al. Long-Term Outcomes of Brugada Substrate Ablation: A Report from BRAVO (Brugada Ablation of VF Substrate Ongoing Multicenter Registry). *Circulation*. 2023;147(21):1568-1578. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063367

73. Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *European Heart Journal*. 2017;38(22):1756-1763. doi:10.1093/eurheartj/ehx119
74. Probst V, Goronflot T, Anys S, et al. Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome. *European Heart Journal*. 2021;42(17):1687-1695. doi:10.1093/eurheartj/ehaa763
75. Krahn AD, Laksman Z, Sy RW, et al. Congenital Long QT Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(5):687-706. doi:10.1016/j.jacep.2022.02.017
76. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J*. 1957;54(1):59-68. doi:10.1016/0002-8703(57)90079-0
77. Galić E, Bešlić P, Kilić P, et al. CONGENITAL LONG QT SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW. *Acta Clin Croat*. 2021;60(4):739-748. doi:10.20471/acc.2021.60.04.22
78. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008;3(1):18. doi:10.1186/1750-1172-3-18
79. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, Samesina N, et al. Andersen-Tawil Syndrome: A Comprehensive Review. *Cardiol Rev*. 2021;29(4):165-177. doi:10.1097/CRD.0000000000000326
80. Jiang C, Zhang Y. Current updates on arrhythmia within Timothy syndrome: genetics, mechanisms and therapeutics. *Expert Rev Mol Med*. 2023;25:e17. doi:10.1017/erm.2023.11
81. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103(1):89-95. doi:10.1161/01.CIR.103.1.89
82. Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AAM, Ackerman MJ. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology*. 2009;72(3):224-231. doi:10.1212/01.wnl.0000335760.02995.ca
83. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace*. 2022;24(8):1307-1367. doi:10.1093/europace/euac030

84. Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, et al. Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):911-919. doi:10.1016/s0735-1097(00)01200-6

85. Muñoz-Esparza C, Zorio E, Domingo Valero D, et al. Value of the "Standing Test" in the Diagnosis and Evaluation of Beta-blocker Therapy Response in Long QT Syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(11):907-914. doi:10.1016/j.rec.2017.01.006

86. Derivation and Validation of a Simple Exercise-Based Algorithm for Prediction of Genetic Testing in Relatives of LQTS Proband | *Circulation*. Accessed April 20, 2024. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.028258>

87. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart*. 2022;108(5):332-338. doi:10.1136/heartjnl-2020-318259

88. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004;109(15):1826-1833. doi:10.1161/01.CIR.0000125523.14403.1E

89. Viskin S. Cardiac pacing in the long QT syndrome: review of available data and practical recommendations. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11(5):593-600. doi:10.1111/j.1540-8167.2000.tb00015.x

90. Wichter T, Paul M, Wollmann C, et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation*. 2004;109(12):1503-1508. doi:10.1161/01.CIR.0000121738.88273.43

91. Wichter T, Paul M, Wollmann C, et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation*. 2004;109(12):1503-1508. doi:10.1161/01.CIR.0000121738.88273.43

92. Link MS, Wang PJ, Haugh CJ, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol*. 1997;1(1):41-48. doi:10.1023/a:1009714718034

93. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2275-2283. doi:10.1056/NEJMoa1211107
94. Migliore F, Allocca G, Calzolari V, et al. Intermuscular Two-Incision Technique for Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation: Results from a Multicenter Registry. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017;40(3):278-285. doi:10.1111/pace.12987
95. Theuns DAMJ, Brouwer TF, Jones PW, et al. Prospective blinded evaluation of a novel sensing methodology designed to reduce inappropriate shocks by the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):1515-1522. doi:10.1016/j.hrthm.2018.05.011
96. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PPHM, et al. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *N Engl J Med*. 2020;383(6):526-536. doi:10.1056/NEJMoa1915932
97. Sousa MJ, Betts T. Inappropriate shocks from a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator due to oversensing during periods of rate-related bundle branch block. *Journal of Arrhythmia*. 2017;33(1):73-75. doi:10.1016/j.joa.2016.05.006
98. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death | European Heart Journal | Oxford Academic. Accessed April 20, 2024. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/41/2793/2293363>
99. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death | European Heart Journal | Oxford Academic. Accessed April 20, 2024. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/40/3997/6675633>
100. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e372. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007
101. Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017;136(21):2068-2082. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792
102. Migliore F, Mattesi G, Zorzi A, et al. Arrhythmogenic Cardiomyopathy—Current Treatment and Future Options. *J Clin Med*. 2021;10(13):2750. doi:10.3390/jcm10132750

103. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1527-1535. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.037

104. Conte G, Sieira J, Ciconte G, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: a 20-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(9):879-888. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.031

105. Olde Nordkamp LRA, Postema PG, Knops RE, et al. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):443-454. doi:10.1016/j.hrthm.2015.09.010

106. Olde Nordkamp LRA, Wilde AAM, Tijssen JGP, Knops RE, van Dessel PFHM, de Groot JR. The ICD for primary prevention in patients with inherited cardiac diseases: indications, use, and outcome: a comparison with secondary prevention. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1):91-100. doi:10.1161/CIRCEP.112.975268

107. Migliore F, Silvano M, Zorzi A, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in young patients with cardiomyopathies and channelopathies: a single Italian centre experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17(7):485-493. doi:10.2459/JCM.0000000000000395

108. Gold MR, Lambiase PD, El-Chami MF, et al. Primary Results From the Understanding Outcomes With the S-ICD in Primary Prevention Patients With Low Ejection Fraction (UNTOUCHED) Trial. *Circulation*. 2021;143(1):7-17. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048728

109. Gold MR, Weiss R, Theuns DAMJ, et al. Use of a discrimination algorithm to reduce inappropriate shocks with a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm*. 2014;11(8):1352-1358. doi:10.1016/j.hrthm.2014.04.012

110. Monkhouse C, Wharmby A, Carter Z, et al. Exploiting SMART pass filter deactivation detection to minimize inappropriate subcutaneous implantable cardioverter defibrillator therapies: a real-world single-centre experience and management guide. *EP Europace*. 2023;25(5):euad040. doi:10.1093/europace/euad040

111. Francia P, Biffi M, Adduci C, et al. Implantation technique and optimal subcutaneous defibrillator chest position: a PRAETORIAN score-based study. *Europace*. 2020;22(12):1822-1829. doi:10.1093/europace/euaa231

112. Migliore F, Mattesi G, De Franceschi P, et al. Multicentre experience with the second-generation subcutaneous implantable cardioverter defibrillator and the intermuscular two-incision implantation technique. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(6):854-864. doi:10.1111/jce.13894
113. Rordorf R, Viani S, Biffi M, et al. Reduction in inappropriate therapies through device programming in subcutaneous implantable defibrillator patients: data from clinical practice. *Europace*. 2023;25(5):euac234. doi:10.1093/europace/euac234
114. 2015 HRS/EHRA/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing | EP Europace | Oxford Academic. Accessed May 12, 2024. <https://academic.oup.com/europace/article/18/2/159/2467144>
115. Auricchio A, Hudnall JH, Schloss EJ, et al. Inappropriate shocks in single-chamber and subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2017;19(12):1973-1980. doi:10.1093/europace/euw415
116. Gasparini M, Lunati MG, Proclemer A, et al. Long Detection Programming in Single-Chamber Defibrillators Reduces Unnecessary Therapies and Mortality: The ADVANCE III Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(11):1275-1282. doi:10.1016/j.jacep.2017.05.001
117. Evaluation of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator performance in patients with ion channelopathies from the EFFORTLESS cohort and comparison with a meta-analysis of transvenous ICD outcomes - PubMed. Accessed May 14, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34113890/>
118. Kuschyk J, Müller-Leisse J, Duncker D, et al. Comparison of transvenous vs subcutaneous defibrillator therapy in patients with cardiac arrhythmia syndromes and genetic cardiomyopathies. *Int J Cardiol*. 2021;323:100-105. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.089
119. Rudic B, Tülümen E, Berlin V, et al. Low Prevalence of Inappropriate Shocks in Patients With Inherited Arrhythmia Syndromes With the Subcutaneous Implantable Defibrillator Single Center Experience and Long-Term Follow-Up. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006265. doi:10.1161/JAHA.117.006265
120. Orgeron GM, Bhonsale A, Migliore F, et al. Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: A Transatlantic Experience. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):e008782. doi:10.1161/JAHA.118.008782
121. Migliore F, Pittorru R, De Lazzari M, et al. Third-generation subcutaneous implantable cardioverter defibrillator and intermuscular two-

incision implantation technique in patients with Arrhythmogenic cardiomyopathy: 3-year follow-up. *Int J Cardiol.* 2023;382:33-39. doi:10.1016/j.ijcard.2023.04.018

122. Russo V, Caturano A, Guerra F, et al. Subcutaneous versus transvenous implantable cardioverter-defibrillator among drug-induced type-1 ECG pattern Brugada syndrome: a propensity score matching analysis from IBRYD study. *Heart Vessels.* 2023;38(5):680-688. doi:10.1007/s00380-022-02204-x

123. Nazer B, Dale Z, Carrassa G, et al. Appropriate and inappropriate shocks in hypertrophic cardiomyopathy patients with subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators: An international multicenter study. *Heart Rhythm.* 2020;17(7):1107-1114. doi:10.1016/j.hrthm.2020.02.008

124. Gulletta S, Gasperetti A, Schiavone M, et al. Age-related differences and associated mid-term outcomes of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators: A propensity-matched analysis from a multicenter European registry. *Heart Rhythm.* 2022;19(7):1109-1115. doi:10.1016/j.hrthm.2022.02.029

125. Migliore F, Pittorru R, Giacomini E, et al. Intermuscular two-incision technique for implantation of the subcutaneous implantable cardioverter defibrillator: a 3-year follow-up. *J Interv Card Electrophysiol.* Published online January 20, 2023. doi:10.1007/s10840-023-01478-z

126. Botto GL, Ziacchi M, Nigro G, et al. Intermuscular technique for implantation of the subcutaneous implantable defibrillator: a propensity-matched case-control study. *EP Europace.* 2023;25(4):1423-1431. doi:10.1093/europace/euad028

127. Jankelson L, Garber L, Sherrid M, et al. Subcutaneous versus transvenous implantable defibrillator in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2022;19(5):759-767. doi:10.1016/j.hrthm.2022.01.013

128. Ben Kilani M, Jacon P, Badenco N, et al. Pre-implant predictors of inappropriate shocks with the third-generation subcutaneous implantable cardioverter defibrillator. *Europace.* 2022;24(12):1952-1959. doi:10.1093/europace/euac134

129. Conte G, Kawabata M, de Asmundis C, et al. High rate of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator sensing screening failure in patients with Brugada syndrome: a comparison with other inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace.* 2018;20(7):1188-1193. doi:10.1093/europace/eux009

130. Conte G, Cattaneo F, de Asmundis C, et al. Impact of SMART Pass filter in patients with ajmaline-induced Brugada syndrome and subcutaneous

implantable cardioverter-defibrillator eligibility failure: results from a prospective multicentre study. *Europace*. 2022;24(5):845-854. doi:10.1093/europace/euab230

131. van den Bruck JH, Sultan A, Plenge T, et al. Incidence of myopotential induction in subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator patients: Is the oversensing issue really solved? *Heart Rhythm*. 2019;16(10):1523-1530. doi:10.1016/j.hrthm.2019.04.044