

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIOLOGICHE, TORACICHE,

VASCOLARI E SANITÀ PUBBLICA

Direttore: Chiar.mo Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

TERAPIA CON DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE NEI PAZIENTI

AFFETTI DA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA CON

COINVOLGIMENTO DEL VENTRICOLO SINISTRO

Relatore: Chiar.mo Prof. Domenico Corrado

Correlatori: Dott. Alberto Cipriani
Dott. Raimondo Pittorru

Laureando: Carlo Agostini

Anno Accademico 2021 – 2022

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT.....	3
1 INTRODUZIONE.....	5
1.1 STORIA.....	6
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	10
1.3 CLASSIFICAZIONE DELLE CARDIOMIOPATIE	12
1.4 ANATOMIA PATOLOGICA.....	14
1.5 ASPETTI MOLECOLARI DELLA PATOGENESI	18
1.6 BASI GENETICHE DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA.....	27
1.6.1 GENI DESMOSOMIALI	28
1.6.2 GENI NON DESMOSOMIALI.....	29
1.7 PRESENTAZIONE CLINICA E ARITMIE NELLA STORIA NATURALE DELLA CA	34
1.8 DIAGNOSI.....	36
1.8.1 Anomalie morfofunzionali ventricolari	39
1.8.2 Anomalie strutturali del miocardio	39
1.8.3 Anomalie di ripolarizzazione.....	41
1.8.4 Anomalie di conduzione e depolarizzazione	42
1.8.5 Aritmie ventricolari.....	42
1.8.6 Genetica e storia familiare	43
1.9 DIAGNOSI DIFFERENZIALE	46
1.10 TERAPIA	48
1.10.1 Cambiamenti nello stile di vita	48
1.10.2 Farmaci antiaritmici.....	49

1.10.3	Betabloccanti	49
1.10.4	Farmaci per lo scompenso cardiaco e terapia anticoagulante.....	50
1.10.5	Farmaci per la riduzione del precarico	51
1.10.6	Ablazione transcateretere.....	51
1.10.7	Defibrillatore cardiaco impiantabile (Implantable cardioverter defibrillator – ICD).....	52
1.10.8	Trapianto cardiaco	60
2.	SCOPO DELLO STUDIO	61
3.	MATERIALI E METODI.....	62
3.1	Popolazione studiata.....	62
3.2	Selezione dei dati	62
3.3	ECG ed ECG dinamico secondo Holter	63
3.4	Ecocardiografia	63
3.5	Risonanza magnetica cardiaca	64
3.6	Test genetico	65
3.7	Controllo remoto ICD	66
3.8	Analisi statistica	66
4.	RISULTATI.....	67
4.1	Caratteristiche generali della popolazione	67
4.2	Interventi appropriati nella popolazione studiata.....	68
4.3	Confronto delle caratteristiche dei pazienti con interventi appropriati e senza interventi appropriati.....	71
4.4	Confronto delle caratteristiche delle popolazioni con dispositivo sottocutaneo e transvenoso.....	76
4.5	Confronto degli interventi e delle complicanze tra S-ICD e TV-ICD	77
4.6	Approfondimento sulle complicanze	79

4.7 Approfondimento sugli interventi inappropriati.....	80
5. DISCUSSIONE.....	Errore. Il segnalibro non è definito.
5.1 Caratteristiche generali della popolazione....	Errore. Il segnalibro non è definito.
5.2 Interventi appropriati nella popolazione studiata	Errore. Il segnalibro non è definito.
5.3 Confronto delle caratteristiche dei pazienti con interventi appropriati e senza interventi appropriati	Errore. Il segnalibro non è definito.
5.4 Confronto degli interventi e delle complicanze tra S-ICD e TV-ICD	Errore. Il segnalibro non è definito.
5.5 Complicanze e interventi inappropriati	Errore. Il segnalibro non è definito.
6. LIMITI DELLO STUDIO.....	Errore. Il segnalibro non è definito.
7. CONCLUSIONI.....	Errore. Il segnalibro non è definito.
BIBLIOGRAFIA.....	99

RIASSUNTO

Presupposti dello studio. La Cardiomiopatia Aritmogena (CA) è una malattia ereditaria del muscolo cardiaco contraddistinta da una progressiva sostituzione miocardica con tessuto fibroadiposo che rappresenta il substrato di aritmie ventricolari maligne ed espone al rischio di morte improvvisa.

Nel corso degli anni la malattia ha subito una revisione dei parametri diagnostici e di definizione. Inizialmente considerata una malattia a esclusiva caratterizzazione del ventricolo destro, si è scoperto che il ventricolo sinistro può essere colpito frequentemente, anche nelle forme iniziali di malattia. Grazie alle nuove tecniche di imaging, si suddividono le diagnosi in base al fenotipo, che può essere classico, con esclusivo coinvolgimento del ventricolo destro, oppure biventricolare o *left dominant*. In questi ultimi due fenotipi è coinvolto il ventricolo sinistro. Con la recente pubblicazione dei nuovi criteri diagnostici (2020 International criteria, o *Padua criteria*) si sono ufficializzate le forme a coinvolgimento sinistro, inizialmente escluse dai precedenti criteri diagnostici del 2010.

La gestione terapeutica del paziente con CA prevede la sospensione dell'attività fisica, la somministrazione di farmaci antiaritmici e, nei casi in cui il paziente abbia un elevato rischio aritmico, l'impianto di un defibrillatore (ICD). Questo dispositivo è collocato all'interno dell'organismo e, nell'imminenza dell'insorgenza dell'evento aritmico, eroga delle scariche elettriche di cardioversione che sospendono l'aritmia e riportano il cuore al ritmo sinusale. L'impianto dell'ICD è, ad oggi, l'unica procedura che riduce la mortalità di questi pazienti.

Negli ultimi anni si sono sviluppati dispositivi innovativi che permettono di ridurre l'incidenza di effetti collaterali legati alla procedura d'impianto dell'ICD. I dispositivi transvenosi (TV-ICD) operano all'interno del circolo venoso e delle cavità cardiache destre. I dispositivi sottocutanei (S-ICD) non necessitano di questa via d'accesso, venendo applicati nel sottocute della parete toracica.

Scopo dello studio. L'obiettivo dello studio è stato quello di osservare e descrivere la prevalenza degli interventi effettuati dall'ICD in una popolazione con CA a fenotipo biventricolare o *left-dominant*, al fine di offrire una visione più specifica dell'uso del

defibrillatore in questo sottogruppo di pazienti, correlando le informazioni cliniche e anamnestiche agli interventi del dispositivo. Si sono confrontati i due sottogruppi di pazienti portatori di TV- e S-ICD, ricercando eventuali differenze nelle complicanze e negli interventi.

Materiali e metodi. Si sono arruolati i pazienti che hanno avuto accesso all'ambulatorio delle cardiopatie aritmiche familiari e all'ambulatorio pacemaker della Clinica Cardiologica Universitaria di Padova dal 2010 al 2022, portatori di ICD e con forma di CA con fenotipo sinistro (CA-left) o biventricolare (CA-BIV) secondo i *Padua criteria*. Si sono raccolti i dati clinici, anamnestici, gli interventi dell'ICD e le eventuali complicanze.

Risultati. Il campione analizzato è costituito da 58 pazienti (maschi n=38, 66%, età mediana alla diagnosi 30 anni, range interquartile 18-42, 14 con S-ICD, 44 con TV-ICD). Il 59% è portatore di una variante genetica associata alla malattia. 8 pazienti (14%) hanno una forma CA-left. 15 pazienti hanno sostenuto l'impianto in prevenzione secondaria. In un follow-up mediano di 41 mesi (IQR 22-75), 21 (36%) pazienti hanno ricevuto almeno uno shock appropriato su aritmia maggiore, il 29% nei portatori di S-ICD e il 39% nei portatori di TV-ICD ($p=0.50$). Non si sono trovate associazioni significative tra le variabili cliniche e l'evento aritmico trattato con intervento appropriato. Non si è riscontrata una differenza significativa negli eventi aritmici tra CA-left vs CA-biv, così come non nei pazienti con genetica positiva e negativa. Gli interventi inappropriati hanno interessato il 21% degli S-ICD e il 23% degli TV-ICD ($p=1.00$). Le complicanze relative al device e agli elettrocatereteri sono risultate più frequenti nella popolazione con TV-ICD vs S-ICD (23% vs 0%, $p=0.038$).

Conclusioni. Nei pazienti con CA-left e CA-biv, l'ICD è ugualmente efficace nella cardioversione di eventi aritmici maggiori sia nella forma transvenosa che sottocutanea. Tuttavia, mentre gli shock inappropriati sono più frequenti negli S-ICD, le complicanze a lungo termine colpiscono più frequentemente i portatori di TV-ICD.

ABSTRACT

Background. Arrhythmogenic cardiomyopathy (ACM) is a hereditary disease of the heart muscle characterized by a progressive myocardial replacement with fibroadipose tissue which represents the substrate of malignant ventricular arrhythmias and exposes to the risk of sudden death.

Over the years, the disease has undergone a revision of the diagnostic and definitional parameters. Initially considered a disease exclusively characterizing the right ventricle, it was discovered that the left ventricle can be affected frequently, even in the initial forms of the disease. Thanks to the new imaging techniques, the diagnoses are divided according to the phenotype, which can be classic, with exclusive involvement of the right ventricle, or biventricular or left dominant. In the latter two phenotypes the left ventricle is involved. With the recent publication of the new diagnostic criteria (2020 International criteria, or *Padua criteria*) the forms with left involvement, initially excluded from the previous diagnostic criteria of 2010, have been made official.

The therapeutic management of the patient with ACM involves the suspension of physical activity, the administration of antiarrhythmic drugs and, in cases where the patient has a high arrhythmic risk, the implantation of a defibrillator (ICD). This device is placed inside the body and, in the imminence of the onset of the arrhythmic event, it delivers electrical cardioversion shocks that suspend the arrhythmia and bring the heart back to sinus rhythm. Implantation of the ICD is, to date, the only procedure that reduces the mortality of these patients.

In recent years, innovative devices have been developed which make it possible to reduce the incidence of side effects associated with the ICD implant procedure. Transvenous devices (TV-ICD) operate within the venous circulation and right heart cavities. Subcutaneous devices (S-ICD) do not require this access route, being applied under the skin of the chest wall.

Purpose of the study. The aim of the study was to observe and describe the prevalence of interventions performed by the ICD in a population with biventricular or left-dominant phenotype ACM, in order to offer a more specific view of the use of the

defibrillator in this subgroup of patients, correlating clinical and anamnestic information to device interventions. The two subgroups of patients with TV- and S-ICDs were compared, looking for any differences in complications and interventions.

Material and methods. We enrolled patients who had access to the family arrhythmic heart disease outpatient clinic and to the pacemaker outpatient clinic of the University Cardiology Clinic of Padua from 2010 to 2022, ICD carriers and with ACM form with left (ACM-left) or biventricular phenotype (ACM-BIV) according to the *Padua criteria*. Clinical data, medical history, ICD interventions and any complications were collected.

Results. The sample analyzed consisted of 58 patients (males n=38, 66%, median age at diagnosis 30 years, interquartile range 18-42, 14 with S-ICD, 44 with TV-ICD). 59% carry a genetic variant associated with the disease. 8 patients (14%) have an ACM-left form. 15 patients underwent the implant in secondary prevention. In a median follow-up of 41 months (IQR 22-75), 21 (36%) patients received at least one appropriate major arrhythmia shock, 29% in S-ICD carriers and 39% in TV-ICD ($p=0.50$). No significant associations were found between clinical variables and arrhythmic event treated with appropriate intervention. There was no significant difference in arrhythmic events between ACM-left vs ACM-biv, as well as not in patients with positive and negative genetics. Inappropriate interventions affected 21% of S-ICDs and 23% of TV-ICDs ($p=1.00$). Device-related and lead-related complications were more frequent in the TV-ICD vs S-ICD population (23% vs 0%, $p=0.038$).

Conclusions. In patients with ACM-left and ACM-biv, the ICD is equally effective in cardioversion of major arrhythmic events in both the transvenous and subcutaneous forms. However, while inappropriate shocks are more frequent in S-ICDs, long term complications more frequently affect TV-ICD carriers.

1 INTRODUZIONE

La Cardiomiopatia Aritmogena (CA) è una rara patologia primitiva ed ereditaria del miocardio, caratterizzata da perdita di cardiomiociti e progressiva sostituzione con tessuto fibroadiposo, a cui conseguono alterazioni della cinetica ventricolare e l'insorgenza di aritmie ventricolari potenzialmente fatali. Le manifestazioni cliniche di insorgenza sono le palpitazioni, la sincope o la morte cardiaca improvvisa (SCD - sudden cardiac death).¹

Il processo di perdita e di sostituzione dei cardiomiociti con tessuto fibroadiposo è il substrato sul quale possono innescarsi circuiti di rientro responsabili di aritmie ventricolari, oltre a causare l'alterazione morfo-funzionale segmentaria e globale del ventricolo coinvolto, generando i fenomeni clinici riconducibili allo scompenso.

La CA è una patologia che si manifesta generalmente in giovane età con la comparsa dei primi sintomi in un intervallo di tempo compreso tra la fine della pubertà e prima dei 40 anni. Le aritmie caratterizzanti questa malattia, come la tachicardia ventricolare (TV) o la fibrillazione ventricolare (FV), rendono la CA una delle principali cause di morte cardiaca improvvisa soprattutto nei giovani con età inferiore ai 35 anni, in particolare negli atleti (5-25% dei casi di morte improvvisa).²

Le mutazioni genetiche più frequentemente identificate riguardano geni che codificano per proteine desmosomiali, sebbene anche diversi geni non desmosomiali siano stati associati alla malattia. Fino al 50% dei pazienti affetti è portatore di una mutazione dei geni dei componenti maggiori dei desmosomi, e la maggior parte dei casi presenta una storia familiare di CA. La malattia si trasmette solitamente con modalità autosomica dominante, a penetranza incompleta ed espressione variabile.³

La CA è stata considerata per molti anni una patologia caratteristica del ventricolo destro. Le evidenze prodotte più recentemente di varianti fenotipiche a coinvolgimento del ventricolo sinistro o biventricolare hanno portato a rivedere il nome della malattia. Inizialmente definita "cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro", oggi viene denominata con il più attuale appellativo di "Cardiomiopatia Aritmogena".^{1,4}

1.1 STORIA

Le prime testimonianze della CA risalgono al 1736, con la pubblicazione dell'opera "De Motu Cordis et Aneurismatibus" di Giovanni Maria Lancisi. Lo studioso, medico papale e professore di anatomia all'università La Sapienza di Roma, descrisse la clinica e i segni patognomonicici della malattia (cardiopalmi, dilatazione aneurismatica del ventricolo destro, scompenso e morte improvvisa) presenti in una famiglia da quattro generazioni.⁵

Una descrizione anatomopatologica più dettagliata del cuore affetto da CA viene data da René Laennec nell'opera "De l'auscultation médiate ou traite' du diagnostic des maladies des poumons et du coeur", dove descrive l'accumulo di grasso e la diminuzione dello spessore delle pareti cardiache fin quasi alla scomparsa del ventricolo destro in alcuni cuori legati a casi di morte improvvisa.^{6,7} Agli inizi del '900, il medico canadese William Osler descrive la struttura anatomica del cuore di un uomo morto improvvisamente all'età di 40 anni durante la salita di una collina, definendo le pareti di entrambi i ventricoli cardiaci di consistenza "pergameneacea" (parchment heart).⁸

Solo dagli anni '60 del secolo scorso però si comincia a raggiungere una maggiore consapevolezza scientifica della CA. Dalla Volta nel 1961 riportò due casi osservati al cateterismo cardiaco. I ventricoli destri mostravano una funzione sistolica molto ridotta, tale da nominare questo fenomeno "auricularizzazione della curva pressoria".⁹

Nel 1982, I. Marcus e G. Fontaine pubblicano uno studio su 24 casi di "displasia del ventricolo destro", riportando un'ampia descrizione clinica degli eventi aritmici (tachicardia ventricolare a blocco di branca sinistro e onda epsilon) e anatomopatologica della CA. Definirono una regione del ventricolo destro molto soggetta alle alterazioni comuni della malattia, chiamandola "triangolo di displasia" delimitata da tre porzioni: infundibolo, apice e parete posterobasale. Tuttavia interpretarono i casi come anomalia di Uhl, introducendo il termine di "displasia" del ventricolo destro (mutuata nel tempo sotto il nome di *Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia* o ARVD).¹⁰

Nella stessa decade la scuola medica padovana assunse un ruolo chiave nello sviluppo delle conoscenze della CA. Il gruppo del professor Nava negli stessi anni raccolse i dati di alcune famiglie presentanti i caratteri clinici della CA, ancora conosciuta come “displasia del ventricolo destro”. I risultati dello studio pubblicato nel 1988 supportavano l’ipotesi che la malattia fosse di carattere eredo-familiare, caratterizzata da un’origine genetica con trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile e fenotipo tardivo, insorgente durante l’adolescenza e nei primi anni dell’età adulta.^{11,12} Il termine “displasia” sino ad allora utilizzato e introdotto da Marcus e colleghi, presumeva che i caratteristici tratti anatomopatologici della CA fossero presenti già alla nascita. Gli studi della scuola padovana mettevano in crisi questo concetto, e il termine necessitava di una revisione già nei primi anni ’90 per essere sostituito con “cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro”.^{14,15}

Il gruppo di ricerca del professor Thiene realizzò degli studi autoptici tra il 1979 e il 1986 su 60 soggetti di età inferiore ai 35 anni della regione Veneto, deceduti improvvisamente. I risultati dello studio fecero luce sulla malignità della malattia: infatti ben 12 soggetti presentavano i segni anatomopatologici della CA, e in 5 di questi la stessa morte improvvisa rappresentava il primo segno di malattia.¹³ Lo studio venne ripreso in un editoriale di Barry Maron sul NEJM del giugno 1988, che inserì la “cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro” tra le cause di morte improvvisa nei giovani.¹⁶

Lo stesso editoriale fu notato dai medici greci Nikos Protonotarios ed Adalena Tsatsopulos, che intuirono il legame tra la malattia di Naxos (o sindrome cardiocutanea) che da poco avevano scoperto, e la CA studiata da Thiene¹⁷. La malattia di Naxos è effettivamente una espressione della stessa malattia, ma geneticamente differente, a trasmissione autosomica recessiva, e con un fenotipo cutaneo peculiare (capelli lanosi e ricci, cheratosi palmoplantare). Tale particolarità è dovuta al danno all’apparato molecolare delle giunzioni cellulari condiviso dai cheratinociti e dai cardiomiociti.¹⁸

Due anni più tardi Corrado e Thiene pubblicarono un altro report a supporto della tesi che vede nei malati una forte predisposizione alla morte improvvisa: su 22 cuori

esaminati di giovani atleti deceduti improvvisamente, 6 presentavano i segni della CA.¹⁹

In seguito a queste evidenze, l'OMS sentì la necessità di predisporre, nel 1994, una task force per definire i parametri clinici e valutativi della diagnosi della CA, inserendola ufficialmente tra le altre cardiomiopatie.^{20,21} Mancando all'epoca validi esami di imaging, il *gold standard* diagnostico si fondava sul reperto biotico della parete miocardica. Tuttavia quest'ultima è gravata da importanti effetti collaterali ed errori di campionamento (dovuti anche alla natura segmentaria della malattia). Dunque si sono aggiunti altri criteri diagnostici, che prevedevano la valutazione della funzionalità della cinetica e le alterazioni strutturali (soprattutto del ventricolo destro), le anomalie elettriche, la presenza di aritmie e l'anamnesi familiare positiva alla stessa malattia o a morte improvvisa (soprattutto se validata da esame autoptico) (Tabella 1.1). La diagnosi era confermata da 2 criteri maggiori, uno maggiore e 2 minori, oppure da 4 criteri minori.

Nel frattempo uno studio del gruppo padovano chiariva le dinamiche della malattia: la distrofia, posto che non era congenita ma acquisita, come già notato dai precedenti studi, era dovuta alla morte delle cellule cardiache. Basso e colleghi giunsero a questa

Criteria for diagnosis of right ventricular dysplasia

<p>I Global and/or regional dysfunction and structural alterations¹⁷⁻²³ *</p> <p>MAJOR Severe dilatation and reduction of right ventricular ejection fraction with no (or only mild) LV impairment Localised right ventricular aneurysms (akinetic or dyskinetic areas with diastolic bulging) Severe segmental dilatation of the right ventricle</p> <p>MINOR Mild global right ventricular dilatation and/or ejection fraction reduction with normal left ventricle Mild segmental dilatation of the right ventricle Regional right ventricular hypokinesia</p> <p>II Tissue characterisation of walls</p> <p>MAJOR Fibrofatty replacement of myocardium on endomyocardial biopsy</p> <p>III Repolarisation abnormalities</p> <p>MINOR Inverted T waves in right precordial leads (V2 and V3) (people aged more than 12 yr; in absence of right bundle branch block)</p>	<p>IV Depolarisation/conduction abnormalities</p> <p>MAJOR Epsilon waves or localised prolongation (>110 ms) of the QRS complex in right precordial leads (V1-V3)</p> <p>MINOR Late potentials (signal averaged ECG)</p> <p>V Arrhythmias</p> <p>MINOR Left bundle branch block type ventricular tachycardia (sustained and non-sustained) (ECG, Holter, exercise testing). Frequent ventricular extrasystoles (more than 1000/24 h) (Holter)</p> <p>VI Family history</p> <p>MAJOR Familial disease confirmed at necropsy or surgery</p> <p>MINOR Familial history of premature sudden death (<35 yr) due to suspected right ventricular dysplasia. Familial history (clinical diagnosis based on present criteria)</p>
--	--

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

conclusione approfondendo lo studio delle biopsie con l'uso del microscopio elettronico.¹⁵

Contemporaneamente venivano documentate le anomalie genetiche correlate alla malattia: Rampazzo e Danieli per la prima volta identificavano il locus (14q23-q24) di un gene responsabile della malattia attraverso uno studio di linkage operato su due famiglie affette.²² Successivamente venne identificato anche il locus del gene mutato responsabile della già citata malattia di Naxos, il primo scoperto essere trasmesso in forma autosomica recessiva.²³ Veniva pubblicato in quegli anni anche un lavoro sulla sindrome di Carvajal, una variante associata alla malattia di Naxos e presentante un fenotipo molto simile (cheratoderma palmoplantare, capelli lanosi e dilatazione del ventricolo sinistro). La mutazione responsabile della malattia di Carvajal era a carico del gene della desmoplakina, trasmessa in forma autosomica recessiva.²⁴ Interessante il fatto che, a Padova, Rampazzo e colleghi identificarono la stessa mutazione, ma in eterozigosi, in malati di CA.²⁵

Ritornando alle scoperte riguardanti l'ambito anatomopatologico, dalla fine degli anni '90 matura tra gli studiosi la consapevolezza che il coinvolgimento del ventricolo destro non è esclusivo: uno studio multicentrico su cuori di deceduti da CA pubblicato da Corrado e colleghi riporta che ben il 76% dei cuori ha un coinvolgimento del ventricolo sinistro.¹ Nel 2005, Bauce e colleghi, studiando e definendo lo spettro clinico di 26 soggetti portatori di mutazioni a carico del già citato gene codificante per la DSP (desmoplakina), trovarono che gran parte di questi rispondevano ai criteri diagnostici della displasia/cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVD/C). Lo studio però mise in risalto il fatto che alcuni soggetti, nonostante presentassero anomalie al ventricolo sinistro, sarebbero potuti essere inclusi all'interno dello spettro della stessa malattia, anche non rispondendo appieno ai criteri allora vigenti.²⁶ Sen-Chowdry, nel 2007, pubblicò un lavoro che studiava una coorte di 200 soggetti affetti da CA. Riconosciuto il fatto che il fenomeno prendeva anche il ventricolo sinistro, lo scienziato studiò i pattern di malattia suddividendoli in tre classi: classica, biventricolare e *left dominant*. Interessante notare che 168 pazienti (l'84% dei soggetti studiati) presentassero coinvolgimento del ventricolo sinistro alla risonanza magnetica cardiaca (rilevato con late enhancement, presenza di grasso nella

parete, dilatazione ventricolare o diminuzione della frazione di eiezione), e che 55 pazienti (un terzo di quelli affetti da coinvolgimento del ventricolo sinistro) presentassero anomalie cinetiche della parete libera del ventricolo sinistro.²⁷ Date le evidenze, la comunità di studiosi scelse dei termini più ampi per definire la “cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro”, nominandola più correttamente “Cardiomiopatia aritmogena”.

I criteri diagnostici stilati nel 1994 subirono una revisione nel 2010. Nonostante le conoscenze fossero già solide per proporre dei criteri anche per la diagnosi di fenotipi con coinvolgimento del ventricolo sinistro, la revisione si limitò a migliorare i parametri dei precedenti, aggiungendo misurazioni più specifiche e soprattutto aggiungendo lo studio genetico. Tuttavia non erano ancora disponibili criteri per la diagnosi tramite la risonanza magnetica con caratterizzazione tissutale. Solo a partire dai più recenti *Padua criteria*, pubblicati e accettati dalla comunità scientifica nel 2020, si sono introdotti parametri per lo studio e la definizione dei diversi fenotipi di malattia.^{28,29,30}

1.2 EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza della malattia nella popolazione generale varia, a seconda degli studi, da circa 1:2000²² a 1:5000.^{3,31} L'esatta frequenza di presentazione della malattia nella popolazione è difficilmente ottenibile. Le prime fasi di malattia sono spesso silenti, e il passaggio alla forma sintomatica può avvenire ad età molto diverse da un individuo all'altro.³² La malattia è caratterizzata da penetranza incompleta, rimanendo latente nelle forme più lievi. In altri casi la manifestazione della malattia viene confusa con altre patologie, soprattutto con la cardiomiopatia dilatativa.³³ Lo screening per la partecipazione ad attività sportive agonistiche, obbligatorio in Italia dal 1982, oltre ad aver diminuito l'incidenza delle morti improvvise tra gli atleti, offre un valido supporto per raccogliere dati epidemiologici più vicini alla realtà.³⁴

La prevalenza varia con l'età: rarissima nell'infanzia e nella prima adolescenza, aumenta nella tarda adolescenza e nei giovani adulti, età di esordio della malattia (età media alla diagnosi 31 anni).¹² La CA è una malattia trasmissibile geneticamente (soprattutto in forma autosomica dominante). Per questo motivo è interessante

osservare come la prevalenza all'interno delle famiglie affette sia molto vicina al 50%.^{12,32}

I maschi sono affetti in modo maggiore rispetto alle femmine, con un rapporto stimato M:F pari a 2-3:1. I maschi si presentano generalmente sintomatici alla diagnosi e sono maggiormente colpiti da fenotipi maligni che portano a morte improvvisa, oppure vanno incontro a trapianto o decesso in minore tempo rispetto alle femmine. Le anomalie strutturali e cinetiche del ventricolo destro sono maggiori nei maschi, meno chiaro se ci sia differenza nel coinvolgimento del ventricolo sinistro (studi più recenti non confermano la differenza statistica che vedeva precedentemente il coinvolgimento del ventricolo sinistro maggiormente presente nei maschi). Non c'è, tuttavia, evidenza di differenza di prevalenza di forme gravi (insufficienza cardiaca) tra i sessi. Questa differenza di penetranza e di scarsa prognosi a carico del sesso maschile probabilmente è dovuta a influenze ormonali e a fattori ambientali, come l'attività fisica intensa, che negli studi risulta essere praticata maggiormente dai maschi. Gli estrogeni ritardano la morte cellulare dei cardiomiociti, mentre l'attività fisica intensa è correlata a peggiore *outcome* clinico nei pazienti con mutazione a carico dei geni delle proteine desmosomiali.^{3,12,35,36,37}

Il tasso di mortalità varia in base alle casistiche, dalle più ottimiste, con 0,08 pazienti all'anno¹², a quelle più pessimiste, con un tasso di mortalità del 4% annuo³⁸. Sebbene la CA sia stata inizialmente considerata una malattia maligna, con alti tassi di mortalità, oggi si può affermare che questa considerazione è stata viziata dagli studi fatti soprattutto nei centri di riferimento di questa malattia, che raccolgono i casi più gravi. Il tasso di mortalità annuo dei malati di CA si attesta probabilmente al di sotto dell'1%, anche se gli studi che valutano questo valore derivano da follow up di pazienti già diagnosticati, che escludono quei pazienti che vengono colpiti da morte improvvisa come prima manifestazione della malattia.³⁹

1.3 CLASSIFICAZIONE DELLE CARDIOMIOPATIE

Tradizionalmente le cardiomiopatie si sono sempre suddivise in base a criteri morfologici, funzionali e anatomopatologici in 4 forme: dilatativa, ipertrofica, restrittiva e aritmogena del ventricolo destro, quest'ultima inserita nel 1995.²¹ Secondo la definizione del 2006, proposta dell'American Heart Association, "le cardiomiopatie sono un gruppo eterogeneo di malattie del miocardio associate a disfunzione elettrica e/o meccanica che abitualmente (ma non necessariamente) mostrano un'ipertrofia o dilatazione ventricolare inappropriata e sono dovute ad una varietà di cause, spesso di natura genetica. Le cardiomiopatie sono confinate al cuore o fanno parte di disturbi sistemici generalizzati, che spesso portano a morte cardiovascolare o disabilità progressiva correlata allo scompenso cardiaco".

Le cardiomiopatie si dividono in primitive, se strettamente o prevalentemente confinate al miocardio e secondarie, se il coinvolgimento cardiaco è conseguenza di una patologia sistemica o multiorgano come ischemia, infiammazione, infezione, agenti tossici che danneggiano il miocardio. Le forme primitive sono a loro volta ulteriormente suddivise sulla base dell'eziologia in tre categorie: genetiche, acquisite e miste (Figura 1.1).⁴⁰

Nel 2008 L'ESC (European Society of Cardiology) propose una classificazione che riprendeva la tradizionale forma di suddivisione fenotipica, classificando le cardiomiopatie in cinque gruppi: ipertrofica, restrittiva, dilatativa, aritmogena del ventricolo destro e forme non classificabili.⁴¹ Nel 2013 è stata stilata una nuova classificazione, proposta dal WHF (World Heart Federation), che mira a integrare le conoscenze genotipiche e fenotipiche di queste malattie. La descrizione si basa sull'acronimo MOGE(S): "M" rappresenta il fenotipo morfo-funzionale, "O" il coinvolgimento di altri organi, "G" il modello di ereditarietà genetica o familiare, "E" l'eziologia ed "(S)" è un dato facoltativo che descrive lo stato funzionale del paziente basato sulla classe NYHA o ACC/AHA.⁴²

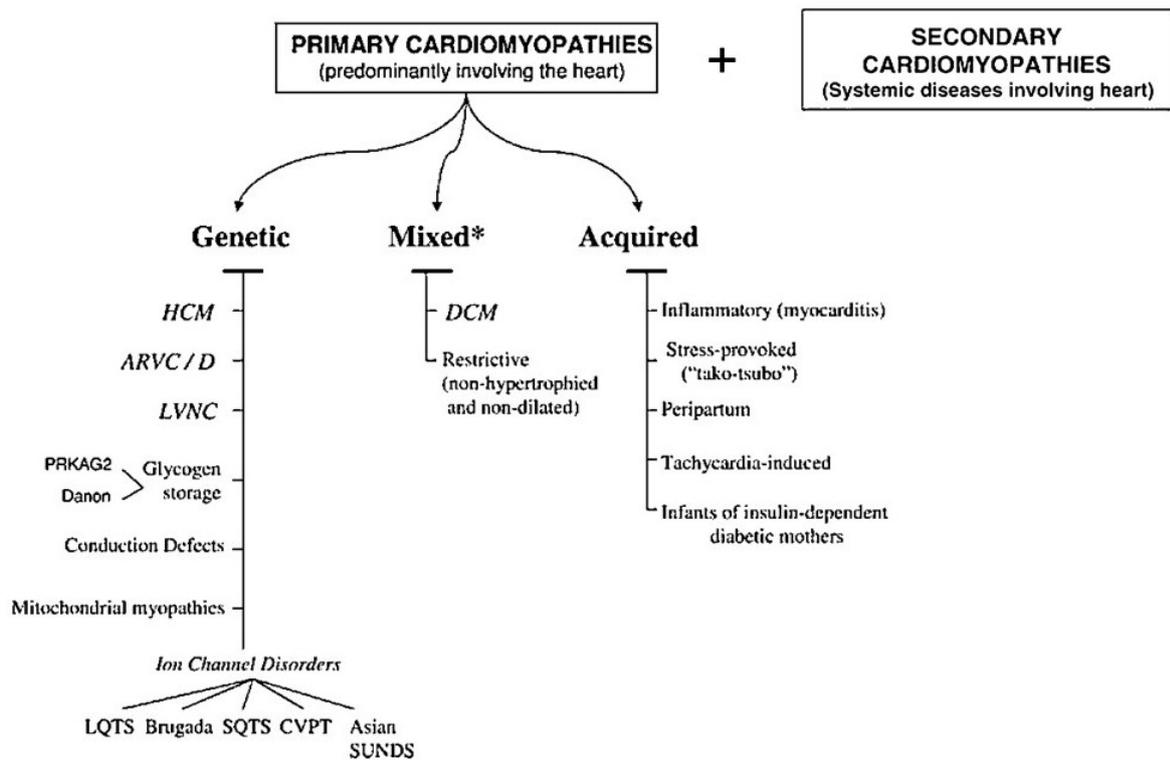


Figura 1.1 Classificazione classica delle cardiomiopatie proposte dall'AHA nel 2006. ARVC/D = arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia; CVPT = catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; DCM = dilated cardiomyopathy; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; LVNC = left ventricular noncompaction; LQTS = long QT syndrome; RCM = restrictive cardiomyopathy; SQTS = short QT syndrome; SUNDS = sudden unexplained nocturnal death syndrome.(40)

1.4 ANATOMIA PATOLOGICA

L'osservazione dell'anatomia patologica della CA è probabilmente uno degli aspetti fondamentali per comprendere la patogenesi della malattia. Grazie a questa, si è compreso come il segno distintivo della malattia sia la perdita dei cardiomiociti sostituiti da tessuto fibroadiposo.

Inizialmente venne considerato come un aspetto di carattere displastico, dovuto cioè ad una anomalia congenita, tale da essere confuso spesso con l'*anomalia di Uhl*. Uhl, nel 1952, descrisse il caso di un cuore che presentava la parete del ventricolo destro sottile come un foglio di carta e priva di muscolatura dovuta ad una malformazione avvenuta durante l'embriogenesi. Lo stesso nome "displasia", attribuito alla malattia da Marcus e Fontaine¹⁰, voleva sottintendere che la malattia fosse congenita. Tuttavia si comprese presto come l'anomalia di Uhl e la CA non fossero parte dello stesso spettro di malattia, ma due entità ben separate. La CA è una malattia progressiva e acquisita, dovuta a mutazioni genetiche, che si manifesta prevalentemente durante la tarda adolescenza.⁴³

La sostituzione del tessuto cardiaco con quello fibroadiposo inizia dall'epicardio o dagli strati intermedi della parete del miocardio fino ad estendersi all'endocardio, divenendo trasmurale. La parete si assottiglia e talvolta porta alla formazione di aneurismi; la localizzazione di queste lesioni è peculiare: avviene più frequentemente all'interno della regione compresa tra il tratto di afflusso, l'infundibolo polmonare e l'apice del ventricolo destro. Questo triangolo prende il nome di "triangolo di displasia"^{10,31} (Figura 1.2).

Le anomalie anatomiche del ventricolo destro sono le più frequenti, e per questo i fenotipi che mostrano un coinvolgimento preponderante del ventricolo destro sono considerati *classici*. Sono conosciute forme di malattia *sinistre* (left dominant) e *biventricolari*. Il ventricolo sinistro viene spesso colpito dalle stesse lesioni anatomopatologiche in più della metà dei casi. Il tessuto fibroadiposo può occupare completamente lo spessore della parete, ma più frequentemente si ritrova negli strati medio e subepicardico. Nel caso del ventricolo sinistro, le regioni più colpite sono la parete posteriore e apicale, anche se la malattia può colpire diffusamente tutto il ventricolo.¹ Il coinvolgimento del ventricolo sinistro è peraltro dipendente dall'età,

facendo intuire che è associato alla progressione della malattia. Occasionali riscontri hanno evidenziato infiltrazione fibroadiposa anche agli atri. Questa occorrenza potrebbe essere responsabile di disfunzioni del nodo del seno o di altre aritmie atriali.¹

La moderna definizione della CA, dunque, vede il coinvolgimento dei ventricoli come uno spettro continuo e, se associato all'espressione fenotipica variabile della malattia, si riesce a comprendere il motivo dei molteplici aspetti macroscopici in cui si può incorrere: da un cuore normale, in cui anche la più raffinata analisi può non diagnosticare la malattia, ad un cuore con massivo interessamento biventricolare. L'ampia varietà di presentazione della malattia dal punto di vista anatomopatologico è un problema che colpisce, prima che lo studio della malattia stessa, anche la diagnosi, poiché aggrava il numero di falsi negativi alla biopsia endomiocardica.⁴⁴

L'esame istologico mostra isole di miociti intervallati a tessuto adiposo e fibroso. I cardiomiociti isolati e dispersi all'interno dell'infiltrazione fibroadiposa mostrano segni di degenerazione e atrofia.¹ La sola presenza di adipe nel ventricolo destro non può conferire al reperto istologico la specificità necessaria a confermare la presenza di CA.³¹ È indispensabile non confondere l'adipe patologica legata alla CA da quella presente fisiologicamente, intramiocardica, e che aumenta in base al peso e all'età, o da quella connessa all'*adipositas cordis*, reperto anatomico non patologico presente

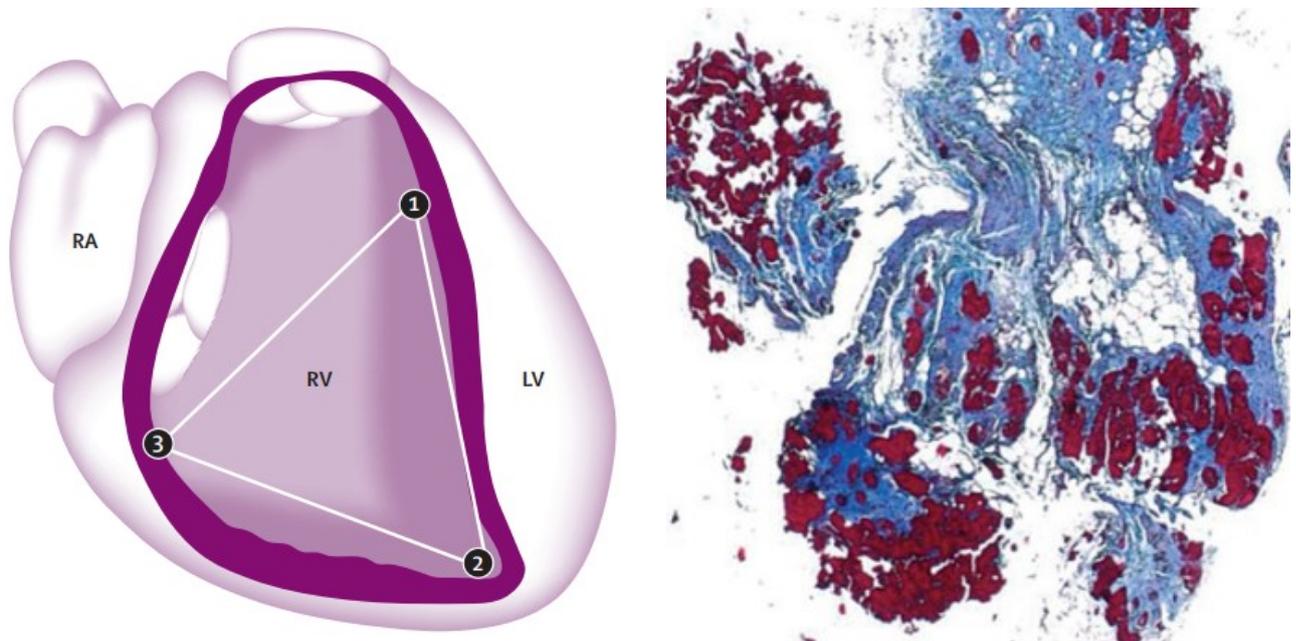


Figura 1.2 A destra, “triangolo di displasia”. A sinistra: campione di biopsia endomiocardica con estesa atrofia e sostituzione fibroadiposa (tricromica, x6) (31)

in molti individui, caratterizzato da uno spesso strato di adiposi subepicardici, soprattutto al margine del ventricolo destro. Il tessuto adiposo fisiologico di un cuore in un adulto può costituire fino al 50% del suo peso.^{31,45,46}

È invece opportuno ricordare che l'infiltrazione adiposa è accompagnata da tessuto fibroso. Questo è dovuto al fatto che la sostituzione è un fenomeno riparativo, che consegue all'apoptosi delle cellule cardiache. Tale fenomeno è visibile nei reperti istologici dei cuori malati di CA, e dimostra la natura acquisita della patologia. L'apoptosi è probabilmente alla base della differenziazione di precursori simil-fibroblastici in fibroblasti sintetizzanti collagene e adipociti.⁴⁷

L'infiltrazione fibroadiposa è ritenuta la principale responsabile delle alterazioni elettrofisiologiche del cuore, costituendo delle *cicatrici* sulle quali si instaurano i circuiti di rientro delle aritmie e gli altri eventuali reperti elettrocardiografici caratteristici della CA (onde epsilon, blocchi di branca destri, potenziali tardivi).³¹

Il processo di morte cellulare però non avviene solo per apoptosi, poiché non mancano le testimonianze pubblicate dai patologi riguardo alla presenza, all'esame istologico, di necrosi miocardica, costellata, peraltro, da foci infiammatori, linfomonocitari, raramente caratterizzati anche da cellule gigantomitotiche.^{1,31,48} Il riscontro di cellule T CD43+/CD45+ talvolta rilevato fa ipotizzare che il processo infiammatorio possa essere di carattere cronico.^{15,49} Non è escludibile che le aritmie potrebbero essere scatenate anche dagli stessi *flares* infiammatori.^{3,31} La presenza di necrosi e infiammazione fa presupporre che la CA si sviluppi da un danno scatenato da agenti tossici, infettivi (virus cardiotropici) o a eziologia autoimmune, e l'entità del danno sarebbe assimilabile ad una miocardite.^{15,50}

In conclusione, viste le principali alterazioni anatomopatologiche della CA, si possono citare le teorie eziopatogenetiche che si sono costituite nel tempo sulla base di queste osservazioni, oltre che sulla base delle evidenze delle alterazioni molecolari che hanno arricchito le conoscenze di questa patologia. La prima in ordine temporale (*disontogenetica*) si riferisce alla già citata malformazione di Uhl e all'idea che la malattia fosse una displasia che si sviluppa in età embrionale. Abbandonata presto la teoria displastica, le teorie più accreditate rimangono:

- la teoria *distrofica*: l'apoptosi delle cellule del miocardio è conseguenza di difetti genetici a carico di alcune proteine, soprattutto quelle che hanno una funzione chiave per la struttura dei cardiomiociti. La sostituzione avviene con tessuto fibroadiposo, similmente ad altre distrofie maggiormente note a carico del muscolo scheletrico, come la distrofia di Duchenne - Becker;
- la teoria *infiammatoria*: la sostituzione fibroadiposa è una cicatrice che si viene a creare in seguito a fenomeni di necrosi e infiammazione, comparabile a una miocardite.^{15,51}

1.5 ASPETTI MOLECOLARI DELLA PATOGENESI

Gli aspetti molecolari hanno assunto nel tempo maggiore importanza, e si sono affiancati all'anatomia patologica per descrivere e comprendere la patogenesi della malattia.

La struttura cardine che unisce le cellule del cuore è il *disco intercalare*, adibito a sostenere le forze meccaniche che si sviluppano durante la contrazione cardiaca, e allo stesso tempo svolgono la funzione di accoppiamento elettrico necessario alla propagazione del potenziale d'azione, ponendole in comunicazione. Pertanto, questa struttura molecolare rende le cellule cardiache tra loro un sincizio funzionale. Le componenti del disco intercalari sono principalmente tre:

- Le *gap junction* (giunzioni comunicanti) sono dei canali ionici, permettono il passaggio di ioni necessari alla propagazione del potenziale d'azione, rendendo il miocardio di lavoro sincronizzato durante la contrazione.
- Le *fasce aderenti* sono costituite da glicoproteine calcio dipendenti sulla superficie della cellula che si ancorano al sarcolemma nel versante intracellulare, legandosi alle molecole di actina. La funzione principale è quella di trasmettere la forza contrattile.
- I *desmosomi* sono implicati a loro volta nell'adesione cellulare e nell'accoppiamento meccanico, mediando l'adesione tra cardiomiociti adiacenti e ripartendo in maniera equilibrata le forze di tensione sviluppate durante la contrazione (Figura 1.3).

Nei desmosomi la plakoglobina, la plakofilina e la desmoplakina ancorano i filamenti intermedi di desmina del citoscheletro cardiaco alle caderine, assicurando l'adesione meccanica tra le cellule. Le caderine desmosomiali, composte a loro volta dalla desmogleina e la desmocollina, dimerizzano tra loro formando una cerniera extracellulare con la controparte del cardiomiocita adiacente. La plakoglobina e la plakofilina sono proteine della famiglia armadillo che legano l'estremità N-terminale della desmoplakina e l'estremità C-terminale delle caderine desmosomiali. La desmoplakina è una proteina di dimensioni maggiori, a forma di manubrio, che dimerizza attraverso il suo dominio intermedio elicoidale e forma la *placca densa* che si rileva alla microscopia elettronica. L'estremità C-terminale va a intercettare e

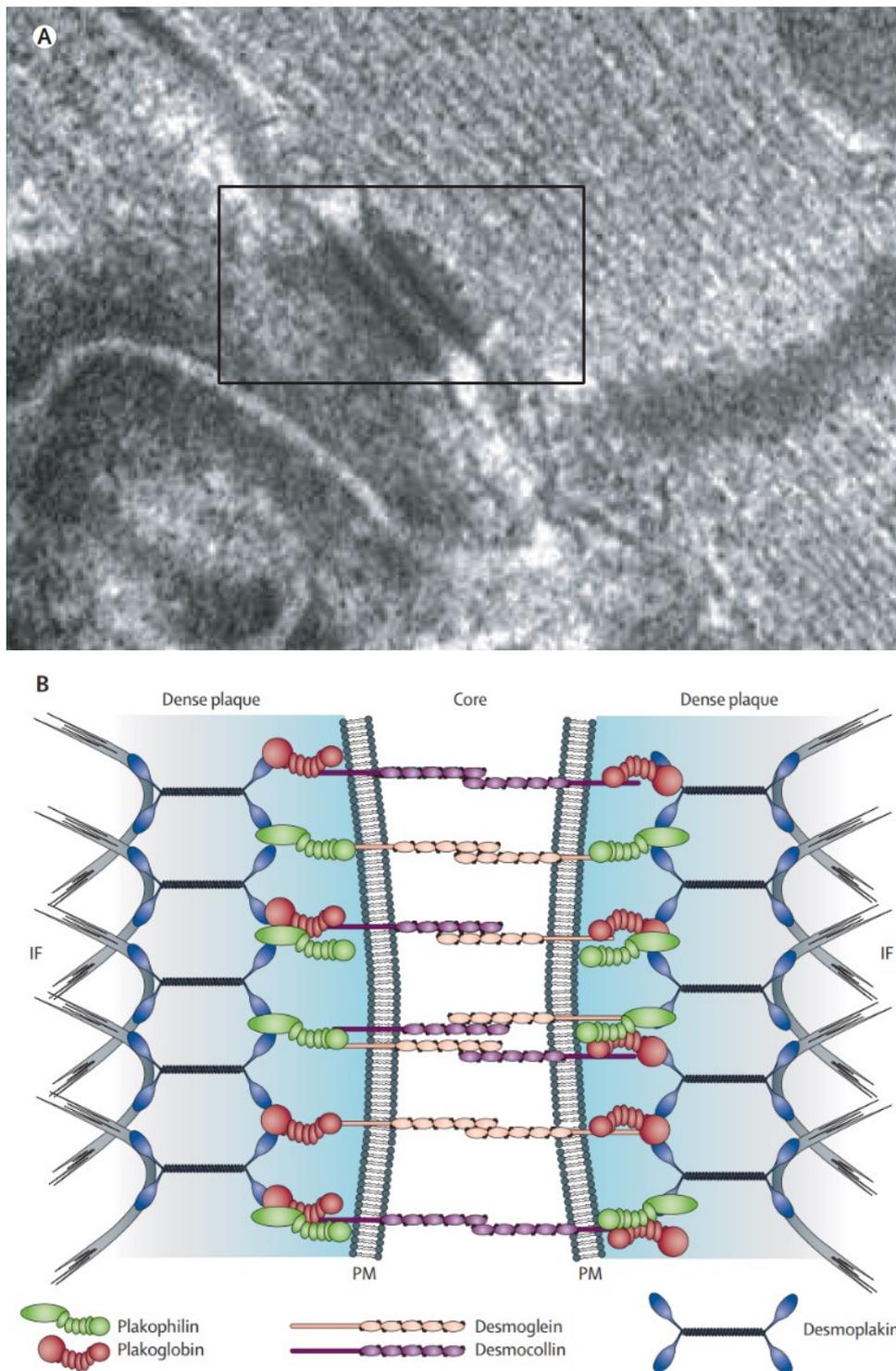


Figura 1.3 (A) Microscopia a trasmissione elettronica di un desmosoma di cardiomiocita (area inquadrata, $\times 80\,000$). (B) Rappresentazione schematica delle componenti di un desmosoma. La regione del core media l'adesione cellula-cellula e la placca densa fornisce l'ancoraggio ai filamenti intermedi. I principali componenti delle proteine desmosomiali sono: le proteine transmembrana (caderine desmosomiali), che includono la desmocollina e la desmogleina; la desmoplakina, una proteina della famiglia delle plakine, che lega direttamente i filamenti intermedi (desmina nel cuore); infine le proteine di collegamento (della famiglia delle proteine armadillo) che includono la plakoglobina e la plakofilina, le quali mediano l'interazione tra le code delle caderine e le desmoplakine. IF=filamenti intermedi. PM=membrane plasmatica. (31)

legare i filamenti intermedi di desmina. La plakoglobina è l'unica proteina che si trova anche nelle fasce aderenti, coinvolta in quel caso a connettere l'actina dei sarcolemmi di cellule vicine. La plakoglobina probabilmente è implicata anche nei meccanismi di signaling al nucleo (nella regolazione dell'adipogenesi) e nel meccanismo dell'apoptosi.

L'integrità dei desmosomi permette il mantenimento del buon funzionamento delle gap junction, che oltre a essere indispensabili nell'accoppiamento elettrico e nella sincronia di contrazione, regolano il signaling necessario alla crescita, alla differenziazione e allo sviluppo del cardiomiocita.⁵² Allo stesso modo, le recenti evidenze indicano che i desmosomi hanno un importante ruolo nel signaling di diversi processi intracellulari.^{51,53}

Le ipotesi patogenetiche della CA maturate dalle osservazioni anatomopatologiche (*distrofia e miocardite*) sono state accompagnate dalle recenti scoperte nell'ambito dello studio molecolare riguardante le mutazioni dei geni che esprimono le proteine delle giunzioni che compongono i dischi intercalari, in particolare i desmosomi.

I reperti istologici suggerivano che la sostituzione fibroadiposa che colpisce il tessuto muscolare cardiaco potesse trovare dei punti in comune con la distrofia di Duchenne-Becker e l'ipotesi venne sollevata già a partire dalla fine degli anni '90, in concomitanza delle prime scoperte delle mutazioni genetiche della CA.¹⁵ A sostenere tale tesi, anche le osservazioni ultrastrutturali dei dischi intercalari di pazienti affetti da mutazioni desmosomiali note. Tali indagini rivelavano dischi intercalari rimodellati, pallidi e rari alla microscopia elettronica, mentre evidenziava l'accrescimento dello spazio tra i cardiomiociti. Un'alterazione delle giunzioni cellulari renderebbe il cardiomiocita maggiormente vulnerabile allo stress meccanico, favorendo la morte per apoptosi.⁵⁴

Una prova della centralità dei desmosomi nel causare la malattia arriva anche da studi sui topi transgenici. In un modello murino esprime desmoplakina mutata, il cuore presentava anomalie strutturali, segni di fibrosi e accumulo lipidico nelle cellule cardiache, oltre alla presenza di apoptosi. All'osservazione in microscopia elettronica si riscontrava la rottura dei dischi intercalari, con ridotta localizzazione di desmoplakina e desmina a livello degli stessi, contemporaneamente ad un aumento di

spazio tra le cellule. Lo studio considerava i desmosomi, instabili e inadeguati a sopportare il continuo stress meccanico, responsabili dello sviluppo di tali anomalie.⁵⁵

È interessante notare il fatto che le proteine desmosomiali sono interconnesse ad altre strutture chiave del disco intercalare e della membrana cellulare, e la loro funzione è necessaria anche alle strutture adibite alla connessione membrana-citoscheletro, come nel caso dell'anchirina, condizionata negativamente dal silenziamento della plakofilina in un esperimento sui cardiomiociti di ratto. La stessa pubblicazione ha evidenziato anche le conseguenze di questo silenziamento: l'adesione tra le cellule si fa più debole e meno resistente allo stress meccanico.⁵⁶

Le considerazioni sull'eventuale legame tra la malattia, la mutazione dei geni desmosomiali e lo stress meccanico come fattore scatenante, potrebbero trovare ulteriore conferma nel fatto che le aree del cuore in misura maggiore esposte al danno sono quelle più sottili e più soggette a tensione parietale. Questo potrebbe, in parte, giustificare il più frequente coinvolgimento del ventricolo destro (specialmente a livello del cosiddetto "triangolo della displasia"), che anche in assenza di mutazioni è più esposto a disfunzione e rimodellamento rispetto al ventricolo sinistro negli atleti sottoposti a intenso sforzo di endurance.⁵⁷ Anche nel ventricolo sinistro il danno prevale nella parete postero-inferiore, essendo la più soggetta a stress parietale. Nei soggetti portatori di mutazioni desmosomiali, l'esercizio fisico intenso e prolungato è in grado di esacerbare questo processo, perché comporta un aumento dello stress parietale a carico del miocardio ventricolare.⁵⁸

Oltre alle funzioni meccaniche, è utile considerare le funzioni di *cross-talk* che permettono al desmosoma di interagire con le vie di segnalazione al nucleo, oppure come organizzatore delle giunzioni comunicanti e i canali ionici. Queste interazioni vengono interrotte o modificate dalle mutazioni desmosomiali, fornendo un ulteriore indizio della responsabilità che le stesse mutazioni hanno nell'insorgenza della CA.⁵¹

Esperimenti su topi in cui veniva deleta la desmoplakina mostravano, all'analisi immunostochimica, una localizzazione anomala della plakoglobina. Quest'ultima viene liberata nel citoplasma molto probabilmente a causa del difettoso assemblaggio desmosomiale dovuto alla delezione della desmoplakina. La plakoglobina viene

traslocata nel nucleo e, trovandosi ivi in eccesso, interferisce, inibendola, con la via di segnalazione Wnt/ β -catenin. L'interferenza è dovuta alla competizione tra la plakoglobina (che è una γ -catenina) e la β -catenina con il fattore di trascrizione Tcf712 (Transcription factor 7 like 2, della famiglia dei Tcf/Lef). La via di segnalazione di Wnt/ β -catenin regola positivamente la miogenesi, mentre inibisce la trascrizione di geni dell'adipogenesi (come PPAR γ , C/EBP α , adiponectina). Al contrario alla sua inibizione consegue una maggiore espressione di fattori pro-adipogenetici e una minore espressione di geni che promuovono la miogenesi. Gli autori dello studio concludevano che la possibile fonte delle cellule adipose negli animali studiati derivasse dai mioblasti, dalle cellule mesenchimali circolanti oppure dai fibrociti, ma non dai cardiomiociti.^{51,59,60} La possibilità che la cellula miocardica possa, attraverso i meccanismi appena esposti, subire una *transdifferenziazione* in cellula adiposa non è stata contemplata. Tuttavia è interessante notare che in letteratura esiste almeno un caso in cui l'osservazione di un cuore prelevato da una ragazza sottoposta a trapianto per CA ha fatto sollevare tale ipotesi, sebbene venga ritenuta discutibile per l'aneddoticità dell'evento riportato.⁶¹

In una sperimentazione su modelli murini knockout per il gene della plakoglobina (JUP – junctional plakoglobin), gli animali studiati mostravano i segni distintivi della CA, con aritmie, aumento della fibrosi, necrosi e apoptosi dei cardiomiociti aumentati rispetto ai controlli. Le analisi microscopiche mostravano l'assenza di dischi intercalari tra le cellule. In questo caso la via di Wnt/ β -catenin (quest'ultima aumentata nei dischi intercalari) non era alterata, ma si notava il potenziamento dell'espressione di TGF β , molecola chiave nello sviluppo di fibrosi e potenziale responsabile delle apoptosi per via estrinseca. Ciò è coerente con l'osservazione di un aumento delle caspasi clivate nei cuori mutanti, mentre altre molecole della via intrinseca di apoptosi (Nix, Bax) non mostravano differenze rispetto ai controlli. La restrizione della plakoglobina potrebbe spiegare l'insorgenza della CA non solo attraverso l'assenza di desmosomi funzionalmente competenti, ma anche attraverso i meccanismi di signaling, che vedono in questo caso il coinvolgimento di TGF β .⁶²

A sottolineare le ulteriori funzioni di segnalazioni molecolari connesse tra i dischi intercalari e il nucleo è uno studio che ha cercato di comprendere le possibili

alterazioni della via di Hippo. Le chinasi Hippo (nei mammiferi LATS1/2, MST1/2) vengono attivate dalla fosforilazione effettuata da NF2, che a sua volta gode dell'inibizione di PKC α che, non trovando l'appoggio (*scaffold*) operato dalla plakofilina nelle giunzioni, è inibita nella sua funzione di fosforilazione di NF2. L'assenza della plakofilina porterebbe dunque ad attivare NF2, che a sua volta sopprime il fattore di trascrizione YAP, cofattore della trascrizione dei geni a valle della già citata via di Wnt, a cui concorre un aumento di β -catenina fosforilata e dunque inattiva, o confinata alle fasce aderenti per sopperire alla mancanza di desmosomi. Il risultato è la soppressione di questa via di segnalazione, come evidenziato dalle analisi quantitative del trascrittoma in colture cellulari di cardiomiociti silenziati per la plakofilina e nei cuori di topi knockout per la plakoglobina e la desmoplakina. La conseguenza è un potenziamento dell'espressione di fattori favorevoli l'adipogenesi.⁶³

I desmosomi dunque possiedono, oltre a quelle meccaniche, anche funzioni di trasduzione di segnali molecolari al nucleo ampiamente documentate, soprattutto nei modelli animali. Ma la loro integrità è necessaria anche nella formazione degli altri componenti dei dischi intercalari, altresì ricordando le funzioni che questi svolgono, soprattutto dal punto di vista elettrofisiologico.

Saggi di coimmunoprecipitazione e immunofluorescenza su colture di miociti di ventricolo di ratto neonato dimostravano la forte interazione fisica tra la plakofilina, l'ankirina G e la connessina43 (componente delle giunzioni comunicanti). Inoltre il silenziamento della plakofilina provoca la diminuzione dell'ankirina che ha, tra le altre, funzioni organizzative e di *clustering* dei complessi molecolari della membrana. Una sua perdita provoca un'alterazione della corretta localizzazione nella membrana dei canali ionici del sodio Nav1.5 e della connessina43 nei dischi intercalari, inficiando le giunzioni comunicanti.⁵⁶ In tal senso alcuni autori hanno definito il reperto come un deterioramento del *trafficking* molecolare, in quanto non è soppressa l'espressione delle proteine, ma la loro localizzazione.⁵⁹ Le stesse alterazioni si sono osservate nella sindrome di Naxos, effettuando analisi su campioni bioptici umani. Queste hanno confermato la diminuita presenza di connessina43 nei dischi intercalari,

come avvenuto nella controparte in vitro. Gli autori del lavoro hanno definito questo fenomeno come un *rimodellamento* delle gap junction, concludendo che questa alterazione potrebbe costituire il substrato per lo sviluppo di aritmie, segno distintivo della CA.⁶⁴ A tal proposito, è utile citare l'analisi, svolta con *voltage clamp*, del potenziale transmembrana e della corrente del sodio I_{Na} su una coltura di cardiomiociti. La redistribuzione dei canali del sodio Nav1.5, conseguente al silenziamento della plakofilina, nello spazio intracellulare, porta a una minore velocità di conduzione e a una diminuzione nel picco di densità di corrente I_{Na} .⁶⁵ Inoltre, il silenziamento della plakofilina, per la diminuzione della connessina43 nei dischi intercalari, provoca una minore conduttanza giunzionale.⁵⁶

A risultati analoghi è giunto un lavoro su topi mutanti per la desmogleina, che ha misurato anche un rallentamento nella velocità del potenziale d'azione e una diminuita velocità di aumento del potenziale (*upstroke velocity*), coerente con una diminuzione della corrente I_{Na} . Il saggio di coimmunoprecipitazione speculava sulla possibile interazione fisica tra la desmogleina e i canali Nav1.5, a ulteriore conferma dell'importanza dei desmosomi nel comporre dischi intercalari funzionalmente competenti. I topi mutanti, inoltre, erano più proni alle aritmie inducibili rispetto ai controlli. Gli autori consideravano questi risultati come una possibile spiegazione alla presenza di aritmie ventricolari maligne nei malati di CA in fase silente, precedenti anche all'infiltrazione fibroadiposa o a rimodellamenti strutturali del cuore.⁶⁶

Sebbene si sia discusso molto delle teorie patogenetiche molecolari soprattutto in riferimento al paradigma distrofico e di interazione delle vie di segnalazione, è necessario riconsiderare anche l'ipotesi che vede la miocardite colpevole dell'insorgenza della CA, sollevata in seguito a documentazioni istologiche di infiltrati infiammatori e necrosi delle cellule.^{1,31,48} La presenza di un fattore ambientale che possa indurla (virus, tossici) non sarebbe necessariamente in contrasto con la caratteristica trasmissione ereditaria della CA, perché la suscettibilità e la risposta al patogeno sono determinate geneticamente.⁴⁹

L'ipotesi che tra le cause dell'infiammazione cardiaca potesse esserci un virus è conseguente anche al reperimento di virus cardiotropici nei cuori dei malati di CA.

Tra le varie pubblicazioni che ne documentano la presenza, risalta quella di Bowles e colleghi, che riporta la presenza di virus (enterovirus e adenovirus) nei campioni biotici di 7 malati su una casistica di 12 affetti da CA sporadica (nessun familiare malato). A fronte di una prevalenza del 58% tra i casi, solo il 2% dei controlli presentava virus nel tessuto cardiaco.⁶⁷ Ad ogni modo non esiste un consenso tra le pubblicazioni che presentano anche valori variabili o totalmente negativi, probabilmente a causa di una diversa selezione dei malati nelle analisi svolte.^{49,68} Non è totalmente chiarito il ruolo dell'infezione nel causare la CA: potrebbe agire come causa eziologica, portando a necrosi e successiva sostituzione fibroadiposa, oppure, in un contesto già pronò alla distrofia, agire da fattore promuovente e precipitante di morte cellulare.^{49,51}

Ai pazienti affetti da CA si possono comunque riscontrare danni miocarditici in assenza di un'infezione virale e questo fa supporre che la causa possa essere anche non infettiva.⁵¹ Avvalora questa tesi il fatto che in topi transgenici mutanti per il gene della desmogleina (Dsg-2), il primo segno della malattia è la necrosi coagulativa dei cardiomiociti, accompagnata, in linea con la necrosi, da degenerazioni ultrastrutturali delle cellule vive (rottura del sarcolemma, disgregazione dei miofilamenti, rigonfiamento mitocondriale). La rottura del sarcolemma è peraltro un reperto che era stato valutato anche in vivo, iniettando un contrasto (tintura di Evans-Blue) che si aggrega ai miociti con i sarcolemmi in dissoluzione. La presenza di apoptosi rimaneva invece un tratto minore e secondario rispetto alla necrosi. In aggiunta, le analisi istologiche sui cuori dei topi confermavano la presenza di infiltrati infiammatori massivi a seguito delle necrosi, associati anche a massive calcificazioni, granulazioni e bande fibrotiche.⁶⁹ Esempi analoghi, in cui si interviene con la restrizione della plakoglobina in modelli animali, portano alle stesse conclusioni, con l'esame istologico che mostra necrosi e disgregazione del sarcolemma. Un'analisi più approfondita delle concentrazioni di citochine circolanti mette in risalto lo stato infiammatorio che si scatena nell'animale, con elevate concentrazioni delle citochine IL-1 β e IL-6, la cui espressione risulta intensificata nei neutrofili all'interno delle lesioni.⁶² Analisi ottenute misurando le concentrazioni plasmatiche in malati di CA dimostrano altresì l'aumento di citochine proinfiammatorie IL-1 β , IL-6 e TNF α rispetto ai controlli.⁷⁰ Interessante il fatto che la proteina C reattiva (CRP) è

maggiormente elevata nei pazienti con CA rispetto ai controlli, e il sopraggiungere di una aritmia ventricolare ne aumenta la concentrazione nelle ore successive all'evento (tuttavia non è possibile chiarire se sia causa o conseguenza dell'evento aritmico).⁷¹

Le esacerbazioni della malattia, soprattutto in termini clinici, laboratoristici e strumentali (dolore toracico, aumento enzimi cardiaci, aritmie), sarebbero di ulteriore supporto alla teoria infiammatoria, poiché le stesse corrisponderebbero a *bursts* infiammatori acuti della CA.⁵¹ Dunque la progressione non avanzerebbe linearmente nel tempo, ma si aggraverebbe per gradi in seguito a questi ripetuti fenomeni.³

1.6 BASI GENETICHE DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA

I geni scoperti essere coinvolti nella patogenesi della malattia ad oggi sono 26, tuttavia solo 8 hanno evidenziato una moderata o forte evidenza nel causare la CA (Tabella 1.2).⁷² Non tutti i malati sono portatori di una mutazione nota, che viene riscontrata approssimativamente solo nel 60% dei pazienti. Nel 30-50% dei casi di malattia le mutazioni appartengono ai geni desmosomiali, colpiti con una frequenza maggiore. Molto bassa è invece la frequenza relativa delle mutazioni dei geni non desmosomiali. I malati di CA, senza polimorfismi noti, probabilmente sono portatori di mutazioni non ancora identificate.⁷³ La distribuzione delle mutazioni genetiche desmosomiali vede generalmente al primo posto quelle della plakofilina (PKP2 10-45%), seguite da quelle della desmoplakina (DSP 10-15%), della desmogleina (DSG2 7-10%), della desmocollina e della plakoglobina (DSC2 e JUP 1-2%).³ Questa ripartizione può rispecchiare la realtà italiana e britannica, ma non quella nordamericana, dove le mutazioni di DSP hanno una frequenza relativa minore dell'1%. In Olanda, il 90% dei malati di CA è portatore di una mutazione di PKP2 (spesso troncamento). La spiegazione di questa variabilità geografica è da ricercare, tra i possibili motivi, in un probabile effetto fondatore.⁵¹

Tabella 1.2 Geni correlati con l'insorgenza di CA (72)

Gene*	Evidence genetic	Evidence experimental	Evidence total	Prevalence*	Inheritance	Phenotype notes
Definitive						
<i>PKP2</i>	12	6	18	++++	AD	Classic ARVC
<i>DSP</i>	12	2.5	14.5	+++	AD/AR	Frequent left ventricular involvement. Occasional hair and skin features. Rare homozygous variants—Carvajal Syndrome (cardioectodermal)
<i>DSG2</i>	12	6	18	+++	AD/AR	Frequent left ventricular involvement
<i>DSC2</i>	8.5	5.5	14	++	AD/AR	ARVC
<i>JUP</i>	10.5	5.5	16	+ (higher in Naxos, Greece)	AR	Naxos disease (cardioectodermal)
<i>TMEM43</i>	8.1	5	13.1	++ (higher in Newfoundland)	AD	Extremely high sudden death rates in males.
Moderate						
<i>PLN</i>	8	3	11	++ (higher in Netherlands)	AD	Frequent left ventricular involvement. Also associated with dilated cardiomyopathy.
<i>DES</i>	6	3.5	9.5	+	AD	Conduction system abnormalities common. Skeletal myopathy possible. Definitive evidence gene for desminopathy

1.6.1 GENI DESMOSOMIALI

PKP2: le mutazioni del gene della plakofilina sono le più frequenti nella popolazione malata di CA. Il fenotipo è prevalentemente destro, molto aritmica, con tratti di malattia che rispecchiano l'espressione più classica della malattia, combaciante con i criteri di diagnosi del 2010. La penetranza della malattia nei soggetti affetti da mutazioni in questa proteina è molto suscettibile dell'effetto dello sforzo fisico, soprattutto quello intenso di endurance.⁷⁴

DSP: la desmoplakina svolge il ruolo di connessione tra desmosoma e filamenti intermedi. La regione N-terminale permette la localizzazione della desmoplakina nei desmosomi e contiene i siti di legame con la plakoglobina e la plakofilina, mentre all'estremità C-terminale connette i filamenti intermedi di desmina. Il gene è correlato maggiormente ai casi di CA a coinvolgimento sinistro o biventricolare, coerente anche con gli esami strumentali, che mostrano cicatrici subepicardiche ad anello nel ventricolo sinistro in risonanza magnetica, e con le anomalie di ripolarizzazione laterali. Spesso, clinicamente, si presenta con dolore toracico e aumento delle troponine, manifestazioni simili a una miocardite.⁷⁴

In particolare, per quanto riguarda la correlazione genotipo-fenotipo:

- le mutazioni che coinvolgono l'estremità N-terminale (legame con plakoglobina e plakofilina) sono probabilmente responsabili delle forme classiche di CA;
- le mutazioni all'estremità carbossilica o che vedono coinvolto il *rod domain*, sono maggiormente correlate alle forme sinistre di CA.

Utile sottolineare l'esistenza di una particolare mutazione del gene DSP (c.7901delG), responsabile della sindrome di Carvajal, e che si trasmette in forma autosomica recessiva e ha una presentazione simile alla malattia di Naxos: cheratoderma palmoplantare e capelli lanosi, ma la cardiomiopatia, in questo caso, è dilatativa. Anche in questa sindrome si verifica il troncamento all'estremità C-terminale: interessante la somiglianza con le altre mutazioni all'estremità carbossilica (caratterizzate da fenotipo sinistro), poiché un tratto precipuo della Carvajal è la fibrosi del ventricolo sinistro.⁷⁵

Le mutazioni a carico di diversi domini proteici si associano a diversi fenotipi clinici, e questo suggerisce che siano distinti anche i meccanismi molecolari sottostanti. Si è ipotizzato che la variante a dominanza sinistra possa essere secondaria all'alterazione del legame tra desmoplakina e desmina, compromettendo l'integrità del citoscheletro. Un alterato rapporto tra desmoplakina e le altre componenti del desmosoma causerebbe invece un fenotipo classico di malattia.⁵²

DSG2, DSC2: la desmogleina e la desmocollina, il cui ruolo è quello di agganciarsi alle corrispondenti molecole all'esterno della cellula, sulla superficie della membrana cellulare, se mutate conferiscono un fenotipo di malattia classico, simile a quello provocato dalla mutazione della plakofilina.⁷⁴

JUP: la plakoglobina è stata la prima proteina, nel 2000, di cui è stata identificata la mutazione responsabile della malattia, in particolare della variante di Naxos, trasmissibile in forma autosomica recessiva.⁷⁶ La plakoglobina, come la plakofilina, connette la desmoplakina con la desmogleina e la desmocollina, e riduce la connexina43 presente nelle gap junction, alterando l'accoppiamento elettrico delle cellule adiacenti.⁵²

1.6.2 GENI NON DESMOSOMIALI

TMEM43: codifica per una proteina transmembrana situata sul nucleo cellulare e le sue mutazioni sono state scoperte sull'isola di Newfoundland, in Canada, dove si concentra la maggioranza dei pazienti che ne è affetta a seguito di un probabile effetto fondatore. Questo gene è uno dei multipli target di PPAR γ , facendo supporre che la proteina codificata sia implicata nella via dell'adipogenesi.⁷⁷ Ad oggi si conosce un solo polimorfismo (p.S358L) che provoca la malattia, ad alta penetranza, particolarmente aritmogena e con alto rischio di morte improvvisa.⁷³

PLN: gene del fosfolambano, fosfoproteina transmembrana del reticolo sarcoplasmatico, coinvolta nella regolazione del calcio e della contrazione. Mutazioni di questo gene si associano ad un fenotipo particolarmente severo, con frequente interessamento biventricolare, pattern elettrocardiografico peculiare (severa riduzione dei potenziali periferici) e alto rischio aritmico. I malati portatori di mutazioni di questo gene sono maggiormente presenti in Olanda.^{73,78}

DES: gene della desmina, molecola che compone i filamenti intermedi nei miociti del muscolo scheletrico e cardiaco. Il suo ruolo è principalmente strutturale, legando i dischi Z delle miofibrille all'apparato citoscheletrico del sarcolemma, dei dischi intercalari, del nucleo e di altri componenti cellulari. La sua mutazione è correlata all'insorgenza di miopatie scheletriche, che portano a un progressivo indebolimento degli arti, associate a diverse cardiomiopatie, tra le quali figura anche la CA. È possibile che alcune mutazioni della desmina siano responsabili della scarsa collocazione della desmoplakina, alla quale non si legano, inficiando il desmosoma e portando alla CA.⁷⁹ Interessante il fatto che una mutazione (p.E401D) rilevata pochi anni fa è stata descritta in pazienti con CA a fenotipo sinistro e presentazione clinica severa: come precedentemente osservato, le mutazioni di proteine che bloccano i meccanismi di legame tra desmoplakina e desmina hanno un coinvolgimento del ventricolo sinistro.⁸⁰

Altri geni sono stati descritti come potenzialmente coinvolti nell'insorgenza della malattia, ma con evidenze più limitate.⁷²

SCN5: codifica per il canale ionico Nav1.5, già noto per la sindrome di Brugada e la sindrome del QT lungo. I polimorfismi rilevati nei pazienti affetti da CA mostrano delle alterazioni elettrofisiologiche nei modelli in coltura cellulare, come la riduzione del picco di corrente del sodio.^{72,81} Il canale ionico Nav1.5 è influenzato anche dalle altre proteine desmosomiali, confermando il suo possibile coinvolgimento anche nella CA.^{65,66}

CDH2: Le caderine sono proteine implicate nella giunzione tra le cellule, in particolare nelle fasce aderenti. Queste ultime, assieme ai desmosomi, costituiscono l'*area composita*, struttura volta a tenere le cellule unite nelle contrazioni. Si intuisce dunque il motivo per il quale una mutazione di questa molecola provochi la CA, in quanto svolge un compito simile ai desmosomi. Nei modelli animali è stato provato che l'integrità dei desmosomi è legata anche alla caderina 2 (N-caderina).^{82,83}

CTNNA3: come la caderina 2, anche l' α T-catenina prende parte alla formazione dell'*area composita*. La forma mutata di questa proteina ha una minore capacità di legame con le componenti desmosomiali (in particolare con la plakofilina), a cui consegue un'alterata funzione di adesione inter-cellulare.⁸⁴

LMNA: proteina localizzata nella superficie interna del nucleo, la lamina è colpevole dell'insorgenza di altre sindromi, definite laminopatie (ad esempio la distrofia di Emery-Dreifuss), tra le quali è compresa la cardiomiopatia dilatativa. È stata considerata anche possibile causa di CA, spesso a fenotipo sinistro e associata a fibrillazione atriale.^{74,85}

TGF β 3: il primo locus di mutazione (14q23-q24) fu mappato nel 1994 a Padova e, anni più tardi, si identificò questo gene ivi situato, che codifica per un fattore di trascrizione che stimola la produzione di citochine profibrotiche e regola l'adesione cellulare. La mutazione genetica, in questo caso, non modifica negativamente il fattore di trascrizione, ma si trova su una porzione non codificante che regola positivamente l'espressione.⁸⁶

TTN: la titina è una proteina dei sarcomeri, nota per il coinvolgimento nelle cardiomiopatie dilatativa e ipertrofica. Costituente fondamentale dei sarcomeri, va a formare una connessione elastica tra i filamenti spessi di miosina e il disco Z. Sembra associata a forme di CA a fenotipo biventricolare; il motivo del suo coinvolgimento

nella malattia potrebbe essere dovuto al ruolo svolto nella *transitional junction*, struttura atta a collegare i sarcomeri ai dischi intercalari.⁸⁷

RYR2: il recettore della rianodina è stato il primo gene non desmosomiale considerato causa di CA. Ha un ruolo chiave nell'accoppiamento eccitazione-contrazione, controllando il rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico. È conosciuto principalmente per essere la causa di una cardiomiopatia non strutturale nota come *tachicardia polimorfa ventricolare catecolaminergica*, caratterizzata da aritmie maligne scatenate da sforzo (punto comune con la CA).⁸⁸ Alcuni ricercatori hanno associato delle mutazioni di questo recettore alla CA, ma secondo altri autori le evidenze non sono così robuste da accettarlo nella compagine dei geni responsabili di questa cardiomiopatia, complici anche i scarsi esiti derivanti dai modelli animali.⁷²

Ad oggi non sono noti tutti i geni della malattia, e di quelli noti non si conoscono tutti i polimorfismi colpevoli. È dunque complicato differenziare le mutazioni maligne da quelle innocue nel momento in cui si riceve un test genetico positivo, soprattutto sapendo che il 16% della popolazione sana è portatrice di una mutazione missenso nei principali geni suscettibili.⁸⁹

Inoltre la malattia non si manifesta sempre sulla scorta di una sola mutazione, ma spesso intervengono altri fattori genetici (e talvolta ambientali), che rendono l'eziopatogenesi *complessa*. Infatti grande rilevanza sta assumendo la scoperta di individui portatori di mutazioni in *eterozigosi composta* (i due alleli del gene presentano due alterazioni differenti), oppure di mutazioni *digeniche /multigeniche* (più geni mutati). Sebbene si sia osservato che il gene mutato della plakofilina è il più comune nei casi di malattia, questo viene associato, fino al 42% dei casi, ad altre mutazioni. Parrebbe dunque esserci un meccanismo a *second hit* sottostante, che fa insorgere la malattia quando un secondo gene, o l'allele sano dello stesso, viene colpito da un'altra mutazione. Il secondo fattore scatenante potrebbe essere altresì ambientale, come l'esercizio fisico intenso.⁹⁰ La consapevolezza dell'esistenza di mutazioni multigeniche o eterozigosi composte non ha solo una mera valenza scientifica, ma può essere importante anche per predire la prognosi della malattia. I pazienti con questa condizione (a seconda della casistica, la prevalenza stimata varia dal 7 al 25% dei malati con mutazione nota), infatti, soffrono spesso di una forma più severa e sono esposti maggiormente al rischio di morte improvvisa aritmica.^{91,92}

1.7 PRESENTAZIONE CLINICA E ARITMIE NELLA STORIA NATURALE DELLA CA

I sintomi più comuni descritti per la CA si presentano tra la seconda e la quarta decade e consistono prevalentemente in palpitazioni, sincopi o aritmie ventricolari da sforzo con pattern a blocco di branca sinistro, che possono variare dal battito prematuro alla tachicardia ventricolare sostenuta. Infine, anche la morte cardiaca improvvisa può essere il primo segno con cui la CA si può manifestare. I reperti elettrocardiografici spesso mostrano anomalie di depolarizzazione che, nella forma destra, si caratterizzano per onde T invertite nelle derivazioni precordiali anteriori (V₁-V₄). Anche le forme biventricolari sinistre possono manifestarsi con questi sintomi, ma l'aritmia ventricolare avrà un pattern a blocco di branca destro, mentre l'ECG mostrerà anomalie di ripolarizzazione alle derivazioni inferolaterali. Più raramente la malattia si manifesta con dolore toracico oppure con i sintomi di scompenso cardiaco.^{3,33,51,89}

La storia naturale della malattia, per quanto riguarda la forma classica, si divide principalmente in 4 fasi e segue il progressivo peggioramento della malattia:

- Fase silente o occulta (*concealed*), generalmente asintomatica. Le alterazioni strutturali cardiache sono impercettibili.
- Fase manifesta (*overt*) caratterizzata da sintomi aritmici e anomalie morfofunzionali evidenti.
- Fase di insufficienza ventricolare destra dovuta alla progressiva perdita di miocardio sano del ventricolo destro che porta ad avere una scarsa efficacia sistolica.
- Fase di insufficienza biventricolare dovuta all'avanzamento della malattia anche nel ventricolo sinistro.^{3,39}

Più nel dettaglio, la storia naturale della malattia, soprattutto per quanto riguarda le fasi iniziali, potrebbe essere ulteriormente suddivisa in:

- una fase preistologica, compresa tra la nascita e l'iniziale sviluppo del processo di malattia;
- una fase preclinica, nella quale possono solo essere osservati cambiamenti istologici della malattia;

- una fase presintomatica, nella quale le anomalie strutturali sono già presenti, ma le aritmie sono scarse e si presentano con battiti prematuri e alterazioni elettrocardiografiche;
- una fase sintomatica, corrispondente alla fase *overt*, con aritmie ventricolari patenti, come la tachicardia ventricolare, la fibrillazione ventricolare o la morte improvvisa.⁹³

Sebbene le aritmie comincino a presentarsi principalmente dalla fase *overt*, il malato è comunque soggetto ad una certa instabilità elettrica sin dalla fase silente. Infatti, in questa fase i fenomeni di rimodellamento delle gap junction e l'interferenza dei canali ionici sono già attivi^{64,65,66}: per questo motivo si ritiene che le aritmie sottostiano a dei meccanismi cellulari e vengano scatenate dai *bursts* infiammatori (definiti anche *hot phases*) che si vengono a sviluppare in seguito alla necrosi dei cardiomiociti. L'aritmia caratterizzante della fase preclinica sarà dunque la fibrillazione ventricolare, che potrebbe spiegare i casi in cui la morte cardiaca improvvisa è l'unico segno di malattia. Diverso, invece, il funzionamento delle aritmie in fase *overt*, quando la sostituzione fibroadiposa è avanzata e permette la creazione di circuiti di macrorientro: l'aritmia più frequente, in questo caso, è la tachicardia ventricolare.^{3,39,94}

Per questo motivo non va sottovalutato, nei malati, il ruolo dell'esercizio fisico. Quest'ultimo, di per sé, è un fattore che accelera la malattia e ne rende più precoci i segni, perché aumenta lo stress meccanico alle pareti cardiache nei portatori di mutazioni desmosomiali.⁵⁸ Altresì, sostenendo attività fisica intensa viene indotto un elevato stimolo adrenergico che può scatenare aritmie maligne, e l'incidenza di morte improvvisa per un atleta con CA è 5 volte superiore rispetto ad un non atleta con la stessa condizione.⁹⁵

1.8 DIAGNOSI

I criteri diagnostici della CA sono stati elaborati, per la prima volta, da una Task Force internazionale disposta dal WHO nel 1994 (TFC – Task force criteria).²⁰ I criteri si proponevano di garantire una elevata specificità diagnostica nei probandi con evidenti manifestazioni cliniche per assicurare un'appropriata diagnosi differenziale, soprattutto con la cardiomiopatia dilatativa e la tachicardia ventricolare idiopatica ad origine dal tratto di efflusso del ventricolo destro. Questo però andava a scapito della sensibilità diagnostica, negando l'identificazione di malati con fenotipi minori, spesso riscontrabili nei familiari dei malati di CA. Inoltre non fornivano dei valori quantitativi per valutare anomalie morfologiche e funzionali del ventricolo destro e non prendevano in esame la biologia molecolare come strumento diagnostico, nonostante nel frattempo si fossero accumulate notevoli evidenze sul fronte delle mutazioni genetiche.

Per questo motivo furono introdotti degli aggiornamenti nel 2010, allo scopo di sopperire a queste mancanze. I criteri del 2010, così come quelli del 1994, si basavano su sei categorie di parametri clinico-strumentali, ognuno comprendente criteri maggiori e minori, che rispecchiano le forme e le manifestazioni con le quali la malattia si presenta. Non esistendo un test *gold standard* che avesse sufficiente sensibilità e specificità da poter accertare da sé la diagnosi, l'attendibilità della presenza della malattia nel paziente si affidava alla combinazione di più parametri positivi presenti assieme: almeno 2 criteri maggiori oppure 1 maggiore e 3 minori o, ancora, 4 criteri minori soddisfatti contemporaneamente. Se non erano presenti queste circostanze, si parlava di malattia *borderline*, oppure di possibile CA.^{28,39,89}

I TFC del 2010 però non hanno soddisfatto completamente le necessità diagnostiche richieste da una malattia che possiede più fenotipi oltre alla forma classica. La forma dominante sinistra, secondo un panel internazionale dei maggiori esperti, aveva ricevuto poca attenzione nell'aggiornamento dei criteri, rimanendo una variante sottodiagnosticata. I criteri del 2010, ad esempio, non integravano le innovazioni nel campo dell'imaging e l'esperienza maturata nella risonanza magnetica cardiaca (CMR), ritenuta allora troppo poco accurata nel determinare la caratterizzazione

tissutale del muscolo cardiaco con mezzo di contrasto al gadolinio. Includendola nei criteri diagnostici avrebbe permesso di migliorare l'interpretazione delle anomalie cinetiche del ventricolo destro, dimostrandone le lesioni sottostanti, così come avrebbe permesso una migliore sensibilità nel valutare le forme biventricolari o sinistre, mettendo in luce le lesioni subepicardiche nel ventricolo sinistro, spesso unico segno di malattia.

Le discussioni sulla bontà dei TFC riguardavano anche il miglioramento, secondo le evidenze soggiunte negli anni, dei criteri già operanti. Un merito della revisione del 2010 è stato quello di inserire i test molecolari; tuttavia ci si era accorti che l'affidamento alla genetica non poteva essere scevro da possibili errori di diagnosi. Le criticità maggiori riguardavano, in questo caso, il possibile *rumore di fondo* delle mutazioni in un gene chiave che potrebbe avere carattere benigno, oppure l'identificazione di mutazioni che non hanno dato piena dimostrazione di essere causa di malattia. La maggiore consapevolezza acquisita negli anni ha portato a rivalutare anche alcuni aspetti dello studio elettrocardiografico e delle aritmie. L'onda *epsilon* (segnale di bassa ampiezza tra il QRS e l'inizio dell'onda T dovuto al ritardo di conduzione nel ventricolo destro), secondo gli esperti, era un segno da valutare con cautela, soprattutto in assenza di altri criteri soddisfatti e, pertanto, non più assegnabile al rango di criterio maggiore. Venne messa in risalto anche l'importanza di conoscere il sito di origine dei battiti ectopici ventricolari misurati con il monitoraggio Holter, che secondo i criteri del 2010 erano diagnostici con un *cut-off* >500 PVCs/24h. Per questo motivo si suggeriva l'utilizzo di ECG dinamici nelle 24h a 12 derivazioni, che permettono di conoscere anche la morfologia del QRS. I battiti ventricolari prematuri a morfologia di blocco di branca sinistro con QRS ad asse superiore (origine dalla parete inferiore del ventricolo destro) sono infatti più accurati nel diagnosticare la CA rispetto a quelli con origine dal tratto di efflusso. Ancora, si sottolineava la scarsa accuratezza diagnostica dei potenziali tardivi misurati al SAECG (signal-averaged ECG), analisi accolta nei TFC del 2010 tra i criteri minori, ma nel tempo abbandonata dai maggiori centri cardiologici.

Queste critiche sono state raccolte in un report pubblicato nel 2019, con la proposta di integrare e produrre nuovi criteri diagnostici per il fenotipo sinistro, migliorando contemporaneamente quelli esistenti con le conoscenze accumulate dalla ricerca.⁹⁶

L'anno successivo viene pubblicato un *consensus document* contenente i nuovi criteri di diagnosi (2020 International criteria) (Tabella 1.3), elaborato da un gruppo internazionale di esperti in gran parte composto dal gruppo di ricerca dell'Università di Padova e, per questo motivo, definiti anche *Padua criteria*. La forma generale è stata mutuata dai precedenti criteri, mantenendo la suddivisione in 6 parametri di valutazione, così come la suddivisione in criteri di diagnosi maggiori e minori all'interno di ogni parametro:

1. Anomalie morfofunzionali ventricolari;
2. Anomalie strutturali del miocardio;
3. Anomalie di ripolarizzazione;
4. Anomalie di conduzione e depolarizzazione;
5. Aritmie ventricolari;
6. Genetica e storia familiare.

La più importante novità degli International criteria è stata l'introduzione di linee guida ben definite per la diagnosi delle forme *left dominant*. I criteri sono così stati suddivisi in due parti, una riguardante le forme destre, che riprende i vecchi criteri ma contiene degli aggiornamenti, una completamente nuova riguardante le forme sinistre.

La diagnosi viene posta con certezza se almeno 2 criteri maggiori, 1 maggiore e 2 minori o 4 criteri minori (da categorie differenti) vengono soddisfatti.

In caso contrario si definiscono *borderline* (1 maggiore e 1 minore, oppure 3 minori) o possibili (solo 1 maggiore oppure solo 2 minori).

La forma classica viene definita se non è presente coinvolgimento sinistro. La forma biventricolare, invece, prevede il riscontro di almeno un criterio morfofunzionale o strutturale per ventricolo. I fenotipi sinistri sono confermati dalla presenza di almeno un'anomalia strutturale riguardante il ventricolo sinistro in assenza di coinvolgimento destro, accompagnata necessariamente da una mutazione correlata alla CA.^{29,30}

1.8.1 Anomalie morfofunzionali ventricolari

Per il ventricolo destro, i criteri del 2010 sono stati semplificati in un unico criterio maggiore, poiché suddividerli in maggiori e minori avrebbe avuto prettamente significato prognostico. L'unico criterio maggiore viene soddisfatto se il ventricolo destro ha un'acinesia, una discinesia o un aneurisma accompagnati da una disfunzione o una dilatazione del ventricolo destro di qualsiasi gravità.

Allo scopo di aumentare la sensibilità diagnostica si è aggiunto un criterio minore che prevede un'anomalia regionale della parete libera del ventricolo destro (acinesia, discinesia o aneurisma) in assenza di disfunzione o dilatazione.

Per il ventricolo sinistro si sono aggiunti due criteri minori (perché poco specifici della CA) che permettono di definire la forma biventricolare o *left dominant*. Il primo è la presenza di disfunzione sistolica con o senza dilatazione, mentre il secondo è l'ipocinesia o l'acinesia regionale del setto o della parete libera.

Le misurazioni si possono eseguire con tecnologie ultrasonografiche, con la risonanza magnetica cardiaca (CMR) o con l'angiografia. Il documento consiglia l'uso delle moderne tecnologie di CMR, con la tecnica *cine* con *steady-state free precession* che fornisce maggior contrasto tra endocardio e sangue e di valutare le anomalie confrontando i volumi cavitari, normalizzati per sesso, età e superficie corporea, con quelli di riferimento proposti dalle società di imaging cardiovascolare, soprattutto per quanto riguarda i volumi dei cuori degli atleti, ormai resi disponibili dagli stessi enti.^{29,30}

Tra i tre esami, quello ecografico risulta essere pratico e sicuro per il paziente, data l'assenza di radiazioni ionizzanti, e si annovera tra le indagini di primo livello da attuare nel percorso diagnostico in caso di sospetto di CA. Tuttavia il ventricolo destro ha una geometria complessa che risulta meglio visualizzabile con la CMR rispetto all'ecocardiografia o alla ventricolografia.⁹⁷

1.8.2 Anomalie strutturali del miocardio

La caratterizzazione tissutale del miocardio, utile a rilevare la presenza dell'infiltrazione fibroadiposa, nei criteri del 2010 era affidata solamente alla biopsia

endomiocardica e la quantità di fibrosi poneva il discrimine per soddisfare il criterio maggiore o minore. I 2020 International criteria semplificano ponendo come unico criterio maggiore da soddisfare la presenza di tessuto fibroso in almeno un campione prelevato.

Tuttavia la biopsia endomiocardica rimane un esame invasivo e non privo di effetti collaterali, soprattutto quando si va a campionare aree di parete sottile a rischio di perforazione. Inoltre, la stessa non permette di saggiare il ventricolo sinistro, escludendo la possibilità di verificare la presenza di fenotipi alternativi al classico dominante destro ed è gravata, infine, da possibili falsi negativi dovuti al campionamento in aree sane del ventricolo. Un possibile rimedio potrebbe arrivare dall'uso del mappaggio elettroanatomico, che, tramite un catetere che esplora la cavità ventricolare, rileva aree di tessuto a basso voltaggio, permettendo di identificare i focolai di lesione da campionare.⁹⁸ Anche il mappaggio elettroanatomico è un esame invasivo e costoso, con il rischio di interpretazioni inaccurate da parte dell'operatore.⁹⁶ Pertanto, non sono esami routinari e la biopsia endomiocardica viene consigliata ai probandi con forme sporadiche e genotipizzazione negativa per escludere le fenocopie.

L'ufficializzazione della *contrast enhanced* CMR (CE CMR) nei criteri diagnostici è stata una svolta in tal senso, in quanto è un esame non invasivo e che permette di operare la caratterizzazione tissutale anche nel ventricolo sinistro, avendo una panoramica completa dell'intero cuore. La tecnica dell'acquisizione di sequenze dopo 20 minuti dall'iniezione di mezzo di contrasto al gadolinio (LGE – *Late gadolinium enhancement*) permette di evidenziare aree che alla biopsia corrispondono a fibrosi e infiltrazione adiposa e ciò è dovuto all'accumulo del gadolinio nel connettivo di quelle aree, operando, di fatto, una caratterizzazione tissutale in vivo.⁹⁹ Un importante miglioramento apportato da questa tecnologia è il rilevamento di cicatrici fibrose non ischemiche nel ventricolo sinistro, non visibili all'ecocardiografia e spesso causa di morte improvvisa o eventi aritmici negli atleti. Tra le possibili che tra le cause di queste cicatrici sia presente anche la CA in fase precoce, rendendo quindi la CE CMR un esame fondamentale per la diagnosi ai primi stadi.^{100,101} La CE CMR assume ancora più importanza se si considera che le forme sinistre raramente presentano alterazioni

cinetiche o disfunzioni sistoliche, prerogativa dei criteri morfofunzionali, in presenza di focolai di malattia.^{29,30}

1.8.3 Anomalie di ripolarizzazione

L'esame elettrocardiografico di superficie costituisce il primo livello nell'indagine diagnostica. Fino al 50% dei pazienti con CA può presentare delle alterazioni a questa analisi, e la percentuale sale al 90% se si considera il follow-up.¹⁰²

Il parametro clinico della ripolarizzazione era l'unico che comprendeva, già nei criteri del 2010, le anomalie che riguardano sia il ventricolo destro che il sinistro. Per questo motivo è rimasto sostanzialmente invariato.

In pazienti post puberali e in assenza di blocco di branca completo omolaterale alle derivazioni considerate, la presenza di onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre identifica la forma classica di CA. Lo stesso segno nelle derivazioni precordiali laterali identifica le forme sinistre.

Anche la suddivisione dei criteri è rimasta la stessa: la contemporanea presenza di onde T invertite da V1 a V3 rimane l'unico criterio maggiore, mentre lo stesso segno elettrocardiografico, se si manifesta in altre derivazioni, non assume la stessa specificità.^{29,30}

Questa anomalia non è esclusiva della CA, poiché è un reperto elettrocardiografico comune ad alcune condizioni fisiologiche: l'inversione dell'onda T avviene comunemente nei neonati e permane fino allo sviluppo della pubertà¹⁰³, motivo per il quale i criteri per le anomalie di ripolarizzazione non includono i preadolescenti. Negli atleti, che si sottopongono ad allenamenti di endurance, non è raro riscontrare un pattern di ripolarizzazione precoce con il reperto di onde T invertite nelle precordiali destre (specie se di etnia afroamericana): il sopraslivellamento del punto J, che si osserva in questi casi, è però in grado di indicare la benignità del reperto e differenziarlo da una cardiomiopatia.¹⁰⁴

1.8.4 Anomalie di conduzione e depolarizzazione

Coi nuovi criteri viene reso ufficiale l'abbandono dell'analisi dei potenziali tardivi al SAECG, segnali ritenuti poco specifici. Nel compilare i nuovi criteri di diagnosi gli esperti hanno appurato che esiste una significativa variabilità operatore-dipendente circa l'interpretazione elettrocardiografica dell'onda *epsilon*, dovuta anche all'assenza di una chiara definizione quantitativa. Spesso la prevalenza alla diagnosi di questo marker elettrocardiografico tra i pazienti malati è molto bassa, il che evidenzia la scarsa sensibilità diagnostica di cui è dotato. La presenza dell'onda *epsilon* va considerata come una manifestazione di malattia in stadio avanzato più che un criterio diagnostico¹⁰⁵, pertanto è stata declassata a criterio minore.

Per il ventricolo destro, inoltre, viene confermato il criterio minore che prevede una TAD prolungata >55ms (*Terminal Activation Duration*, valore temporale misurato dal nadir dell'onda S al termine della depolarizzazione) (Figura 1.4).

Le forme sinistre vengono rilevate, anche in questo caso, da un criterio minore. Quest'ultimo è stato aggiunto con l'aggiornamento del 2020 e viene soddisfatto dalla presenza di onde QRS di basso voltaggio (<0.5mV) nelle derivazioni periferiche (29, 30) (Figura 1.4). Questo fenomeno è probabilmente dovuto alla perdita di massa cardiaca misto alla sostituzione fibroadiposa, condizione che diminuisce la formazione di potenziali elettrici misurabili e la loro conduzione attraverso i tessuti. Tuttavia non è ancora chiaro perché si mostri principalmente alle derivazioni periferiche.¹⁰⁶

1.8.5 Aritmie ventricolari

L'uso dell'ECG dinamico secondo Holter è un ausilio importante nel percorso diagnostico della CA, atto a rilevare battiti ectopici e *runs* di tachicardia ventricolare non rilevabili all'ECG di base.

Secondo i criteri del 2010, la presenza di numerose extrasistoli rilevate col test di Holter nell'arco della giornata costituiva un criterio minore. Nei *Padua criteria* il numero di extrasistoli non è l'unico fattore determinante. Infatti si è compreso come la morfologia è importante per dare un'origine al battito ectopico, che se derivante

dalla parete libera inferiore, assume maggiore specificità. Non a caso, l'origine delle aritmie ventricolari era già un fattore considerevole per i TFC del 2010, in quanto dividevano l'importanza dei criteri riguardanti le tachicardie ventricolari in maggiore e minore sulla base dell'origine dell'onda. La ragione alla base di questa scelta è dovuta all'evidenza che le aritmie scatenate dal tratto di afflusso del ventricolo destro (RVOT – right ventricular outflow tract) entrano in diagnosi differenziale con condizioni benigne come la *tachicardia idiopatica del tratto di efflusso del ventricolo destro*.¹⁰⁷

Per questo motivo, se il paziente all'ECG nelle 24h presenta >500PVCs (Premature ventricular contractions) oppure tachicardie ventricolari a blocco di branca sinistro con asse inferiore (origine dal tratto di efflusso), allora sarà soddisfatto il criterio minore. Contrariamente, se l'asse del QRS dell'aritmia non è inferiore, sarà soddisfatto il criterio maggiore (Figura 1.4).

Le forme sinistre godono di un criterio minore per questo parametro, che prevede le stesse condizioni descritte per la forma classica, ma in questo caso è necessario che il blocco di branca sia destro.^{29,30}

1.8.6 Genetica e storia familiare

Considerata la natura eredo-familiare della CA, è indispensabile porre attenzione anche all'anamnesi familiare del paziente, così come la scoperta dei molteplici meccanismi molecolari di malattia impongono di valutare anche gli aspetti genetici correlati.

In questo ambito gli esperti non hanno attuato variazioni ufficiali rispetto alle precedenti linee guida. Costituiscono i criteri maggiori la presenza in anamnesi familiare di un parente di primo grado a cui viene diagnosticata la CA secondo i criteri di diagnosi, oppure un'indagine genetica positiva nel probando per una mutazione correlata alla CA.

Il riscontro di CA in pazienti di secondo grado, oppure in parenti di primo grado senza però il vaglio dei criteri diagnostici, così come un'anamnesi familiare positiva per morte improvvisa, costituiscono i criteri minori.

La mutazione genetica risulta talvolta fondamentale per poter porre diagnosi, come nel caso delle forme *left dominant*, soprattutto se i segni di coinvolgimento destro sono minimi: in tal caso, la presenza di un gene correlato alla CA è l'unico indizio che può collegare tale condizione alla diagnosi in modo specifico.

Inoltre, il documento dei *Padua criteria* suggerisce di svolgere il test genetico nel malato che presenti una diagnosi certa, per poi applicare, in caso di esito positivo del test, la stessa indagine ai familiari, in modo da intercettare forme ancora silenti in eventuali portatori della stessa mutazione tra i germani o gli ascendenti.

Viene ribadito che la conoscenza dei meccanismi genetici in relazione alla malattia non è compresa appieno: pertanto un test positivo in un caso *borderline* va valutato attentamente con il consulto di un esperto genetista.^{29,30} Lo strumento della diagnosi genetica, va ricordato, deve essere maneggiato con molta cura: il probando che riceve un test positivo dovrà convivere col carico psicologico di essere portatore di una possibile malattia spesso trasmissibile alla prole, oltre al carico di investimenti sanitari che dovrà sopportare, sia in termini monetari che emotivi.

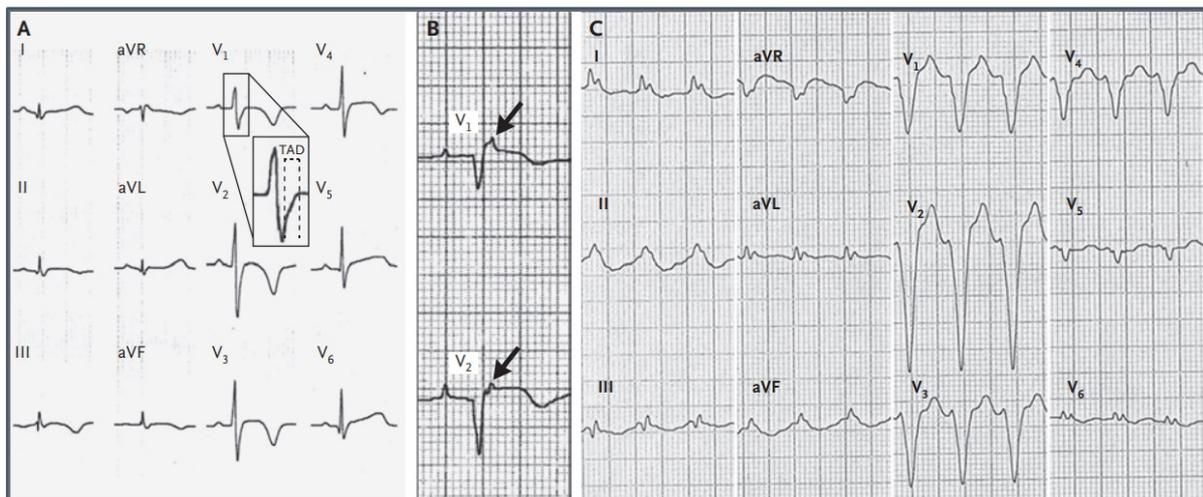


Figura 1.4: (A) QRS a basso voltaggio nelle derivazioni periferiche, con un ritardo terminale di attivazione (TAD 81ms). (B) esempi di onde epsilon. (C) ECG a 12 derivazioni si una tachicardia ventricolare con un pattern a blocco di branca sinistra, 160 bpm. (89)

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:</i> Minor</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:</i> Major</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):</i> Major</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:</i> Major</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 	

ACM = arrhythmogenic cardiomyopathy; BSA = body surface area; EDV = end diastolic volume; EF = ejection fraction; ITF = International Task Force; LBBB = left bundle-branch block; LGE = late gadolinium enhancement; LV = left ventricle; RBBB = right bundle-branch block; RV = right ventricle; RVOT = right ventricular outflow tract.

Tabella 1.3: 2020 International criteria (29)

1.9 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Per definire la CA in modo inequivocabile si deve escludere la presenza di condizioni che possono presentare anomalie simili, definibili anche come fenocopie. Tra queste ci sono malattie aritmiche primarie del cuore e le malattie strutturali dei ventricoli.

Tra le malattie aritmiche primarie si contemplano la tachicardia ventricolare del tratto di efflusso (RVOT-VT) e la sindrome di Brugada. Tra le anomalie strutturali, che possono imitare la CA, si trova il cuore d'atleta, le malformazioni congenite, l'ipertensione polmonare, l'infarto miocardico destro, la cardiomiopatia dilatativa, la sarcoidosi, le miocarditi, la malattia di Chagas e i disordini neuromuscolari con coinvolgimento cardiaco.^{3,44,94,96,98}

La cardiomiopatia dilatativa, tra le elencate, è quella che può assomigliare di più alla forma dominante sinistra della CA. Tuttavia, prima di eseguire esami più approfonditi che fughino i dubbi in un contesto ambiguo, un primo indizio può derivare dalla discrepanza tra danno strutturale e aritmie: nelle prime fasi, infatti, le aritmie nella CA sinistra superano di gran lunga il danno, contrariamente alla dilatativa, ove invece vanno di pari passo.⁴⁴

Il blocco atrioventricolare, reperto inusuale per la CA ma frequente nella sarcoidosi cardiaca, è un segno che riesce a differenziare facilmente queste due patologie. Ciò è dovuto al frequente coinvolgimento del setto interventricolare nella sarcoidosi. Ci si può anche affidare alla biopsia endomiocardica, con l'evidenza di granulomi non caseosi che ne confermerebbero definitivamente la diagnosi. La sarcoidosi, inoltre, è una patologia multiorgano: il coinvolgimento extracardiaco può facilitare la diagnosi in caso di dubbio. L'assenza di malati tra i familiari è un indizio che spinge a considerare più probabile la sarcoidosi rispetto alla CA, malattia a trasmissione ereditaria.^{44,108}

Le miocarditi rivestono un ruolo ambiguo in questo contesto. Non è chiaro se accompagnino la patogenesi della malattia oppure se sono una realtà distinta. La diagnostica per immagini non riesce a differenziare le due entità. Un'accurata storia clinica, il coinvolgimento del ventricolo destro e uno screening familiare possono

fornire indizi utili. In questo caso si suggerisce di valutare la genetica: un gene malato può aiutare la diagnosi per la CA in un contesto simil-miocarditico.^{44,96}

La tachicardia idiopatica del RVOT (RVOT-VT) imita il pattern delle aritmie spesso presenti nella CA classica, cioè la tachicardia ventricolare con morfologia di blocco di branca sinistro con QRS positivo alle derivazioni inferiori. Le aritmie sono indistinguibili nelle due condizioni. La RVOT-VT è una condizione benigna e non ereditaria, probabilmente dovuta alla presenza di una mutazione somatica puntiforme di una proteina G inibitoria (Gai2) che scatena queste tachicardie originanti dal tratto di efflusso.⁹⁸

Si può evincere la natura idiopatica della tachicardia da alcuni segni che la rendono differente dalla CA: l'assenza di anomalie della depolarizzazione e della ripolarizzazione, nessuna anomalia strutturale del ventricolo destro e sempre una sola morfologia della tachicardia ventricolare. Queste ultime manifestazioni sono invece comuni nella CA, ma nelle fasi iniziali tendono a mancare. In tal caso si può procedere con uno studio elettrofisiologico: la tachicardia nella RVOT-VT non è inducibile alla stimolazione ventricolare programmata.^{3,31,39,94,96,98}

Il rimodellamento strutturale del cuore d'atleta, specie se accompagnato da anomalie elettrocardiografiche, impone un'attenzione ancora maggiore nello stanare una CA latente, essendo l'atleta un individuo esposto ad aritmie da sforzo.⁹⁵ Posto che i segni elettrocardiografici nelle prime fasi di malattia possono essere assenti, il ruolo dell'ECG può essere comunque d'aiuto nella valutazione dell'ampiezza delle onde di depolarizzazione: i QRS ad alto voltaggio in tutte le derivazioni sono un segno di benignità. Questo segno è ancora più valorizzato se mancano i potenziali tardivi al SAECG. L'imaging ecografico rimane però il fattore più discriminante: le discinesie regionali del ventricolo destro vanno sempre attribuite alla CA.¹⁰⁹ I casi più dubbi dovrebbero essere comunque esaminati con tecniche di livello più avanzato, come la caratterizzazione tissutale alla CE CMR o la biopsia endomiocardica.⁹⁸

1.10 TERAPIA

Non esiste una terapia in grado di rendere reversibile l'inesorabile progressiva condizione patologica. L'unico intervento possibile è la sostituzione del cuore malato, operazione che passa per lo stretto collo di bottiglia della disponibilità e della compatibilità dell'organo, che può essere gravato da effetti collaterali più o meno gravi. Lo scopo di una terapia, dunque, prevede di allontanare tale evenienza, rallentando la progressione della malattia.

La terapia ha l'obiettivo, inoltre, di diminuire la mortalità, sia legata agli eventi aritmici che allo scompenso cardiaco. Nondimeno si deve cercare di migliorare la qualità di vita, limitando i sintomi aritmici e gli interventi dell'eventuale defibrillatore e i sintomi legati allo scompenso cardiaco.³⁹

Data la relativa bassa frequenza della malattia, gli interventi terapeutici attuati sui pazienti non si sono sviluppati a seguito di trial clinici sperimentali, quanto piuttosto su studi osservazionali e sull'osservazione e l'esperienza maturata negli anni da parte degli esperti. Questi ultimi hanno raggiunto, nel 2015 un *consensus* nelle raccomandazioni da seguire nei trattamenti dei pazienti con CA. Queste linee guida sono attualmente quelle seguite dalla comunità scientifica.¹¹⁰

1.10.1 Cambiamenti nello stile di vita

Il primo passo della terapia prevede l'astensione dall'attività fisica allo scopo di diminuire la mortalità e la progressione alle fasi più gravi.

Si è consapevoli che lo sforzo fisico vigoroso è un fattore scatenante di aritmie potenzialmente fatali. Il rischio di morte improvvisa nell'atleta con CA è 5 volte superiore rispetto a un paziente malato che non svolge attività fisica intensa.⁹⁵

L'attività fisica è correlata anche alla progressione della malattia. L'adesione tra le cellule, fortemente compromessa nella CA, non riesce a sostenere il carico meccanico della contrazione cardiaca intensa. Per questo motivo l'aumento delle contrazioni e della loro forza induce ulteriore degenerazione e morte dei cardiomiociti, con conseguente disfunzione sistolica negli stadi finali. Lo stesso meccanismo accelera le

manifestazioni di malattia anche nei portatori di un gene mutante, che dovranno dunque astenersi dagli sforzi vigorosi.^{57,58}

L'astensione dall'attività agonistica è mandatoria per i malati con una diagnosi definita (classe di raccomandazione I), mentre è possibile la partecipazione ad attività ricreative di bassa intensità (IIa). Si consiglia l'astensione anche ai familiari, portatori (IIa) o non portatori (IIb) di polimorfismi di malattia.¹¹⁰

1.10.2 Farmaci antiaritmici

L'uso degli antiaritmici ha principalmente lo scopo di migliorare la qualità di vita. Se, infatti, è vero che i farmaci antiaritmici diminuiscono gli episodi di aritmia e la relativa sintomatologia, non c'è evidenza che diminuiscano la mortalità da eventi aritmici. Un numero consistente di interventi appropriati da parte dei defibrillatori impiantabili avviene in pazienti con alto rischio aritmico nonostante la terapia farmacologica concomitante, a dimostrazione che questa non dà una adeguata protezione contro la morte improvvisa aritmica¹¹¹

Per efficacia e per il basso rischio proaritmico è preferibile scegliere l'amiodarone, da solo o in associazione ai betabloccanti. Il suo uso è fortemente consigliato nei portatori di defibrillatore impiantabile con frequenti interventi appropriati (I). Va considerato nei pazienti con frequenti extrasistoli ventricolari con o senza tachicardie ventricolari non sostenute (IIa), mentre va ponderato il trattamento in aggiunta all'ablazione transcatetere nei pazienti con tachicardie ventricolari ricorrenti ma emodinamicamente stabili (IIb). È sconsigliato l'uso di antiaritmici nei pazienti asintomatici portatori di gene malato (III).¹¹⁰

1.10.3 Betabloccanti

Lo stimolo adrenergico è un potenziale *trigger* che scatena aritmie maligne, soprattutto negli atleti con CA, durante lo sforzo o nelle fasi appena successive.⁹⁵ Indagini scintigrafiche hanno messo in luce la progressiva desensibilizzazione dei recettori beta-adrenergici che colpisce le cellule cardiache nei malati di CA, correlandole anche a un maggior numero di aritmie ventricolari. La causa è da

ricercare in un possibile aumento del tono simpatico.^{112,113} In un contesto simile trova indicazione l'assunzione di betabloccanti non vasodilatatori per prevenire aritmie ventricolari. Altresì, vengono ampiamente usati nel trattamento dello scompenso cardiaco, mentre sono assenti evidenze che il minore stress della parete cardiaca data dall'effetto inotropo negativo di questi farmaci possa rallentare la progressione di malattia.

La raccomandazione più forte viene data da situazioni di tachicardia ventricolare ricorrente o da frequenti interventi appropriati del defibrillatore impiantabile, ma anche in condizioni di interventi inappropriati del device dovuti a tachiaritmie di origine sopraventricolare (I), al fine di ridurre le scariche.

La terapia con betabloccanti è comunque consigliata a tutti i pazienti con CA (IIa), mentre non trova raccomandazione l'uso in portatori sani di mutazioni genetiche (III).¹¹⁰

1.10.4 Farmaci per lo scompenso cardiaco e terapia anticoagulante

La storia naturale della malattia porta allo sviluppo di disfunzione sistolica e scompenso cardiaco biventricolare. In questo caso è indicato l'uso in prima linea di ACE-inibitori/ARBs e betabloccanti, accompagnati dall'uso di diuretici (I). Meno consigliato, ma valutabile, l'uso di ACE-inibitori/ARBs nel caso la disfunzione sistolica non sia sintomatica (IIb).

La malattia è nota anche per le anomalie morfofunzionali regionali, soprattutto del ventricolo destro. Gli aneurismi possono diventare sede di trombi endocavitari che possono embolizzare. La terapia anticoagulante orale va introdotta nei casi documentati di questi trombi o nel caso di tromboembolismo sistemico (I). Non è indicata alcuna terapia anticoagulante in prevenzione primaria, anche se presenti aneurismi ventricolari (III).¹¹⁰

1.10.5 Farmaci per la riduzione del precarico

Alcune sperimentazioni su animali mutanti per la plakoglobina, trattati con diuretici dell'ansa e nitrati, dimostrarono come fosse possibile ridurre l'incidenza della malattia, rendendo indistinguibili i cuori dei topi mutanti trattati rispetto a quelli *wild-type*. Tuttavia, mancando sperimentazioni sugli umani, la prevenzione della malattia con farmaci per la riduzione del precarico non è raccomandata.¹¹⁰

1.10.6 Ablazione transcaterere

Tale tecnica prevede l'uso di un catetere che raggiunge la parete del ventricolo e tramite la punta va ad interrompere i circuiti di macrorientro dovuti alle zone di sostituzione fibroadiposa, responsabili delle tachicardie ventricolari. L'ablazione avviene con lo sviluppo di calore, generalmente usando radiofrequenze, che cauterizza il tessuto nelle immediate vicinanze della punta della sonda.

Questa opzione terapeutica è usata soprattutto per ridurre la ricorrenza di eventi aritmici. È ancora gravata da alti tassi di recidive nei follow-up, fino al 75% in un anno, secondo alcune casistiche.¹¹⁴ Ciò è in linea con la progressiva degenerazione del muscolo cardiaco che va a colpire nuove e maggiori aree di parete cardiaca, portando a rinnovare o a creare nuovi circuiti di macrorientro suscettibili di tachicardia ventricolare.

Negli anni si sono cercati nuovi approcci per allungare il tempo libero da recidive nei pazienti trattati, operando l'ablazione sulla superficie dell'epicardio. La ragione è dovuta alla maggior presenza di foci fibroadiposi che insorgono negli strati esterni della parete. I risultati di tali tecniche, anche associate a sistemi di mappaggio elettroanatomico avanzato, sebbene abbiano mostrato migliori risultati in termini di efficacia e allungato i tempi per l'insorgenza di nuove recidive, comunque hanno un considerevole tasso di ricorrenza di eventi aritmici, accompagnato anche ad un lieve aumento di complicanze.¹¹⁵ L'ablazione combinata delle sue superfici endo/epicardiche con l'eliminazione dei canali di conduzione (*scar dechanneling*) risulta ancora più efficace e con ulteriore minore incidenza di recidive.¹¹⁶

Il frequente tasso di recidiva post trattamento non ha dato modo a questa tecnica di dimostrarsi come valida alternativa al defibrillatore impiantabile per ridurre la mortalità da aritmie. È pertanto sconsigliato l'uso come sostituto al defibrillatore (III), se non nei rari casi di tachicardia ventricolare a singola morfologia d'onda emodinamicamente stabile e refrattaria alla terapia farmacologica (IIb).

È opportuno invece usare la terapia ablativa in associazione al defibrillatore in coloro che subiscono frequenti interventi appropriati a terminare la tachicardia ventricolare, o che soffrano di tachicardia ventricolare incessante, nonostante assumano una terapia antiaritmica adeguata e massimale (I). Si consiglia anche in coloro che, nella stessa condizione, hanno assunto farmaci antiaritmici diversi dall'amiodarone (IIa), mentre va opportunamente ponderata in coloro che non si sono sottoposti ad una adeguata terapia antiaritmica (IIb).

Nei casi di recidiva post ablazione è consigliata la tecnica per via epicardica (I), mentre la strategia combinata endo/epicardica come primo intervento può essere valutata preferibilmente se effettuata in centri specializzati (IIa).¹¹⁰

1.10.7 Defibrillatore cardiaco impiantabile (Implantable cardioverter defibrillator – ICD)

Il defibrillatore cardiaco impiantabile è un dispositivo elettronico costituito da un generatore di lunga durata (>10 anni) opportunamente ingegnerizzato per poter erogare terapie di cardioversione attraverso elettrocatereteri posizionati a stretto contatto con il cuore, direttamente nella cavità ventricolare. Tale dispositivo è di volume contenuto per poter essere posizionato sotto la cute a diretto contatto con le fasce muscolari o in piccole tasche anatomiche. L'impianto viene effettuato dall'elettrofisiologo che lo inserisce con un intervento chirurgico di lieve entità in anestesia locale.

Come un defibrillatore esterno, anche l'ICD emette una scarica elettrica di grande energia liberata attraverso elettrodi con una superficie relativamente ampia per evitare gravi effetti collaterali da elettrocuzione. Per questo motivo l'elettrodo posto sull'elettrocateretere è formato da un avvolgimento che si estende per alcuni centimetri

di lunghezza in prossimità della punta. Il secondo elettrodo è generalmente fornito dalla superficie dello stesso involucro esterno dell'ICD.

Per poter svolgere il suo ruolo, è necessario che l'ICD misuri costantemente il battito cardiaco (*sensing*), in modo da riconoscere le eventuali aritmie su cui intervenire. Questo avviene misurando la differenza di potenziale elettrico tra i sensori che possono essere posizionati sulla punta o lungo il catetere, così come sulla stessa cassa esterna dell'ICD. La misurazione può essere registrata su un tracciato in situazioni di aumento del ritmo sopra una certa soglia. Queste registrazioni possono essere memorizzate e fornite in un secondo momento al cardiologo, che interroga il device attraverso sistemi di connettività di prossimità.

Negli ultimi anni si sono sviluppati sistemi elettronici che permettono di trasferire i dati registrati anche da remoto, utilizzando piccoli router che comunicano con l'ICD a fine giornata, prima che il paziente si corichi e che trasmettono i dati in telemetria al centro di riferimento. In questo modo l'operatore può supervisionare i dati e ricevere segnalazioni di aritmie in tempi più brevi.

L'ICD può assumere anche le funzioni di *pacing*. Questa caratteristica è soprattutto legata al post shock, quando è necessario fornire un supporto al cuore reduce da una aritmia e della successiva scarica, momento in cui si può trovare in *stunning* e il ritmo sinusale non è ancora ottimale.

Gli elettrocateri, indispensabili per poter erogare i potenziali per la cardioversione e svolgere la funzione di *sensing*, sono tradizionalmente pensati per poter inserirsi all'interno del sistema cardiovascolare. L'elettrocatero perfora la vena succlavia, percorrendola raggiunge la brachiocefalica e infine la cava superiore. Entrato in atrio destro, o raggiunge l'auricola (catetere atriale) oppure supera la valvola tricuspide per entrare nel ventricolo destro ed inserirsi al setto interventricolare (catetere ventricolare). L'operazione di inserimento degli elettrocateri si svolge con la metodica di imaging fluoroscopica, adiuvata dall'iniezione di mezzo di contrasto per permette all'operatore di identificare la vena succlavia. Per questo motivo i tradizionali defibrillatori impiantabili vengono spesso identificati come transvenosi (**TV-ICD**) (Figura 1.5). Gli interventi con cui opera un defibrillatore impiantabile transvenoso possono essere principalmente di due tipi: ATP e shock. L'ATP

(antitachycardia pacing) viene impostato per cardiovertire tachicardie ventricolari di frequenza relativamente bassa attraverso una serie di piccole scariche di bassa energia. La frequenza con cui vengono erogate le scariche può rimanere invariata (*burst* o raffica) oppure aumentare (rampa) fino al ritorno al ritmo sinusale. Lo shock eroga invece una sola scarica di qualche decina di joule.

Gli interventi del defibrillatore si possono dividere tra appropriati e inappropriati: i primi sono gli interventi che vengono erogati per terminare un'aritmia potenzialmente fatale. Gli interventi inappropriati, al contrario, vengono erroneamente disposti perché non intervengono su aritmie pericolose per la vita, ma sono spesso scatenati da tachicardie benigne, come quelle sopraventricolari, da un malfunzionamento del catetere (*oversensing*) oppure sono scatenati da miopotenziali di gruppi muscolari adiacenti.

Si può affermare con un certo grado di sicurezza che l'ICD sia un dispositivo che apporta miglioramenti positivi alla sopravvivenza, con un abbassamento consistente dei decessi da morte improvvisa aritmica. Questo si potrebbe misurare determinando il numero di interventi appropriati nei pazienti portatori. Tuttavia, questo parametro non può essere considerato come un surrogato del miglioramento della mortalità, perché alcune aritmie possono risolversi spontaneamente anche in assenza di una cardioversione. Per evidenti ragioni etiche non è possibile nemmeno eseguire trial clinici con dei controlli sprovvisti di ICD. Per andare a valutare come migliora l'incidenza di mortalità, uno studio multicentrico ha provato a confrontare la sopravvivenza effettiva nei portatori di ICD rispetto a quella stimata negli individui con aritmia senza ICD. Il beneficio apportato alla sopravvivenza è stato valutato essere del 26% a 3 anni (78% stimato contro un 98% effettivo).¹¹¹ Il dato potrebbe essere ancora migliore se guardato con una ulteriore prospettiva temporale. Infatti, secondo un'altra pubblicazione, il divario tra stima senza ICD e effettiva sopravvivenza si allarga fino al 35% a 7 anni.¹¹⁷

Come per ogni intervento terapeutico, anche gli effetti positivi dell'ICD vengono controbilanciati da alcune complicazioni relative all'impianto, al dispositivo o agli elettrocateteri. Lo stesso lavoro di Witcher e colleghi¹¹⁷ riporta che i pazienti, fino al

60% hanno sperimentato una complicanza. Dei 53 eventi avversi registrati, 31 erano legati agli elettrocateri. Questi ultimi possono incorrere in malfunzionamenti o rotture che richiedono una sostituzione. Talvolta, invece, la progressione della malattia può indurre un *undersensing* dell'elettrocatero con nuovi focolai di sostituzione fibroadiposa nella prossimità della connessione della punta con il setto. Alcune complicanze riportate da Corrado e colleghi hanno richiesto, per questo motivo, l'inserimento dell'elettrocatero in una sede diversa del setto.¹¹¹

Gli interventi inappropriati dell'ICD sono un effetto collaterale che si accompagna all'impianto di tali dispositivi. Secondo la casistica di Witcher e colleghi¹¹⁷, il 23% dei pazienti può incorrere in questi episodi. Dati migliori risultano invece secondo i report di Corrado e colleghi¹¹¹ e di Link e colleghi¹¹⁸ che riportano che il 16% dei portatori di ICD subiscono scariche inappropriate. Gli interventi inappropriati sono più frequenti nei giovani, spesso più attivi.¹¹⁹ L'intervento dell'ICD è percepito dal paziente e per questo non va sottovalutato, perché può peggiorare la qualità di vita o avere un impatto emotivo considerevole. Tali interventi vengono evitati con una opportuna programmazione del dispositivo¹²⁰ accompagnata dalla somministrazione di antiaritmici e beta bloccanti, dalla sospensione dell'esercizio fisico, dalla terapia ablativa oppure con l'impianto di defibrillatori bicamerali. Questi ultimi sono in grado di discriminare meglio le aritmie ventricolari da quelle sopraventricolari, ma il posizionamento del catetere atriale si accompagna a ulteriori complicanze.¹¹⁰

Negli ultimi anni si sono sviluppati sistemi in grado di superare alcuni ostacoli posti dai generatori transvenosi. Questi ultimi sono vincolati dalla necessità di inserire l'elettrocatero nel sistema venoso, con tutti gli svantaggi che ne possono derivare. Tra i più gravi, l'inserimento dell'elettrocatero nel sistema cardiocircolatorio può provocare pneumotorace, trombosi venosa profonda, perforazione cardiaca e versamento pericardico. Questo non avviene solo con i defibrillatori, ma può interessare tutti i casi di impiego di dispositivi elettronici impiantabili cardiaci.¹²¹ Ancora più temibile è l'infezione, che in questo contesto, con l'inserimento di un corpo estraneo in cavità cardiache e nel sistema vascolare, può provocare endocardite infettiva o infezione sistemica. Il TV-ICD è pertanto da evitare in casi di

immunodeficienza o immunosoppressione, dialisi o presenza di valvole artificiali. Il passaggio dell'elettrocattetero attraverso l'ostio tricuspidalico può inoltre peggiorare la funzionalità della valvola, inducendone l'insufficienza.

Per evitare di inserire un elettrocattetero nei vasi, l'ingegneria biomedica ha consentito lo sviluppo di un sistema innovativo di impianto, concependo il defibrillatore impiantabile sottocutaneo (**S-ICD**) (Figura 1.5). La peculiarità di questo dispositivo è che l'impianto dell'elettrocattetero avviene senza alcun contatto col sistema cardiovascolare perché decorre nello spazio compreso tra fasce e derma. Un altro aspetto da non sottovalutare è che l'intervento di inserimento del catetere può essere svolto con l'ausilio dei reperi anatomici, evitando l'uso esteso della fluoroscopia e del mezzo di contrasto per identificare i vasi. Evitare l'imaging radiologico è positivo per paziente e operatore (entrambi sono esposti).

L'intervento avviene in regime di anestesia locoregionale (*serratus anterior plane block*), e l'alloggiamento del generatore (di dimensioni contenute – 78x65x15mm, 69cm³) è posto tra il V e il VI spazio intercostale, tra la linea ascellare media e anteriore, omolaterale al cuore, in posizione sottocutanea o in una tasca muscolare ricavata tra dentato anteriore e gran dorsale. Dal generatore parte l'elettrocattetero che raggiunge, percorrendo un tunnel sottocutaneo, il processo xifoideo, ove ruota per posizionarsi verticalmente lungo il margine parasternale sinistro a livello sottocutaneo, raggiungendo il manubrio sternale. La porzione verticale è fornita di elettrodo di shock, con un *coil* di 8 cm, mentre a livello di xifoide e manubrio si trovano i due poli di *sensing* prossimale e distale.

Questo innovativo sistema di defibrillazione è indicato non solo nei soggetti che non possono ricevere un trattamento transvenoso per i motivi sopracitati, ma anche in coloro che hanno malattie congenite e scarsa reperibilità d'accesso venoso. Inoltre, si cerca di evitare l'approccio transvenoso in quei soggetti, soprattutto giovani, che non necessitano di *pacing*, evitando così le complicanze dovute al TV-ICD.

Avendo già a disposizione una terapia per prevenire la morte improvvisa nei malati, è stato possibile approvare lo svolgimento di trial clinici che potessero confrontare i due tipi di defibrillatore. I risultati hanno effettivamente evidenziato un minor rischio di incorrere in complicanze a lungo termine del transvenoso. Alcuni di questi, come il

PRAETORIAN (Prospective, RANdomizEd comparison of subcuTaneOus and tRansvenous ImplANtable cardioverter-defibrillator therapy) hanno evidenziato come il numero di interventi inappropriati fosse maggiore nelle seconde generazioni di S-ICD (problema superato con l'algoritmo di riconoscimento SMARTpass introdotto nei dispositivi di terza generazione), ma la frequenza di complicanze correlate al device e le infezioni era migliorata nei portatori di sottocutaneo.¹²² In uno studio osservazionale si è riscontrato che le complicanze relative al catetere sono maggiori nei transvenosi, mentre il numero di interventi inappropriati era simile. Tuttavia, nel caso dei sottocutanei, gli interventi inappropriati sono maggiormente dovuti a *oversensing*, mostrando che questo tipo di dispositivo discrimina meglio le tachiaritmie sopraventricolari, che causano invece interventi inappropriati nei transvenosi.¹²³

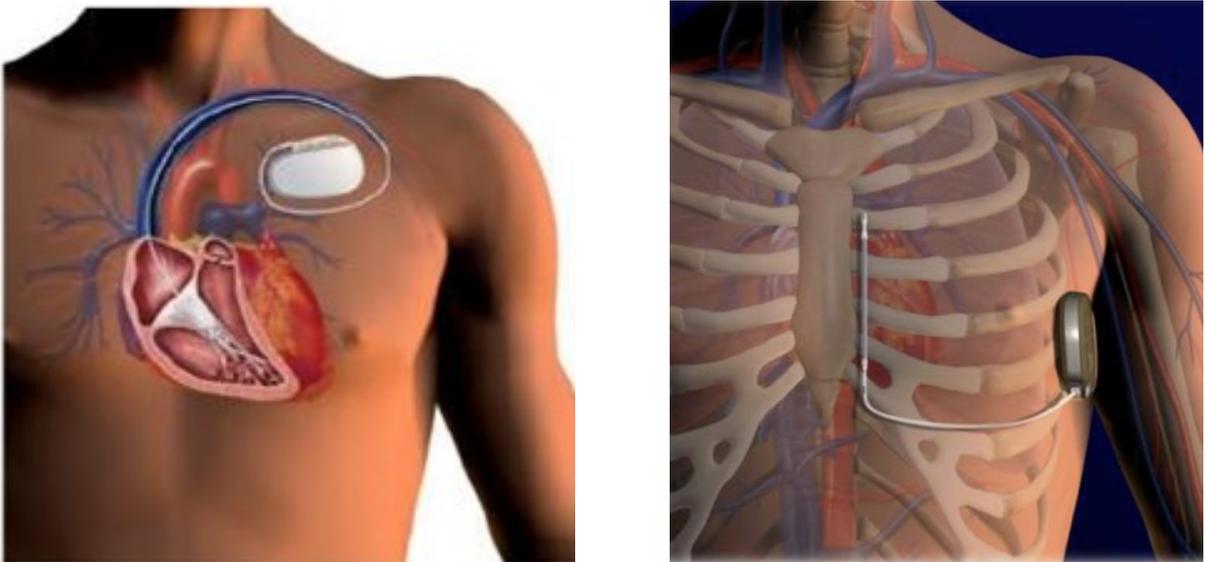


Figura 1.5: i due tipi di dispositivo, transvenoso (TV-ICD) a sinistra e sottocutaneo (S-ICD) a destra

L'**indicazione all'impianto** del defibrillatore impiantabile viene posta principalmente sulla base della **stratificazione del rischio aritmico**. Questa valutazione è importante per gli aspetti pratici che comporta l'impianto di un dispositivo e gli effetti collaterali connessi. L'ICD è spesso utilizzato in pazienti giovani che ci convivranno per moltissimo tempo o, se non fino al decesso, almeno fino ad una soluzione terapeutica più radicale, come il trapianto cardiaco. Per rendere giustificabile questo approccio va quindi valutato il beneficio che ne deriverà. La possibilità che un paziente incorra in un evento aritmico maggiore avviene contando un certo numero di fattori di rischio.

Un marker di rischio preso in considerazione è la storia di precedenti aritmie ventricolari sostenute. Gli esperti si sono divisi sulle caratteristiche che deve avere l'aritmia per darle valore predittivo. Il dibattito si è concentrato sull'instabilità emodinamica, che solo se presente conferirebbe all'aritmia la necessaria predizione per futuri eventi letali.¹²⁴ La letteratura (Mazzanti e colleghi)¹²⁵ però presenta degli esempi che smorzano la rilevanza di questa caratteristica e dunque una tachicardia ventricolare sostenuta si considera fattore predittivo a prescindere dalla stabilità emodinamica. In questo studio si conferma anche che un paziente con un'anamnesi recente di sincope cardiaca è esposto ad un rischio maggiore di aritmia fatale nel breve periodo. Per considerare questo fattore come predittivo di future aritmie fatali va accertata la natura della sincope. Nel computo del rischio aritmico si possono includere coloro che hanno perso coscienza per causa non nota e probabilmente aritmica, mentre vanno esclusi i casi in cui la causa accertata non è cardiaca.¹²⁴

Si aggiungono ai fattori di rischio aritmico anche le condizioni di instabilità elettrica rilevate al monitoraggio elettrocardiografico nelle 24h, come l'alta frequenza di battiti ectopici ventricolari o le tachicardie ventricolari non sostenute. Tali pazienti ricevono beneficio dall'impianto in profilassi del defibrillatore impiantabile.¹²⁶ L'instabilità elettrica si può valutare anche con l'inducibilità delle aritmie attraverso lo studio elettrofisiologico. I casi inducibili sono considerati a maggior rischio aritmico.^{124,125}

Nella stratificazione del rischio si annovera anche l'estensione della malattia cardiaca, caratteristica che induce un maggior numero di aritmie e interventi appropriati nei pazienti con ICD.¹¹⁹ L'estensione di malattia nei ventricoli può essere valutata con varie tecniche, anche con il mappaggio elettroanatomico e il numero di onde T

invertite all'ECG.¹²⁴ È comprensibile che tale aspetto rientri tra i fattori di rischio, poiché le cicatrici fibroadipose sono il substrato delle aritmie.

Le evidenze portano a considerare i primi individui diagnosticati della famiglia in una condizione di rischio maggiore per future aritmie. Il maggiore rischio può trovare ragione dal fatto che i familiari ricevono una diagnosi nelle fasi iniziali della malattia rispetto ai probandi. I maschi sono più soggetti a soffrire di aritmie rispetto alle femmine, fenomeno plausibile se si considera la maggior prevalenza di soggetti sportivi tra i maschi. Questo porta a citare un ulteriore fattore di rischio aritmico: l'esercizio fisico di alta intensità. Pazienti con molteplici geni mutati sono a maggior rischio di aritmia.¹²⁴

La stratificazione del rischio si conclude inserendo il paziente all'interno di una classe di rischio. La classe di rischio alta include i pazienti che hanno una storia di arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare, che hanno sofferto una tachicardia ventricolare sostenuta emodinamicamente instabile o che hanno una disfunzione grave del ventricolo destro o sinistro. In questi pazienti l'impianto dell'ICD è fortemente indicato (classe I).

Il rischio intermedio include pazienti che hanno almeno un fattore di rischio aritmico. Gli esperti, tuttavia, discriminano i fattori di rischio, valutandone alcuni più gravi rispetto ad altri: la tachicardia ventricolare sostenuta emodinamicamente stabile o non sostenuta, la sincope e la disfunzione ventricolare lieve-moderata portano a indicare con più forza l'impianto del defibrillatore (IIa). Si consiglia di valutare l'impianto dell'ICD nel resto dei pazienti a rischio intermedio (IIb), prendendo in esame la storia individuale e altre condizioni, come la salute generale, la situazione socioeconomica, l'impatto psicologico che può avere sul paziente e gli eventuali effetti avversi che ne possono derivare.

Infine, i pazienti a basso rischio non presentano nessun sopracitato evento o condizione che li predisponga ad aritmie fatali (probabilità <1% per anno). Non è consigliato l'impianto di un defibrillatore in questi soggetti (III)¹¹⁰ (Figura 1.6).

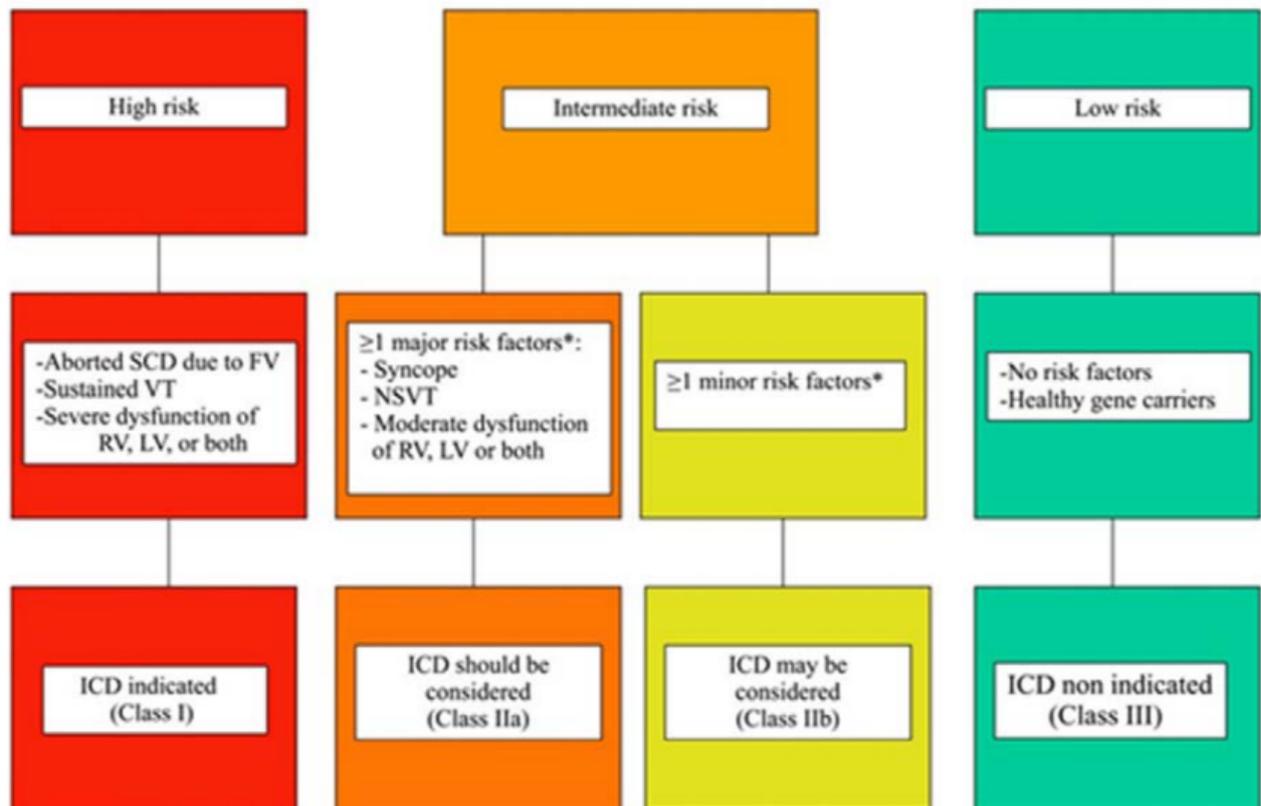


Figura 1.6: flow chart per il trattamento con defibrillatore impiantabile (ICD). SCD: morte improvvisa cardiaca. FV: fibrillazione ventricolare. VT: tachicardia ventricolare. NSVT: tachicardia ventricolare non sostenuta. LV: ventricolo sinistro. RV: ventricolo destro. (Da 111).

1.10.8 Trapianto cardiaco

I pazienti con scompenso cardiaco avanzato refrattario alla terapia medica o con tachiaritmie incontrollabili trovano come unica soluzione terapeutica finale il trapianto d'organo. Questa opzione è indicata per i pazienti sia con forme gravi e non responsivi alla terapia per l'insufficienza cardiaca congestizia, sia per coloro che incorrono in frequenti e ripetuti episodi di aritmia ventricolare non responsiva all'ablazione transcateretere o refrattari alla terapia con defibrillatore impiantabile.¹¹⁰

2. SCOPO DELLO STUDIO

La CA è stata originariamente considerata una malattia prevalente del ventricolo destro, tanto da assumere il nome di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. Negli anni è cresciuta la consapevolezza che il coinvolgimento del ventricolo sinistro fosse parte dello spettro di malattia. La pubblicazione dei criteri diagnostici del 2020 hanno ufficializzato i fenotipi biventricolare e sinistro come parte della CA.

L'obiettivo dello studio è stato quello di osservare e descrivere la prevalenza degli interventi effettuati dall'ICD in una popolazione con CA a fenotipo biventricolare o *left-dominant*, al fine di offrire una visione più specifica dell'uso dell'ICD in questo sottogruppo di pazienti, correlando le informazioni cliniche e anamnestiche agli interventi del dispositivo.

Si sono confrontati anche i dati dei due sottogruppi di pazienti portatori di dispositivo transvenoso e sottocutaneo, ricercando eventuali differenze nelle complicanze e di appropriatezza di intervento.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione studiata

Questo studio retrospettivo monocentrico (Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari dell'Università di Padova) è stato effettuato raccogliendo i dati delle cartelle informatizzate, cartelle cartacee, referti delle visite ambulatoriali e dati da remoto dei defibrillatori di tutti i pazienti affetti da CA rientranti nei 2020 International criteria (*Padua criteria*) e con accesso presso l'ambulatorio delle cardiopatie aritmiche familiari e dell'ambulatorio controllo pacemaker della Clinica Cardiologica Universitaria di Padova dal 2010 al 2022.

Di questi pazienti si è ricostruita la storia clinica e sono stati inclusi nello studio coloro che alla diagnosi presentavano una forma biventricolare o *left dominant* di CA e portatori di defibrillatore impiantabile (ICD).

3.2 Selezione dei dati

I pazienti selezionati sono stati studiati raccogliendo in un dataset i dati relativi a:

- generalità del paziente (nome, cognome, sesso, data di nascita, altezza e peso);
- data della diagnosi;
- storia familiare di CA e/o MCI;
- presenza di fattori di rischio aritmico (sincope di origine sconosciuta, fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare sostenuta monomorfa);
- episodi documentati di aritmie maggiori (arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare, tachicardia ventricolare emodinamicamente instabile cardiovertita con DC-shock, storm aritmico);
- ECG a 12 derivazioni, ECG Holter;
- ecocardiogramma transtoracico (misure quantitative e qualitative);
- CMR con mezzo di contrasto (misure quantitative e qualitative);
- modello dei dispositivi, numero e tipo di cateteri (transvenosi/sottocutanei), interventi appropriati e inappropriati;
- Prevenzione primaria e secondaria all'impianto dell'ICD, complicanze legate all'impianto, al device o agli elettrocateteri ed eventuali sostituzioni;

- l'intervento di ablazione transcatetere;
- eventuale trapianto cardiaco.

3.3 ECG ed ECG dinamico secondo Holter

I pazienti hanno eseguito un ECG a 12 derivazioni, acquisito mediante elettrocardiografo Pagewriter Trim III (Philips), e stampato su carta millimetrata (velocità standard di 25 mm/sec, calibrazione di 10 mm/mV, 0,05-150 Hz).

Nei pazienti con follow-up di lunga durata si è considerato il tracciato ECG il più possibile vicino al momento della diagnosi. Sono stati valutati i seguenti parametri:

- ritmo cardiaco sinusale o non sinusale;
- presenza di disturbi intraventricolari tipo blocco di branca;
- onde T negative nelle derivazioni precordiali V1-V3, V4-V6 o nelle derivazioni inferiori D2-D3-aVF; - presenza di onda *epsilon* (definita come un segnale riproducibile a basso voltaggio tra la fine del complesso QRS e l'inizio dell'onda T nelle derivazioni precordiali V1-V3);
- tempo prolungato di attivazione terminale del QRS (TAD > 50 ms in V1-V3);
- presenza di bassi voltaggi (definiti come ampiezza del QRS < 5 mm nelle derivazioni periferiche e QRS < 10 mm nelle precordiali).

La registrazione dell'ECG dinamico secondo Holter è stata effettuata tramite il posizionamento di 10 elettrodi a livello toracico, i quali sono stati collegati ad un elettrocardiografo portatile che ha registrato l'attività cardiaca nelle 24 ore. A fine registrazione, il tracciato è stato analizzato per la ricerca di fibrillazione atriale, extrasistolia sopraventricolare, eventuale presenza e frequenza dei battiti ectopici ventricolari isolati nelle 24 ore (BEV > 500/24h) o tachicardia ventricolare (sostenuta o non sostenuta).

3.4 Ecocardiografia

L'ecocardiografia è stata eseguita da operatori esperti, utilizzando un dispositivo Vivid S6 (GE Healthcare), con analisi B-mode, M-mode e Doppler. Le immagini del

cuore sono state ottenute nelle proiezioni parasternale ad asse lungo, parasternale ad asse corto, apicale a quattro camere e sottocostale.

I volumi del ventricolo sinistro telediastolico (VTD) e telesistolico (VTS) sono stati calcolati mediante un modello area-lunghezza (elissoide biplano) derivato da immagini del ventricolo nella proiezione apicale a quattro camere. La frazione di eiezione sinistra (FEVS) è stata calcolata con la formula: $(VTD-VTS) / VTD$. Le dimensioni ventricolari destre sono state valutate tramite misurazione dell'area telediastolica (ATD), mentre la funzione sistolica del VD è stata stimata tramite calcolo della frazione di accorciamento (FA). I parametri di area e volume così ottenuti sono stati indicizzati considerando la superficie di area corporea (body surface area, BSA) del singolo soggetto in studio. La cinetica regionale ventricolare è stata esaminata considerando la presenza/assenza di aree acinetiche, discinetiche o aneurismatiche a carico dei ventricoli.

3.5 Risonanza magnetica cardiaca

Le CMR (cardiac magnetic resonance) eseguite presso l'Azienda Ospedaliera/Università di Padova sono state svolte utilizzando uno scanner a 1,5 T (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Germania). Gli esami eseguiti presso altra sede sono stati revisionati mediante software per post-processing dedicato (CVI42, Circle International; Calgary, Alberta, Canada). La CMR è stata eseguita secondo un protocollo standard per CA, che utilizza sequenze preposte alla valutazione di morfologia, cinetica, volumi, funzione, edema, infiltrazione adiposa e impregnazione tardiva dopo iniezione di mezzo di contrasto. La valutazione morfo-funzionale biventricolare è stata eseguita su immagini cinetiche acquisite mediante sequenze Steady-State Free Precession (SSFP), in almeno 11 assi corti e 3 assi lunghi, dal piano mitralico fino all'apice cardiaco. Queste sequenze garantiscono un buon contrasto tra l'endocardio e il sangue che circola all'interno delle camere cardiache e consentono un'accurata valutazione del volume. L'alterazione della cinetica segmentaria ventricolare è stata valutata come normale o patologica, sulla base della presenza o meno di acinesia, discinesia e contrazione dissincrona secondo i *Padua criteria*. Per valutare la presenza di infiltrazione adiposa del miocardio sono state

utilizzate le sequenze Turbo Spin-Echo (TSE) T1-pesate; la rilevazione di una chiara interruzione della linea di demarcazione tra il miocardio grigio e il grasso epicardico bianco in almeno due segmenti è stata considerata come segno di infiltrazione. Come indagine di conferma sono state eseguite successivamente le sequenze Short-Tau Inversion Recovery (STIR) e T2-pesate con saturazione del grasso. Inoltre, per valutare la presenza di Late Gadolinium Enhancement (LGE) sono state utilizzate le sequenze Inversion Recovery (IR), 10-15 minuti dopo l'iniezione di 0,2 mmol/Kg di contrasto a base di gadolinio, nelle stesse proiezioni acquisite per le immagini cinetiche; i tempi di inversione sono stati manualmente aggiustati per ottimizzare la qualità dell'immagine, con soppressione del miocardio normale. È stata definita la presenza/assenza di LGE e il relativo pattern di distribuzione ventricolare.

3.6 Test genetico

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a test genetico eseguito su prelievo di sangue venoso trattato con anticoagulante, presso il laboratorio del Centro di Patologia Cardiovascolare o il laboratorio di Genetica Umana del dipartimento di Biologia dell'Università di Padova. Ciascun probando ha sottoscritto un consenso informato in accordo con le linee guida e le direttive del comitato etico locale. Il test è stato eseguito utilizzando le metodiche di Polymerase Chain Reaction (PCR) per l'amplificazione del DNA e di sequenziamento diretto secondo Sanger per l'analisi delle regioni codificanti e delle sequenze introniche adiacenti dei geni associati alla CA (DSP, PKP2, DSG2, JUP, DSC2). In aggiunta, è stato utilizzato il sistema di Next Generation Sequencing per lo studio di un pannello di 40-60 geni associati ad altre cardiomiopatie, tra cui i geni non desmosomiali associati alla CA (RYR2, TGF β 3, TMEM43, DES, TTN, LMNA, PLN e molti altri). Il significato di ogni mutazione, classificata come missenso, non senso, splicing, frameshift (microdelezione, microduplicazione) e copy number variation (macrodelezione e macroduplicazione) è stato poi definito come patogeno o incerto, in accordo con la letteratura e l'Arrhythmogenic Cardiomyopathy Genetic Variant Database.

3.7 Controllo remoto ICD

Ove presente il controllo da remoto, l'analisi è stata effettuata accedendo ai portali dei rispettivi modelli di ICD (Latitude per Boston Scientific, Carelink per Medtronic, Home monitoring per Biotronik, Merlin per Abbott).

Si sono valutati i dati relativi alle impostazioni del dispositivo riguardanti gli intervalli di frequenza per il monitoraggio, gli intervalli di frequenza per la tachicardia ventricolare con interventi di ATP (antitachycardia pacing) e shock e riguardanti, infine, gli intervalli di frequenza cardiaca per la fibrillazione ventricolare con intervento di shock. Per i dispositivi sottocutanei si sono valutati gli intervalli di frequenza con shock condizionato per la tachicardia ventricolare e di shock diretto per la fibrillazione ventricolare.

Sono stati raccolti i dati degli interventi dei dispositivi, con valutazione degli interventi appropriati e inappropriati. Sono stati riconosciuti come interventi appropriati quelli avvenuti in fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare sostenuta.

3.8 Analisi statistica

Le variabili quantitative continue sono state riportate come media +/- deviazione standard oppure come mediana, 25° percentile e 75° percentile. Le variabili qualitative categoriche sono state riportate come frequenza assoluta e relativa (%). Il confronto tra le variabili continue è stato eseguito mediante test t di Student, mentre per le variabili categoriche mediante test del chi-quadro e il test esatto di Fisher secondo appropriatezza. La significatività statistica per tutti i test è stata posta per valori di probabilità $p < 0.05$ è stato considerato significativo. L'analisi dei dati è stata effettuata con software SPSS.

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche generali della popolazione

La popolazione oggetto di studio è stata di 58 pazienti, di cui 38 maschi (66%) e una età mediana alla diagnosi di 30 anni (scarto interquartile IQR 18-42 anni).

Le caratteristiche dell'imaging mostrano che tutti i pazienti sottoposti alla risonanza magnetica (49), hanno un coinvolgimento del ventricolo sinistro secondo il criterio maggiore della caratterizzazione tissutale con contrasto. La mediana della frazione di eiezione del ventricolo sinistro mostra un quadro ai limiti inferiori (49%, IQR 44%-58%). Il ventricolo destro è coinvolto molto spesso; infatti il 67% della popolazione studiata (50 pazienti) mostra una forma biventricolare, mentre solo il 14% ha una forma *left-dominant*.

Le caratteristiche elettrocardiografiche evidenziano un frequente quadro di anomalie caratterizzato da onde T negative. Il 61% presenta onde T negative nelle derivazioni inferiori, mentre il 54% nelle derivazioni laterali. Le derivazioni precordiali destre sono colpite frequentemente, con onde T negative che coinvolgono le derivazioni V1-V3 nel 56% dei casi, mentre il 49% dei casi le derivazioni V1-V4. Le onde epsilon all'esame elettrocardiografico sono poco frequenti, tanto che solo l'11% dei pazienti presenta l'anomalia.

Il 59% dei pazienti (32) presenta almeno un gene mutato e, di questi, 2 pazienti presentano una forma digenica. Il gene più frequentemente mutato è quello della desmoplachina (DSP), con 9 pazienti positivi alla mutazione (16%). Seguono i geni della plakofilina (PKP2) (n=7, 12%) e della desmogleina (DSG2) (n=5, 9%). I due pazienti con anomalia digenica mostrano una mutazione concomitante alla desmoplakina e alla plakofilina (DSP-PKP2) o alla desmoplakina e alla desmogleina (DSP-DSG2).

Per quanto riguarda la somministrazione di terapia anti aritmica abbiamo osservato che: il 50% (26 pazienti) fa uso di betabloccanti, mentre 22 pazienti assumono sotalolo (42%). Meno utilizzati altri farmaci, come l'amiodarone, solo in 5 pazienti (10%), o la mexiletina, in 2 pazienti (4%). Altri farmaci somministrati, come quelli utili a

prevenire le complicanze dello scompenso (ACE inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina e diuretici), interessano il 46% della popolazione studiata.

L'impianto del defibrillatore è avvenuto in prevenzione secondaria per 15 pazienti (27%), e in due pazienti si sono verificati in seguito ad arresto cardiocircolatorio dovuto a sforzo fisico. L'età mediana di impianto è di 34 anni (IQR 22-48). Diciotto pazienti (34%) hanno avuto esperienza di sincope, mentre per 22 (60% di coloro che si sono sottoposti al monitoraggio) si sono riscontrate tachicardie ventricolari non sostenute all'osservazione elettrocardiografica delle 24h. L'instabilità elettrica dei pazienti, valutata con i battiti ectopici, mostra che, per chi si è sottoposto a tale esame, il range varia tra i 618 e i 3473 (IQR), con una mediana di 1665 BEV nelle 24h.

L'ablazione transcateretere (endo/epicardica) è stata impiegata in 12 pazienti (21%). Per 4 di loro l'ablazione è avvenuta prima dell'impianto. 5 pazienti della casistica hanno affrontato il trapianto cardiaco per scompenso cardiaco avanzato. (Tabella 4.1).

4.2 Interventi appropriati nella popolazione studiata

Sono stati valutati gli interventi appropriati avvenuti nella popolazione con CA in forma biventricolare e dominante sinistra. Si è ricavata una curva di sopravvivenza libera da eventi che mostra che quasi il 40% della popolazione risulta essere stata sottoposta a interventi appropriati in un periodo di 5 anni (60 mesi) (Figura 4.1).

Si è studiata la sopravvivenza libera da eventi aritmici maggiori per ricercare eventuali differenze di rilievo che caratterizzino tali eventi sulla base di caratteristiche peculiari. Si sono confrontate le curve di sopravvivenza libera da eventi aritmici per i pazienti con genetica positiva e con genetica negativa e lo stesso si è fatto suddividendo i pazienti con forma biventricolare o con fenotipo sinistro dominante. Non si sono trovate differenze statisticamente significative e le due curve risultano sovrapponibili (logRank $p=0.47$ per genetica positiva, $p=0.96$ per le forme sinistre dominanti) (Figure 4.2 e 4.3).

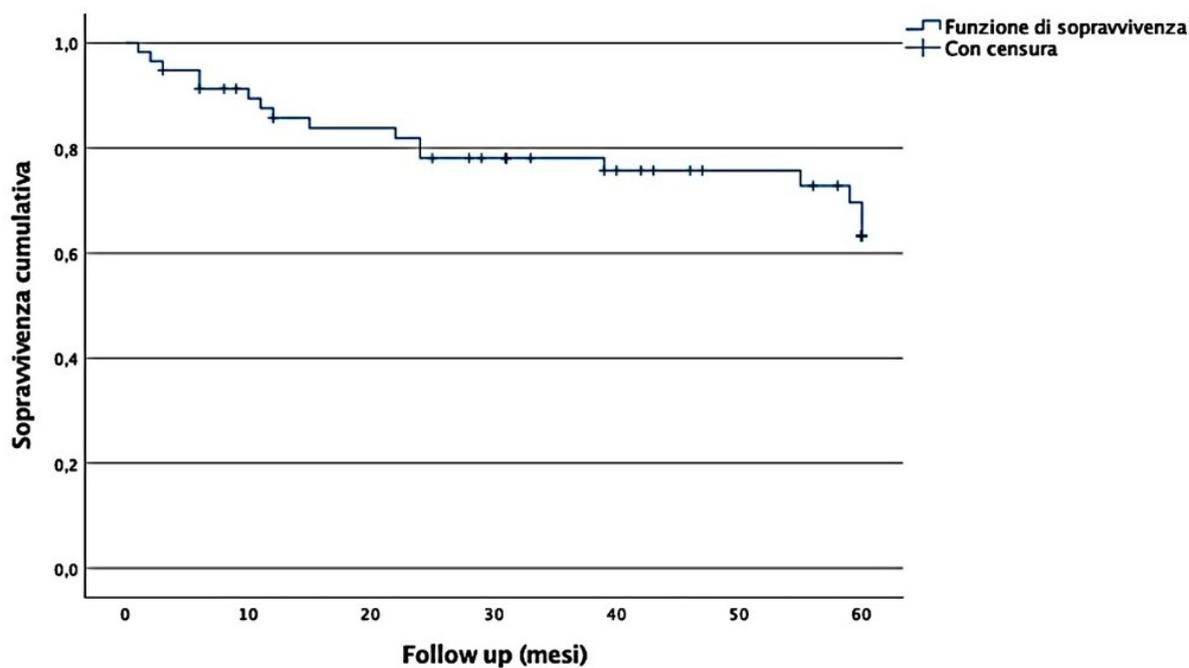


Figura 4.1 Curva di sopravvivenza libera da eventi aritmici maggiori dell'intera popolazione studiata

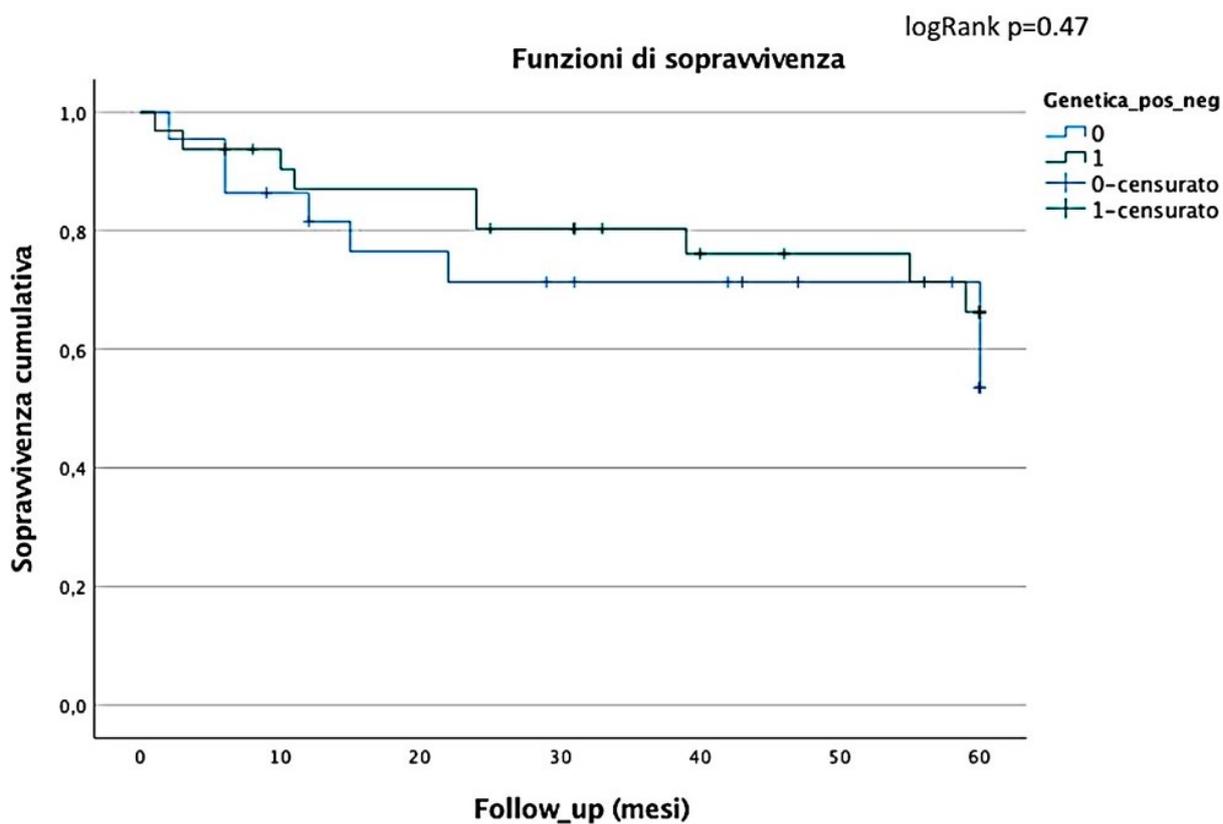


Figura 4.2 Curva di sopravvivenza libera da eventi aritmici per i gruppi con genetica positiva (linea verde) e negativa (linea blu)

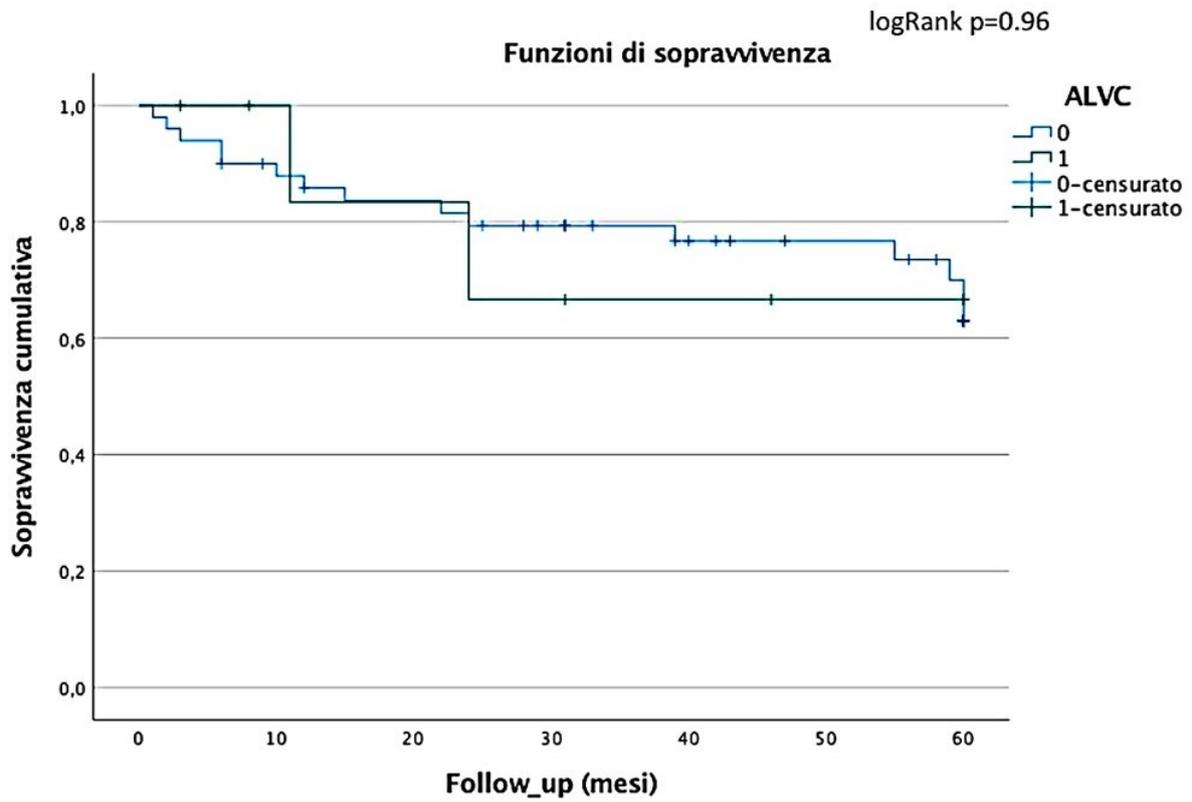


Figura 4.3 Curva di sopravvivenza libera da eventi aritmici maggiori nella popolazione con forma biventricolare (linea blu) e con forma dominante sinistra (linea verde)

4.3 Confronto delle caratteristiche dei pazienti con interventi appropriati e senza interventi appropriati

Ventuno pazienti (36%) hanno subito almeno un intervento da parte del defibrillatore in seguito ad una aritmia ventricolare (M=15, 71%), andando incontro a shock. Trentasette pazienti non hanno avuto aritmie maggiori. I maschi in quest'ultimo gruppo sono il 62%. Non esiste un rapporto tra il sesso e il numero di aritmie ($p=0,48$).

Il gruppo di pazienti con interventi appropriati ha una mediana d'età alla diagnosi di 29 anni (IQR 23-40), mentre il resto dei pazienti che non ha subito alcun intervento appropriato aveva un'età alla diagnosi di 32 anni (IQR 18-34). Questo dato dimostra che non c'è una differenza significativa dell'età alla diagnosi nella popolazione con e senza aritmie maggiori ($p=0.95$) (Tabella 4.1).

Tabella 4.1 Confronto delle caratteristiche cliniche e anamnestiche della popolazione studiata e delle popolazioni con interventi appropriati e senza interventi appropriati

	N	Tutti (n=58)	Non aritmie maggiori (n=37)	Aritmie maggiori (n=21)	p
Età alla diagnosi	58	30 (18-42)	32 (18-43)	29 (23-40)	0.95
Maschi, n (%)	58	38 (66)	23 (62)	15 (71)	0.48
BMI (Kg/m ²)	58	23.9 (21-26)	23.7 (20.3-26.8)	24 (21.2-25.7)	0.98
Genetica positiva	54	32 (59)	20 (61)	12 (57)	0.80
Prevenzione secondaria	55	15 (27)	7 (19)	8 (42)	0.73
Sincope	53	18 (34)	8 (24)	10 (50)	0.06
Left-dominant	58	8 (14)	6 (16)	2 (10)	0.70

Le forme dominanti sinistre coprono il 12% (2 pazienti) del campione con aritmie maggiori. Nella restante popolazione il 15% mostra forme dominanti sinistre (4 pazienti, $p=0.70$). Il coinvolgimento del ventricolo sinistro rilevato con la caratterizzazione tissutale, operata alla risonanza magnetica, riguarda 17 pazienti del gruppo che ha subito interventi appropriati, mentre nel restante gruppo riguarda 32 pazienti. Questo esame è risultato positivo, nel ventricolo sinistro, in tutti i pazienti sui quali è stato effettuato. Il ventricolo destro mostra un *enhancement* del gadolinio nel 61% dei pazienti con aritmie maggiori, mentre riguarda il 71% della restante popolazione ($p=0.48$). Il range di distribuzione dei valori di frazione d'eiezione del ventricolo sinistro è simile tra i due gruppi (mediana 49%, IQR 44%-60% per il gruppo con shock appropriati, 43%-58% per il restante gruppo), mostrando una differenza statistica nulla ($p=0.48$). Maggiore è il distacco nei valori di frazione d'eiezione nei due gruppi per quanto riguarda il ventricolo destro (mediana 41%, IQR 36%-49% per il gruppo senza aritmie, mentre per il gruppo con aritmie la mediana è 47%, IQR 40%-53%), ma la differenza non ha significatività statistica ($p=0.22$) (Tabella 4.1).

Tabella 4.1 Confronto delle caratteristiche cliniche e anamnestiche della popolazione studiata e delle popolazioni con interventi appropriati e senza interventi appropriati (VD: ventricolo destro; VS: ventricolo sinistro; LGE: late gadolinium enhancement) (continuazione)

	N	Tutti (n=58)	Non aritmie maggiori (n=37)	Aritmie maggiori (n=21)	p
FE VD (%)	58	44 (36-50)	41 (36-49)	47 (40-53)	0.22
FE VS (%)	58	49 (44-58)	49 (43-58)	49 (44-60)	0.87
VD LGE	49	33 (67)	22 (71)	11 (61)	0.48
VS LGE	46	49 (100)	32 (100)	17 (100)	
Infiltrazione adiposa VD	43	23 (54)	11 (44)	12 (67)	0.14
Infiltrazione adiposa VS	44	21 (48)	13 (50)	8 (44)	0.71
Telediastole VD (ml/m ²)	58	110 (95-130)	109 (96-134)	114 (95-129)	0.95
Telediastole VS (ml/m ²)	58	94 (76-104)	94 (70-106)	93 (80-100)	0.49

Le anomalie elettrocardiografiche non rilevano variazioni particolari tra i due gruppi: per il gruppo di pazienti senza aritmie maggiori, i bassi voltaggi coprono il 44% del campione contro il 57% del gruppo degli appropriati ($p=0,35$). Le onde T negative nelle precordiali destre sono in numero più alto nel gruppo delle aritmie maggiori: in V1-V3 e V1-V4 sono il 57%, contro il 56% e il 44% negli appropriati ($p=0,91$ e $p=0,36$ rispettivamente). Le onde T negative nelle derivazioni inferiori e laterali coinvolgono il 61% del gruppo senza aritmie maggiori, mentre coinvolge il 62% e il 43% del gruppo con aritmie ($p=0,95$ e $P=0,18$). Le onde epsilon sono maggiori nel gruppo degli interventi appropriati (15%) mentre solo 3 pazienti senza aritmie maggiori presentano tale anomalia (8%), ma non c'è significatività statistica ($p=0,48$) (Tabella 4.1).

Tabella 4.1 Confronto delle caratteristiche cliniche e anamnestiche della popolazione studiata e delle popolazioni con interventi appropriati e senza interventi appropriati (BEV: battiti ectopici ventricolari; TVNS: tachicardie ventricolari non sostenute; TAD: durata di attivazione terminale) (continuazione)

	N	Tutti (n=58)	Non aritmie maggiori (n=37)	Aritmie maggiori (n=21)	p
Bassi voltaggi	57	28 (49)	16 (44)	12 (57)	0.35
T negative V1-V3	57	32 (56)	20 (56)	12 (57)	0.91
T negative V1-V4	57	28 (49)	16 (44)	12 (57)	0.36
T negative inferiori	57	35 (61)	22 (61)	13 (62)	0.95
T negative laterali	57	31 (54)	22 (61)	9 (43)	0.18
N. di T negative	57	6 (4-7)	6 (5-8)	6 (3-7)	0.54
QRS, ms	48	108 (89-122)	95 (89-120)	113 (96-126)	0.28
QRS/T <3 in DI	48	19 (40)	10 (33)	9 (50)	0.25
TAD >55ms	57	14 (25)	6 (17)	8 (38)	0.07
Onda epsilon	57	6 (11)	3 (8)	3 (14)	0.48
N. BEV 24-h	37	1665 (618-3473)	1257 (618-3000)	2403 (700-13957)	0.30
TVNS	37	22 (60)	15 (56)	7 (70)	0.43

I due gruppi non mostrano sostanziali differenze nelle mutazioni genetiche, con il 57% dei pazienti con shock appropriati portatori di una mutazione genetica e il 61% dei pazienti senza interventi appropriati portatori di almeno un'anomalia genetica ($p=0,80$).

I pazienti del gruppo con interventi appropriati usano maggiormente i betabloccanti (56%, 10 pazienti), mentre 16 pazienti ne fanno uso nel gruppo senza interventi appropriati (47%, $p=0,56$). Viene somministrato il sotalolo a 8 pazienti con interventi appropriati (44%), mentre lo stesso farmaco si somministra a 14 pazienti nel gruppo senza interventi appropriati (41%, $p=0,82$). L'amiodarone è assunto da 2 pazienti del gruppo con interventi appropriati (11%) e da 3 pazienti senza alcun evento aritmico maggiore (9%, $p=0,81$). La mexiletina è assunta da un paziente per ogni gruppo (3% del gruppo senza aritmie, 6% con aritmie, $p=0,64$) (Tabella 4.1).

Tabella 4.1 Confronto delle caratteristiche cliniche e anamnestiche della popolazione studiata e delle popolazioni con interventi appropriati e senza interventi appropriati (continuazione)

	N	Tutti (n=58)	Non aritmie maggiori (n=37)	Aritmie maggiori (n=21)	p
Beta-bloccanti	52	26 (50)	16 (47)	10 (56)	0.56
Sotalolo	52	22 (42)	14 (41)	8 (44)	0.82
Amiodarone	51	5 (10)	3 (9)	2 (11)	0.81
Mexiletina	52	2 (4)	1 (3)	1 (6)	0.64
ACE inibitori/ARB/diuretici	52	24 (46)	14 (41)	10 (56)	0.32

Il defibrillatore è stato impiantato in prevenzione secondaria soprattutto nel gruppo dei pazienti con interventi appropriati (42%, 8 pazienti). Nel gruppo di pazienti che non ha avuto aritmie maggiori è stato impiantato il defibrillatore nel 19% (7 pazienti), tuttavia non è presente uno scostamento statisticamente significativo ($p=0,73$). La sincope è più frequente nel gruppo di pazienti con interventi appropriati (50%, 10 pazienti) mentre il gruppo senza aritmie la presentava meno frequentemente (24%, 8

pazienti). La sincope, quindi, non raggiunge la significatività necessaria a confermare una reale differenza statistica ($p=0,06$). Tra i due gruppi c'è una differenza anche nel numero di pazienti che ha presentato tachicardie ventricolari non sostenute, con una prevalenza maggiore nel gruppo di pazienti con aritmie (70%, corrispondente a 7 pazienti), mentre nel gruppo senza interventi appropriati si conta una prevalenza dello stesso segno elettrocardiografico nel 56% (15 pazienti), ma non si conta una significativa differenza statistica ($p=0,43$). Le extrasistoli nelle 24h sono in numero superiore nel gruppo degli interventi appropriati (2403, IQR 700-13957) rispetto al resto dei pazienti (1257, IQR 618-3000), ma non si configura una differenza statistica significativa dei gruppi di distribuzione di valori ($p=0,30$).

L'ablazione transcaterere pre o post impianto è avvenuta in 10 pazienti (48%) del gruppo degli interventi appropriati e in 2 pazienti (5%) nel gruppo di pazienti senza interventi appropriati con una differenza significativa ($p<0,001$). I 2 pazienti che non hanno subito interventi appropriati hanno effettuato l'ablazione nelle fasi preimpianto. Tra i 10 pazienti del gruppo con shock appropriati l'ablazione è avvenuta nelle fasi preimpianto in 2 pazienti (Tabella 4.1).

Tabella 4.1 Confronto delle caratteristiche cliniche e anamnestiche della popolazione studiata e delle popolazioni con interventi appropriati e senza interventi appropriati (continuazione)

	N	Tutti (n=58)	Non aritmie maggiori (n=37)	Aritmie maggiori (n=21)	p
Ablazione transcaterere	58	12 (21)	2 (5)	10 (48)	<0.001
Durata follow up (mesi)	58	41 (22-75)	47 (31-87)	24 (10-60)	0.07
Interventi inappropriati	58	13 (22)	7 (19)	6 (29)	0.51
Interventi inappropriati da complicanze o <i>oversensing</i>	55	6 (11)	4 (11)	2 (10)	1.00
Interventi inappropriati che hanno richiesto estrazione	53	2 (4)	0 (0)	2 (10)	0.14
Estrazione o riposizionamento	58	10 (17)	3 (8)	7 (33)	0.06

4.4 Confronto delle caratteristiche delle popolazioni con dispositivo sottocutaneo e transvenoso

Si è suddiviso il gruppo di studio in base al tipo di dispositivo per poter operare un confronto tra i due gruppi: 14 pazienti (24% del totale dei pazienti studiati) sono portatori di S-ICD, mentre 44 (76%) sono portatori di dispositivi transvenosi. I maschi costituiscono il 71% dei sottocutanei e il 64% dei transvenosi ($p=0.75$), mostrando una scarsa variazione tra i due gruppi. L'indice di massa corporea è sostanzialmente invariato, con mediane uguali (24 Kg/m^2) e distribuzioni simili (IQR 22-27 per i sottocutanei e IQR 20-26 per i transvenosi, $p=0,61$).

Il gruppo dei portatori di defibrillatore sottocutaneo ha ricevuto una diagnosi di CA ad un'età inferiore rispetto al gruppo dei portatori di defibrillatore transvenoso: la mediana d'età alla diagnosi dei portatori di S-ICD è di 24 anni (IQR 18-32), mentre per i TV-ICD è di 33 anni (IQR 20-46). Tuttavia non c'è differenza statisticamente significativa ($p=0,21$).

La funzione ventricolare sinistra varia di poco tra i due gruppi, con valori ai limiti inferiori (mediana 49%, IQR 45-57% per i sottocutanei, mediana 49%, IQR 43-58% per i transvenosi, $p=0.89$). Le forme *left-dominant* sono equamente distribuite tra i due gruppi (14% in entrambi).

L'uso del defibrillatore in prevenzione secondaria è preponderante nella popolazione dei transvenosi rispetto alla popolazione dei sottocutanei (30% dei TV-ICD, 14% dei S-ICD), tuttavia non vi è una differenza statisticamente rilevante ($p=0.32$). I pazienti hanno ricevuto l'impianto del defibrillatore in età più giovane (mediana 28 anni, IQR 24-40) nel gruppo dei sottocutanei, mentre nel gruppo dei portatori del transvenoso sono più anziani (mediana 36 anni, 21-50), ma senza valore statistico rilevante ($p=0.46$).

I due gruppi, avendo caratteristiche di malattia e antropometriche simili, possono essere confrontati dal punto di vista degli interventi e delle complicanze (Tabella 4.2).

	N	Tutti (n=58)	S- ICD (n=14)	TV-ICD (n=44)	p
Età alla diagnosi	58	30 (18-42)	24 (18-32)	33 (20-47)	0.21
Maschi, n (%)	58	38 (66)	10 (71)	28 (64)	0.75
BMI (Kg/m ²)	58	24 (21-26)	24 (22-27)	24 (20-26)	0.61
Prevenzione secondaria	55	15 (26)	2 (14)	13 (30)	0.32
Left-dominant	58	8 (14)	2 (14)	6 (14)	1.00
FE VS (%)	58	49 (44-58)	49 (45-57)	49 (43-58)	0.89
FE VD (%)	58	44 (36-50)	49 (37-53)	42 (35-49)	0.15
Età impianto ICD	58	34 (22-48)	28 (24-40)	36 (21-50)	0.46
Interventi appropriati	58	21 (36)	4 (29)	17 (39)	0.50
Interventi inappropriati	58	13 (22)	3 (21)	10 (23)	1.00
Complicanze	58	10 (17)	0 (0)	10 (23)	0.038

Tabella 4.2 Confronto delle caratteristiche cliniche e anamnestiche della popolazione studiata e delle popolazioni con S-ICD e con TV-ICD

4.5 Confronto degli interventi e delle complicanze tra S-ICD e TV-ICD

Il numero di interventi appropriati è maggiore nel gruppo dei transvenosi (17 pazienti, 39%) mentre 4 pazienti hanno subito almeno un intervento appropriato nel gruppo dei sottocutanei (29%). Non è presente una differenza statisticamente significativa (p=0.50).

Gli interventi inappropriati interessano invariabilmente le due popolazioni, con 3 pazienti nel gruppo dei sottocutanei (21%) e 10 nel gruppo dei transvenosi (23%). L'indipendenza della variabile degli interventi inappropriati per i due gruppi è completa (p=1.00).

Lo stesso quadro si nota valutando tutte le complicanze: nella raccolta dei dati si sono riscontrate complicanze relative all'elettrocattetero (*lead failure* o *oversensing*), all'impianto o al decubito di tasca. In tutto le complicanze hanno interessato 10 pazienti (17% del totale). Tra i due gruppi, nessun paziente con sottocutaneo ha sperimentato complicanze, mentre nel gruppo dei transvenosi sono stati 10 (0% dei S-ICD, 23% dei TV-ICD, $p=0.038$) (Tabella 4.2).

La curva di sopravvivenza libera da complicanze e interventi inappropriati per i due tipi di dispositivi mostra che non c'è differenza determinante, e la sopravvivenza libera da eventi è statisticamente sovrapponibile (endpoint composto interventi inappropriati e complicanze - logRank $p=0.89$) (Figura 4.4).

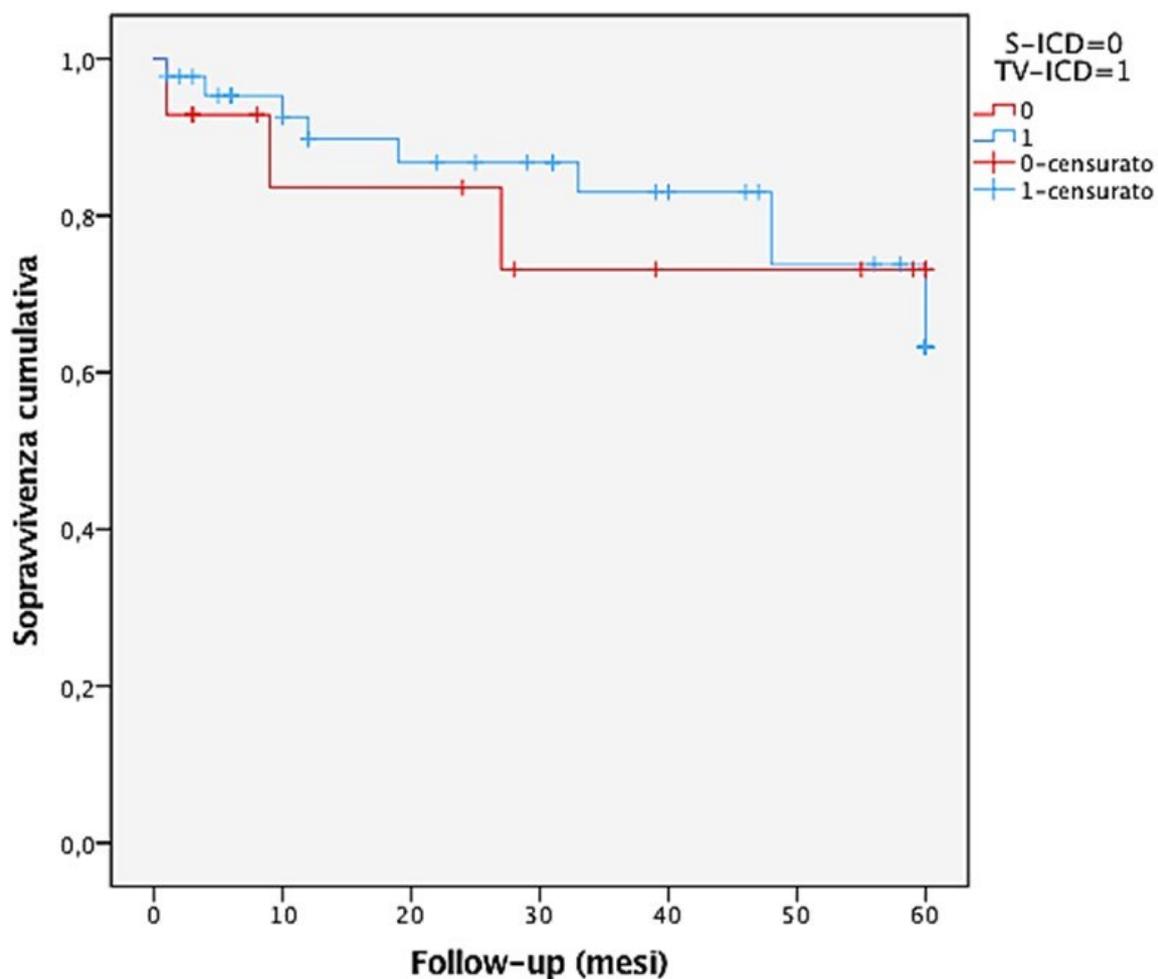


Figura 4.4 Curva di sopravvivenza libera da complicanze per la popolazione con S-ICD (linea rossa) e con TV-ICD (linea blu)

4.6 Approfondimento sulle complicanze

I 10 pazienti che hanno subito una complicanza da dispositivo con necessità di intervento sono raccolti nel gruppo dei transvenosi. In tutti i casi si è reso necessario un intervento di estrazione e riposizionamento del device o degli elettrocateri. Un paziente portatore di TV-ICD ha sostituito il device con un sottocutaneo. Nessun paziente del gruppo dei S-ICD ha dovuto reimpiantare un TV-ICD. Per 3 pazienti le complicanze hanno riguardato la tasca di posizionamento del device. Sette pazienti hanno avuto complicanze relative alla disfunzione dell'elettrocater. In 2 pazienti si sono verificati disfunzioni primarie del dispositivo o esaurimento precoce della batteria. Non si sono verificate infezioni di tasca o dell'elettrocater.

Per 3 casi la complicanza ha riguardato il decubito del device. In particolare, per un paziente di 61 anni, con una lunga storia di impiego di defibrillatore, si è dovuto procedere con il riposizionamento in tasca sottopettorale dopo pochi mesi dalla sostituzione del dispositivo. In un paziente di 32 anni si è riscontrato il decubito del dispositivo dopo 4 anni dall'impianto. Si è intervenuti con l'estrazione senza l'imminente sostituzione del device, ma si è optato per l'utilizzo di un sistema esterno (*lifest*) per 6 mesi prima del reimpianto.

In una paziente che ha subito il primo impianto a 24 anni, è stato necessario estrarre il dispositivo dopo un anno per disfunzione primaria dello stesso. Il successivo dispositivo impiantato è stato estratto dopo 5 anni per decubito e sostituito. Tuttavia la paziente ha subito una recidiva che ha richiesto un intervento di riposizionamento del device. Nessun paziente ha sofferto di infezioni. Una sola paziente ha sofferto di una lieve deiscenza della ferita andata in risoluzione in poco tempo. Data la scarsa gravità dell'episodio non è stata inserita nel gruppo dei pazienti affetti da complicanze.

Le complicanze relative al catetere hanno interessato 7 pazienti, tutti portatori di device transvenoso. Per tre pazienti si è verificata la lesione del catetere. In 2 casi si è verificata la disfunzione dovuta a *undersensing* mentre in altri 2 casi si è verificato *oversensing* extracardiaco (da rumore o da miopotenziali). Tutti i casi hanno necessitato di estrazione transvenosa e reimpianto di un nuovo elettrocater. Nessun paziente ha avuto infezioni e nessun elettrocater si è dislocato. Un paziente che è incorso nella sostituzione dell'elettrocater per *oversensing* extracardiaco ha

precedentemente cambiato il proprio dispositivo transvenoso per esaurimento precoce della batteria.

Una delle pazienti, che ha necessitato della sostituzione dovuta alla lesione dell'elettrocattetero, ha subito una complicanza procedurale (pneumotorace).

Un paziente, con una lunga storia da portatore di dispositivi transvenosi, ha sostituito il terzo dispositivo transvenoso (andato incontro ad esaurimento della batteria) con un dispositivo sottocutaneo. Non sono note le ragioni del cambio di tipologia di dispositivo. L'impianto è avvenuto in un altro centro e i requisiti per l'impianto erano ai limiti, rendendo il paziente un candidato non ottimale per l'impianto di S-ICD. Pertanto, si è considerata solo la storia degli eventi aritmici nel periodo da portatore di transvenoso. Infatti tale paziente ha dovuto sostituire il dispositivo sottocutaneo dopo alcuni mesi ritornando a un dispositivo transvenoso, a causa di ripetuti interventi inappropriati da *oversensing* dell'onda T (Tabella 4.3).

4.7 Approfondimento sugli interventi inappropriati

Tredici pazienti hanno subito shock inappropriati. 3 pazienti con dispositivo sottocutaneo, mentre 10 sono portatori di transvenoso.

Sette pazienti, tutti portatori di dispositivo transvenoso, hanno sperimentato almeno un intervento inappropriato dovuto a tachicardia sopraventricolare. Talvolta gli interventi sono avvenuti in situazioni di esercizio fisico moderato.

In 6 casi sono state erogate terapie inappropriate sulla base di *oversensing* extracardiaco. Tre pazienti di questi sono portatori di dispositivo sottocutaneo e l'evento inappropriato si è verificato per *oversensing* da miopotenziali (Figura 4.5), spesso in concomitanza con movimenti degli arti superiori. Nessuno dei tre ha richiesto un reintervento per la sostituzione dell'elettrocattetero, ma sono state cambiate le impostazioni del vettore di *sensing* senza ulteriori recidive. Due casi simili sono avvenuti in pazienti portatori di dispositivo transvenoso e in uno dei due è stato necessario intervenire sostituendo l'elettrocattetero. Un altro caso appartenente ai transvenosi, invece, ha provocato l'intervento inappropriato per rumore (*noise*) dovuto a disfunzione dell'elettrocattetero, richiedendo la sostituzione dello stesso (Tabella 4.3).

	Tutti n = 58	S-ICD n=14	TV-ICD n=44
Pazienti che hanno avuto almeno una complicanza	10 (17)	0 (0)	10 (23)
Complicanze relative al device che hanno richiesto il reintervento	10 (17)	0 (0)	10 (23)
Complicanze relative alla tasca di posizionamento del device	3 (5)	0 (0)	3 (7)
Decubito	3 (5)	0 (0)	3 (7)
Infezione	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Complicanze dell'elettrocattetero	7 (12)	0 (0)	7 (16)
Dislocazione	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disfunzione dell'elettrocattetero	7 (12)	0 (0)	7 (16)
Infezione	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Altre complicanze	2 (3)	0 (0)	2 (5)
Esaurimento prematuro batteria o disfunzione primaria device	2 (3)	0 (0)	2 (5)
Terapie inefficaci	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Complicanze relative alla procedura di impianto	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Rimozione di S-ICD per complicanze e reimpianto TV-ICD*	1 (2)	-	-
<hr/>			
Pazienti con shock inappropriato	13 (21)	3 (21)	10 (23)
Motivo dello shock inappropriato:			
Fibrillazione atriale/tachicardia sopraventricolare	7 (12)	0 (0)	7 (16)
<i>Oversensing</i> cardiaco	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Battiti prematuri ventricolari ripetuti	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Oversensing</i> segnali bassa ampiezza	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Oversensing</i> extra-cardiaco	6 (10)	3 (21)	3 (7)
Miopotenziali	5 (9)	3 (21)	2 (5)
Rumore (<i>noise</i>) da disfunzione dell'elettrocattetero	1 (2)	0 (0)	1 (2)
<hr/>			
Somma dei pazienti con shock inappropriato e complicanze da dispositivo	19 (33)	3 (21)	16 (36)

*Non si sono valutati gli eventi e le complicanze nel periodo da portatore di S-ICD di questo caso, ma solo per il periodo da portatore di dispositivo transvenoso. Si riporta per completezza il cambio di tipo di defibrillatore.

Tabella 4.3 Tipologia di complicanze e cause degli interventi inappropriati per le popolazioni con dispositivo transvenoso e sottocutaneo

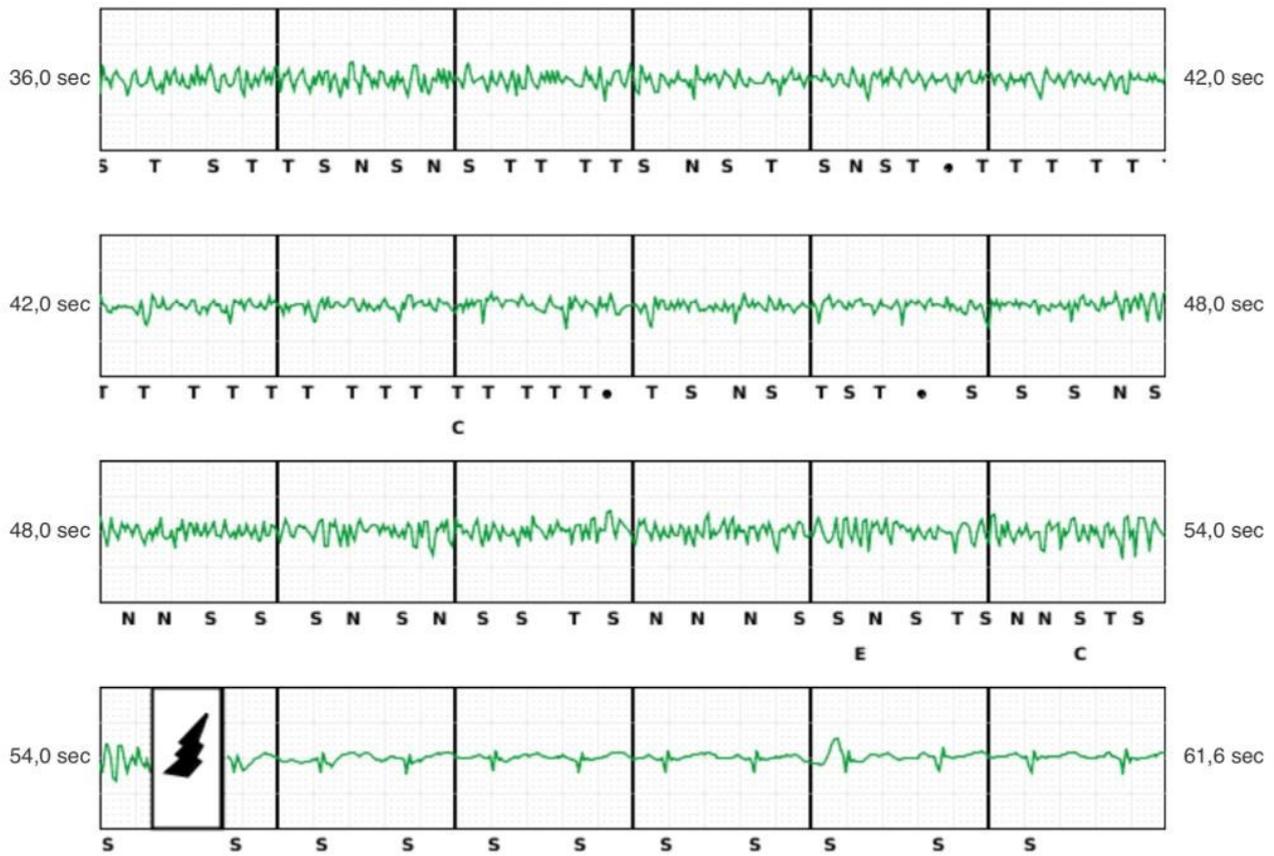


Figura 4.5 Esempio di oversensing di miopotenziali con l'intervento di uno shock inappropriato su un paziente con S-ICD rilevato all'EGM da remoto

5. DISCUSSIONE

In questo studio si sono raccolti i dati di una popolazione di pazienti, che ha la peculiarità di essere affetta da cardiomiopatia aritmogena con fenotipo esclusivamente sinistro o biventriolare, ed ha come obiettivo quello di valutare gli shock appropriati ed inappropriati nei portatori di ICD. Abbiamo ritenuto, inoltre, di cercare dei fattori clinici che correlassero con la registrazione di un intervento appropriato.

Date le circostanze di confrontabilità, si sono suddivisi i portatori di defibrillatore impiantabile sottocutaneo da quelli con dispositivo transvenoso, comparandoli per rilevare eventuali differenze di rilievo per ciò che riguarda le complicanze.

Questo studio presenta diversi aspetti che gli conferiscono originalità, come l'arruolamento dei casi, avvenuto secondo i *Padua criteria*, così come l'inclusione di sole forme a coinvolgimento sinistro e il confronto tra TV-ICD e S-ICD di ultima generazione in termini di shock inappropriati e complicanze legate al device. Non esistono, allo stato attuale, degli studi di confronto tra S-ICD e TV-ICD condotti arruolando pazienti con una diagnosi di cardiomiopatia aritmogena definiti dai *Padua Criteria*.

I principali risultati definiti dal nostro studio sono stati i seguenti:

- 1) non sono stati documentati nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena portatori di ICD predittori clinici di interventi appropriati;
- 2) l'incidenza di shock inappropriati nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena con fenotipo sinistro o biventriolare in portatori di S-ICD è non inferiore all'incidenza di shock inappropriati nei pazienti portatori di TV-ICD, sia nell'endpoint combinato che singolarmente;
- 3) La sopravvivenza libera da endpoint composito (shock inappropriati e complicanze legate al device) è uguale nelle due popolazioni;
- 4) Il tasso di complicanze legate al device è maggiore nei pazienti con TV-ICD.

5.1 Caratteristiche generali della popolazione

Il gruppo studiato è costituito maggiormente da maschi e questo dato rispecchia le caratteristiche epidemiologiche della malattia, che prevede una maggiore incidenza nel sesso maschile. Nella nostra casistica i maschi costituiscono i due terzi del gruppo, con un rapporto M:F=2:1. La distribuzione epidemiologica del sesso nelle forme a coinvolgimento sinistro e portatori di defibrillatore impiantabile rimangono invariate rispetto alla forma generale di malattia comprendente anche i fenotipi classici.

Per ciò che riguarda l'età alla diagnosi del campione studiato, si è analizzato un gruppo di giovani adulti. Anche questo dato è in linea con le caratteristiche della malattia, che vede maggiormente colpiti i tardo-adolescenti e i giovani adulti. Solo alcuni casi di diagnosi sono avvenuti in età più avanzata, a volte esorditi con l'arresto cardiocircolatorio (5 casi hanno ricevuto la diagnosi dopo i 60 anni, e in 3 di questi l'impianto è avvenuto in prevenzione secondaria). Controbilanciano questo dato i 7 pazienti che hanno ricevuto la diagnosi a 14 anni o in età inferiore.

Il campione di pazienti studiato ha una disfunzione ventricolare all'impianto del defibrillatore lieve o moderata: lo dimostra la frazione d'eiezione parzialmente conservata nel ventricolo sinistro con una mediana del 49%, mentre la disfunzione del ventricolo destro risulta minore a quella del sinistro con una mediana del 44%. Questo dato non indica però che il coinvolgimento del ventricolo sinistro sia sempre maggiore rispetto al ventricolo destro. Va ricordato, infatti, che una cicatrice fibroadiposa che prende il ventricolo destro trova uno spessore di parete più sottile che va incontro più facilmente ad ipocinesia o ad anomalia morfofunzionale. Il ventricolo sinistro, invece, può subire la stessa lesione mantenendo una buona performance contrattile dovuta allo spessore che lo caratterizza. Per lo stesso motivo la malattia è stata per molto tempo considerata prevalentemente del ventricolo destro, perché il triangolo di displasia viene colpito con più facilità e la disfunzione ventricolare è più marcata anche con minore coinvolgimento.

È da notare che la forma biventricolare rimane la più frequente nel caso di coinvolgimento del ventricolo sinistro: nella casistica studiata si ritrova una bassa frequenza di forma *left dominant*. La ragione va ricercata nel fatto che la malattia trova spesso una causa genetica, quindi tutto il muscolo cardiaco è soggetto al fenomeno

lesivo di sostituzione fibroadiposa. Oltremodo si deve tener conto che lo stesso stress meccanico porta a degenerazione dei cardiomiociti e, anche in questo caso, il ventricolo destro soffre maggiormente questo fattore, essendo la sua parete più sottile rispetto al sinistro. È probabilmente questo, infatti, il motivo per il quale le forme totalmente sinistre sono più rare.

Le anomalie elettrocardiografiche sono in linea con quello che si è scritto per la forma di malattia considerata: essendo stati considerati i fenotipi biventricolari e sinistri le anomalie di ripolarizzazione si sono riscontrate spesso in sede laterale, criterio minore che indica coinvolgimento del ventricolo sinistro. Anche le anomalie di conduzione sono spesso presenti, con bassi voltaggi alle periferiche nella metà dei pazienti analizzati. Va ricordato che anche i bassi voltaggi sono parte dei nuovi criteri di diagnosi e vengono considerati come segno di coinvolgimento del ventricolo sinistro. Va, invece, tenuto conto di un criterio di diagnosi che è stato analizzato per questo campione: l'onda *epsilon*, per lungo tempo ritenuto un segno di malattia, si ritrova in un numero relativamente basso di pazienti (solo 11%). L'onda *epsilon*, tuttavia, è stata declassata a criterio minore di malattia nei *Padua criteria*, in quanto rappresenta un segno elettrocardiografico variabile, che risente dell'interpretazione tecnica dell'operatore e, inoltre, risulta scarsamente quantificabile. Si precisa, tuttavia, che il riscontro in un numero così piccolo di soggetti della casistica può essere dovuto anche all'insorgenza del segno nelle fasi più avanzate di malattia. La casistica considerata, al momento dell'impianto, non presentava forme avanzate di malattia, ed è probabile, dunque, che la scarsa prevalenza dell'onda *epsilon* sia dovuta al campione scelto.

Nei casi studiati con monitoraggio delle 24h si nota un'ampia prevalenza di tachicardie ventricolari non sostenute e di extrasistoli. La documentazione di tachicardie ventricolari non sostenute costituisce un elemento fondamentale ai fini della stratificazione aritmica. La loro presenza, infatti, integrata con altri fattori predittivi di rischio aritmico e morte cardiaca improvvisa, può avvalorare la scelta di impianto del defibrillatore in prevenzione primaria. Il numero di extrasistoli registrato nei nostri pazienti è superiore a quello previsto per definire la CA secondo i criteri diagnostici (>500 BEV nelle 24h, mentre la mediana della popolazione è di 1665 BEV). Questo

valore va comunque considerato alla luce del fatto che il campione include solo pazienti con indicazione ad impianto di defibrillatore.

La prevalenza delle mutazioni genetiche è coerente con le forme di malattia classiche: si ritiene che il 60% dei pazienti con CA sia portatore di una mutazione nota, e tale rimane anche nei pazienti con forme a coinvolgimento sinistro. Anche la frequenza del tipo di mutazione è simile a quella che si riscontra nei fenotipi classici: le più frequenti rimangono le mutazioni a carico dei geni desmosomiali. In questo contesto la desmoplachina risulta il gene più colpito frequentemente mutato.

La terapia somministrata ha un valore principalmente nella profilassi aritmica: si ricorda che tra gli obiettivi terapeutici non c'è solo quello di prevenire la mortalità (azione svolta dal defibrillatore), ma anche quello di diminuire il numero di eventi aritmici maggiori, con lo scopo di migliorare la qualità di vita del malato. Tuttavia, si nota che, in quasi la metà dei pazienti, si somministrano diuretici o farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone: sebbene nel campione le forme con disfunzione ventricolare sinistra siano relativamente poche, la metà dei pazienti presenta valori della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro al di sotto del valore limite.

Sebbene la prevalenza di pazienti andata incontro ad ablazione transcateretere sia relativamente bassa (21%), è necessario precisare che questo approccio va riservato a casi selezionati, allorché si riscontri una refrattarietà alla terapia anti aritmica o per ridurre il numero di shock, i quali, come detto a più riprese, inficiano la qualità di vita del paziente.

5.2 Interventi appropriati nella popolazione studiata

Gli interventi appropriati avvenuti nei 60 mesi successivi all'impianto hanno interessato quasi il 40% del campione studiato. I pazienti che sono stati sottoposti a interventi appropriati sono sempre sopravvissuti all'evento aritmico, che ha avuto efficacia in tutti i casi. Non si sono verificati interventi inefficaci. In un caso l'intervento del defibrillatore è mancato perché la tachicardia ventricolare aveva una bassa frequenza, in range di monitoraggio ma non di intervento, ed era stabile emodinamicamente. L'aritmia è stata trattata con cardioversione elettrica. In un altro

paziente si è verificata l'attivazione dell'ATP (pacing antitachicardico), che in un primo momento non è riuscito a fermare l'aritmia la quale, però, si è risolta spontaneamente senza ulteriori interventi del defibrillatore.

Non si può desumere che il numero di pazienti sottoposto a intervento appropriato sia sempre stato salvato dal dispositivo, perché anche gli individui non portatori di defibrillatore possono sopravvivere all'aritmia maligna. Sappiamo che il decesso di un individuo senza defibrillatore impiantabile può essere evitato se presenti alcuni fattori determinanti, come la presenza di astanti abili nelle manovre di massaggio cardiaco, l'imminenza dei soccorsi, la disponibilità di un defibrillatore esterno nelle vicinanze. Talvolta le stesse aritmie possono risolversi spontaneamente. I fattori appena citati però sono fortemente aleatori, e anche una rianimazione effettuata precocemente non ha sempre un successo pieno. Inoltre, una cardioversione istantanea migliora la percentuale di successo della procedura di ritorno al ritmo spontaneo rispetto a una cardioversione tentata in un tempo dilazionato. Uno shock tempestivo migliora inoltre l'esito dell'evento aritmico, spesso senza dover ricorrere a monitoraggio o supporto vitale nelle fasi successive al ritorno del ritmo sinusale.

Se, dunque, non si può affermare che i pazienti che hanno subito interventi appropriati siano stati sempre salvati, è opportuno considerare che nei casi considerati i dispositivi hanno sicuramente evitato in gran parte il decesso o, eventualmente, esiti gravi che possono peggiorare la qualità di vita successiva.

La curva di sopravvivenza libera da eventi aritmici della popolazione con una genetica positiva è in linea con quella dei pazienti con genetica negativa. Un gene mutato, nelle forme sinistre e biventricolari, non apporta una maggiore predisposizione aritmica rispetto a chi non è portatore di mutazione nota, e la distribuzione nel tempo non varia. Anche la malattia sinistra dominante non ha un distacco netto nella frequenza di eventi rispetto ai fenotipi biventricolari, a dimostrazione che l'evento aritmico avviene senza considerare la localizzazione della lesione fibroadiposa.

5.3 Confronto delle caratteristiche dei pazienti con interventi appropriati e senza interventi appropriati

L'intervento appropriato dell'ICD è ritenuto un buon surrogato delle aritmie cardiache che si sono scatenate nei pazienti studiati. Per questo motivo si è cercato di correlare i fattori clinici e anamnestici raccolti cercando eventuali differenze di questi fattori nelle popolazioni che hanno subito un intervento appropriato.

Dallo studio, però, non emergono predittori clinici o anamnestici di intervento appropriato (e quindi nemmeno di aritmia), se non per l'intervento di ablazione ($p < 0.001$). Quest'ultimo, però, non può essere considerato un vero fattore predittivo, in quanto avviene nella maggior parte dei casi in conseguenza di eventi aritmici. In questo studio, in particolare, dei 12 pazienti sottoposti a intervento, solo 4 lo hanno sostenuto in fase preimpianto, e tutti coloro che sono stati operati con tale tecnica in fase post impianto appartengono al gruppo di pazienti con interventi appropriati. Il fatto che sia significativa la differenza di prevalenza di ablazione tra i gruppi di pazienti che hanno subito interventi appropriati e che non hanno subito interventi appropriati è piuttosto una conferma che l'ablazione transcatetere è avvenuta seguendo le indicazioni di trattamento, con lo scopo di trattare aritmie maggiori che peggiorano la qualità di vita. Va ricordato che l'ablazione non è un intervento alternativo all'ICD, ma anzi è considerato complementare e in questa popolazione la maggior parte degli interventi è infatti avvenuto dopo l'impianto.

La sincope, secondo questo studio, non può essere considerata predittore clinico di aritmia, ma il valore statistico che differenzia i gruppi con aritmie maggiori e senza aritmie maggiori sfiora la significatività ($p=0.06$), con una prevalenza maggiore nel gruppo di pazienti con aritmie. Questo non deve stupire, in quanto la raccolta dei dati sulla sincope si riferisce a tutti quegli eventi in cui la perdita di coscienza temporanea è avvenuta senza alcun altro motivo clinico alla base se non quello aritmico. Questo fenomeno sarebbe un prodromo di futuri eventi aritmici. La sincope, secondo questo studio, potrebbe risultare come un debole predittore clinico di aritmia nei pazienti con forma biventricolare e sinistra di cardiomiopatia aritmogena. È stato dimostrato che la sincope è un marker di rischio aritmico.¹²⁵ Va precisato però che gli studi finora si sono concentrati su popolazioni con forme classiche.

Non ci sono differenze significative nei gruppi con aritmia e senza aritmia per quanto riguarda le caratteristiche demografiche e antropometriche. Il sesso e l'età alla diagnosi, da questo punto di vista, non incidono sul numero di aritmie che sperimenta il paziente, così come l'indice di massa corporea.

Non incide sulla frequenza degli interventi nemmeno la genetica positiva e la forma *left dominant* di malattia. Di queste due caratteristiche si sono già viste le curve di sopravvivenza libera da eventi nella popolazione con eventi aritmici, in cui la genetica positiva non influenza la predisposizione all'evento aritmico. Lo stesso vale per le forme sinistre dominanti e biventricolari: non c'è differenza di prevalenza nelle popolazioni con e senza aritmie maggiori. Altresì la curva di sopravvivenza libera da eventi nella popolazione con aritmie non è influenzata dal fenotipo di malattia.

L'uso del defibrillatore in prevenzione secondaria non ha dimostrato di essere un fattore anamnestico di predisposizione alle aritmie, nonostante questi pazienti avessero già sperimentato una aritmia ventricolare nella loro storia anamnestica.

Per quanto riguarda la funzione cardiaca, nel gruppo con interventi appropriati e nel gruppo senza interventi appropriati le forme di malattia rimangono equamente distribuite e sempre lievi-moderate, sebbene la performance cardiaca del ventricolo destro sia peggiore nel gruppo senza interventi appropriati (ma con scarsa significatività statistica). Lo stesso quadro si riscontra riguardo le anomalie elettrocardiografiche, che non influenzano la predisposizione aritmica dei soggetti. L'unico fattore che si avvicina ad una rilevanza statistica, mostrando un trend meritevole d'attenzione, è la durata di attivazione terminale (TAD >55ms), anomalia della conduzione che mostra maggiore prevalenza nel gruppo con interventi maggiori (p=0.07). Questa anomalia elettrocardiografica è la manifestazione di lesioni fibroadipose, meccanismo che favorisce i circuiti di rientro e le tachicardie ventricolari.

Va considerato che la popolazione studiata, tuttavia, è sottoposta a terapia antiaritmica: questo chiaramente influenza la frequenza di aritmie e nasconde quei casi che si sarebbero potuti manifestare senza un adeguato supporto terapeutico atto a diminuire tali eventi. È in quest'ottica che vanno letti i risultati di questo studio che, oltre a comprendere pazienti con una forma peculiare di malattia (biventricolare e

sinistra), sono stati selezionati anche in base all'utilizzo del defibrillatore e che, pertanto, sono soggetti con un rischio di aritmie aumentato. Per tale motivo c'è ragione di credere che in questo campione la terapia antiaritmica sia più incisiva rispetto ad un eventuale campione non portatore. Tutti i pazienti, inoltre, assumevano almeno un farmaco antiaritmico tra betabloccante, sotalolo, amiodarone o mexiletina. Nessuna terapia farmacologica ha mostrato un maggiore vantaggio nell'evitare un evento aritmico.

Gli interventi inappropriati non hanno una prevalenza diversa tra chi ha ricevuto un intervento appropriato e chi non l'ha avuto. Questo significa che l'intervento inappropriato è un evento indipendente dal fatto che il paziente abbia o meno un evento aritmico maggiore. Spesso l'intervento inappropriato avviene per disfunzioni dell'elettrocattetero, dunque dovuto a fattori slegati dalla clinica del paziente. Il fatto che sia presente una differenza quasi significativa nell'estrazione o riposizionamento tra i gruppi con o senza interventi appropriati ($p=0.06$) non trova altra spiegazione ragionevole, perché non esiste connessione logica con le complicanze che richiedono di riposizionare o di rimuovere l'elettrocattetero o il device, se non per cause connesse ad una possibile usura delle parti data dal maggior numero di scariche.

5.4 Confronto degli interventi e delle complicanze tra S-ICD e TV-ICD

Il defibrillatore sottocutaneo è un dispositivo innovativo, utilizzato nell'ambito della prevenzione delle aritmie da una decade. Il confronto con il transvenoso trova ragione nel fatto che la loro differente forma di impianto è stata pensata per la semplicità di intervento e per il miglior vantaggio dovuto al minor numero di complicanze. Per semplificare, il TV-ICD è un dispositivo intravascolare e il S-ICD è un dispositivo extravascolare: sulla base di questa definizione derivano le principali differenze tra i device. Essendo le popolazioni portatrici di uno e dell'altro device molto simili, si è scelto di porre a confronto le due per verificare che fossero vere queste premesse.

Il numero di interventi appropriati non ha una variazione significativa tra i due gruppi, e questo permette di affermare che il maggiore o minore rischio aritmico non è un criterio di scelta del tipo di device che viene impiantato. Un recente studio prospettico

pubblicato dalla John Hopkins¹²⁷ confronta gli interventi appropriati e le complicanze tra i portatori di S-ICD e TV-ICD malati di CA a fenotipo destro. Nella loro casistica il follow-up medio è di 5,1 anni ($\pm 2,5$). Nella nostra casistica si sono raccolti i dati in un follow-up mediano di 3,4 anni (IQR 1,8-6,9). Nel loro studio sono stati rilevati interventi appropriati nel 35% del gruppo degli S-ICD, mentre nel gruppo dei transvenosi la prevalenza era del 42%. Nella nostra casistica, la prevalenza di interventi appropriati del gruppo degli S-ICD è del 29%, mentre è del 39% per i transvenosi. Tenendo conto della durata maggiore di follow-up, si può dedurre che non c'è una evidente discrepanza tra malati di CA con fenotipo classico e con fenotipo a coinvolgimento sinistro nella frequenza di interventi appropriati.

Nella popolazione esaminata nel nostro studio si è osservato che la prevalenza di pazienti che ha subito interventi inappropriati nel gruppo dei S-ICD è non inferiore rispetto al gruppo dei TV-ICD ($p=1.00$). Questo aspetto è particolarmente importante se si considerano altri studi effettuati per la comparazione dei due dispositivi. Nello specifico, il PRAETORIAN trial¹²⁸ aveva come scopo quello di valutare la non inferiorità del sottocutaneo rispetto al transvenoso nelle complicanze e negli shock inappropriati. I risultati riportano che nei due gruppi la prevalenza di interventi inappropriati è stata del 9,7% e del 7,3% per S-ICD e TV-ICD, considerando però che molti pazienti non supportavano l'algoritmo di riconoscimento delle onde T (SMARTpass). Probabilmente la prevalenza degli interventi sarebbe stata simile se fossero stati presenti solo pazienti portatori di S-ICD di terza generazione, come avvenuto nel nostro lavoro. Anche nel lavoro della John Hopkins si è riportato un numero maggiore di interventi inappropriati nel gruppo degli S-ICD ($p=0.039$), ma anche in questo studio solo il 57% dei dispositivi operava con l'algoritmo. Va specificato che il PRAETORIAN trial raccoglieva pazienti non necessariamente malati di CA.

Tutti i casi di complicanza si sono verificati nel gruppo dei TV-ICD, mentre non si è mai dovuto intervenire nel gruppo dei sottocutanei. Questa differenza è significativa ($p=0.038$), e permette di affermare che i defibrillatori transvenosi sono gravati maggiormente da complicanze, spesso serie e che richiedono procedure operative invasive. Nel gruppo degli S-ICD non si sono presentate complicanze.

Nello studio pubblicato dal gruppo della John Hopkins¹²⁷ si è osservato che il numero di complicanze è simile per i due dispositivi, tranne per quelle procedurali, che sono associabili in gran parte al gruppo dei transvenosi ($p=0.04$). Nello stesso studio si sono descritte le curve di sopravvivenza libera dall'endpoint composito delle complicanze e degli interventi inappropriati nelle due popolazioni (S-ICD e TV-ICD): non si è raggiunta una differenza significativa ($\log\text{Rank}=0,231$), similmente a ciò che è stato constatato nel nostro studio, dove la sopravvivenza libera da endpoint composito è sovrapponibile ($\log\text{Rank } p=0.89$). Lo stesso risultato era stato anticipato nel PRAETORIAN trial, nel quale l'endpoint primario era la non inferiorità dell'S-ICD rispetto al TV-ICD per numero di interventi inappropriati e complicanze, risultato che infine è stato confermato (p non inferiorità= 0.01). Il nostro studio riporta un dato comune al PRAETORIAN e all'osservazione della John Hopkins sulla non inferiorità nell'endpoint composito delle complicanze e degli interventi inappropriati, riportato però su una popolazione con CA a coinvolgimento ventricolare sinistro.

5.5 Complicanze e interventi inappropriati

Osservando le complicanze raccolte nello studio, si trova conferma di quanto sia gravoso il lavoro necessario a gestire le complicanze nei pazienti con TV-ICD. Alcuni pazienti con questo dispositivo hanno subito, inoltre, più complicanze. È paradigmatico della differenza tra i due dispositivi il caso di una paziente che ha subito una complicanza procedurale (pneumotorace) e, successivamente, ha dovuto posizionare un nuovo elettrocattetero. In altri si è dovuto procedere più volte per la recidiva del decubito del dispositivo. Dover intervenire con procedure invasive a distanza ravvicinata può essere frustrante anche per il paziente, determinando una peggiore qualità di vita.

È opportuno sottolineare il numero elevato di casi in cui l'elettrocattetero è stato sostituito. I casi più frequenti sono dovuti alla lesione dell'elettrocattetero stesso. Ma sono notevoli anche i casi in cui l'elettrocattetero era disfunzionante e raccoglieva segnali elettrici errati. La ragione è da ricercare nel fatto che i dispositivi con catetere mobile posizionato all'interno del circolo sono soggetti a movimenti continui (soprattutto all'interno delle cavità cardiache e con la valvola tricuspide) che possono

inficiarne la funzionalità. In due casi si è verificato l'*undersensing* e in uno dei due è recidivato. La causa è dovuta, probabilmente, alla progressione di malattia, con l'allargamento delle lesioni fibroadipose o con nuovi focolai di malattia nelle vicinanze del fissaggio attivo dell'elettrocattetero, inibendo la sensibilità del dispositivo.

Questo tipo di complicanze è totalmente assente nei soggetti con S-ICD. Anche nel PRAETORIAN trial si riportava una forte associazione tra complicanze del catetere coi dispositivi transvenosi, quando invece erano di molto minori nel gruppo dei S-ICD ($p < 0.001$). Il motivo è forse imputabile alla maggiore rigidità che ha l'elettrocattetero aderendo alla parete toracica. Inoltre, la procedura d'impianto prevede che l'inserimento avvenga con delle guide rigide. L'elettrocattetero non deve perciò farsi strada all'interno di un vaso, come avviene nel caso dei transvenosi.

È utile considerare il tipo di interventi che hanno colpito i pazienti con S-ICD: gli unici shock inappropriati si sono verificati a causa di *oversensing* di miopotenziali. Non sempre è necessario intervenire con procedure invasive in questi casi. La causa di questi interventi spesso è dovuta a movimenti effettuati con gli arti superiori che possono essere captati dall'elettrocattetero e letti come un'aritmia. I casi di *oversensing* di miopotenziale si sono verificati in 3 pazienti con S-ICD, mentre nel caso dei transvenosi sono stati 2, e in uno dei due casi è stato necessario intervenire sostituendo l'elettrocattetero per le frequenti recidive di shock inappropriato. I 3 pazienti con S-ICD non hanno richiesto alcun intervento, ma è stato effettuato un cambio delle impostazioni del vettore di *sensing*. In seguito non hanno avuta recidiva di eventi inappropriati.

La maggior parte degli interventi inappropriati che hanno colpito i soggetti con transvenoso si sono verificati in situazioni di tachicardia sopraventricolare. Questo fenomeno non si è mai presentato nei portatori di S-ICD. Il motivo è da ricercare nel fatto che le tachicardie sopraventricolari vengono discriminate con più accuratezza dagli S-ICD rispetto ai TV-ICD. Questo è stato già dimostrato nello studio START¹²⁹, ma viene verificato anche nella recente pubblicazione della John Hopkins. Nella loro casistica si è riscontrato che la causa più frequente di intervento inappropriato è dovuta a *oversensing* dell'onda T (46%) o da miopotenziali (31%). Al contrario nel gruppo

dei TV-ICD le causa maggiore di intervento inappropriato era la tachiaritmia sopraventricolare (aritmie atriali nel 56%, tachicardie sinusali nel 33%). Leggendo i dati del registro EFFORTLESS¹³⁰, l'*oversensing* cardiaco rappresenta la causa più comune di scariche inappropriate nell'S-ICD, che però offre prestazioni superiori rispetto all'ICD transvenoso nel rilevamento della tachicardia sopraventricolare e della fibrillazione atriale. Soltanto l'1,5% dei pazienti è stato soggetto a scariche inappropriate a causa di tachicardia sopraventricolare e FA.

È opportuno considerare che, nonostante sia necessario che i malati evitino l'esercizio fisico, inevitabilmente i soggetti più giovani possono trovarsi in situazioni in cui praticano attività blanda o attività ricreative e di svago dove il ritmo sinusale naturalmente si può elevare. In questi soggetti può giovare l'uso di un dispositivo che discrimina le tachicardie di origine sopraventricolare.

A differenza del lavoro del gruppo della John Hopkins, in questo studio non si sono osservati casi di *oversensing* dell'onda T. Questo è probabilmente dovuto al fatto che tutti i pazienti esaminati sono portatori di S-ICD di terza generazione (Emblem A219), che supporta il filtro SMARTpass, algoritmo capace di riconoscere l'onda T.

6. LIMITI DELLO STUDIO

Il primo limite dello studio è rappresentato dall'esiguità campionaria dei pazienti con cardiomiopatia aritmogena biventricolare o left-dominant portatori di ICD. La ristrettezza del campione ha determinato un minore uso dell'analisi multivariata ancorché la CA sia una cardiomiopatia epidemiologicamente rara. Il nostro studio, inoltre, non è randomizzato né eseguito in doppio cieco. Alcuni pazienti che hanno ricevuto un TV-ICD non sono stati sottoposti a screening per S-ICD: questo può aver condizionato la composizione del campione.

Un secondo limite di questo studio è dato dalla somministrazione di terapia antiaritmica nei pazienti arruolati. Questa può limitare il numero di eventi aritmici, confondendo eventuali risultati sui predittori clinici di aritmia, in quanto la terapia viene decisa sulla base del rischio aritmico, appianando le forme più prone a sviluppare eventi aritmici. Tuttavia, non sarebbe etico privare i pazienti di farmaci antiaritmici, perché questo potrebbe incidere profondamente sulla qualità di vita.

7. CONCLUSIONI

Si conferma l'utilità dell'impiego del defibrillatore impiantabile nei pazienti con CA in forma biventricolare o sinistra. Nessun paziente è deceduto in seguito ad aritmia maggiore, e questo è stato possibile con l'aiuto di terapie efficaci erogate dai dispositivi che hanno terminato gli eventi aritmici.

Non si riscontra una variabile clinica che possa determinare la maggiore incidenza di eventi aritmici in pazienti con cardiomiopatia aritmogena con coinvolgimento del ventricolo sinistro. Gli eventi hanno un'incidenza invariata anche osservando il confronto tra fenotipo *left-dominant* o biventricolare.

Non emergono differenze negli shock appropriati e inappropriati tra i due tipi di dispositivo nei pazienti con fenotipo di malattia sinistro e biventricolare, e anche l'endpoint composito degli interventi inappropriati e delle complicanze è sovrapponibile. Tuttavia, le complicanze relative al dispositivo e all'elettrocattetero colpiscono significativamente i portatori di TV-ICD, incidendo sulla qualità di vita. Gli S-ICD hanno un vantaggio rispetto ai transvenosi nella gestione delle complicanze. Anche negli shock inappropriati, i dispositivi sottocutanei si dimostrano migliori nel discriminare le aritmie sopraventricolari nei pazienti con CA a coinvolgimento sinistro.

BIBLIOGRAFIA

- 1 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
- 2 Basso C, Corrado D, Thiene G. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes. *Cardiol Rev.* 1999;7(3):127-135. doi:10.1097/00045415-199905000-00009
- 3 Pilichou K, Thiene G, Bauce B, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:33. Published 2016 Apr 2. doi:10.1186/s13023-016-0407-1
- 4 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
- 5 Lancisi G. M. De Motu Cordis et Aneurysmatibus. Naples; 1738
- 6 De L'Auscultation Médiante; ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Cœur, fondé principalement sur ce Nouveau Moyen d'Exploration. *Edinb Med Surg J.* 1822;18(72):447-474.
- 7 Thiene G. The research venture in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a paradigm of translational medicine. *Eur Heart J.* 2015;36(14):837-846. doi:10.1093/eurheartj/ehu493
- 8 Osler W. The principles and practice medicine. 1905
- 9 Dalla Volta S, Battaglia G, Zerbini E. "Auricularization" of right ventricular pressure curve. *Am Heart J.* 1961;61:25-33. doi:10.1016/0002-8703(61)90513-0
- 10 Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation.* 1982;65(2):384-398. doi:10.1161/01.cir.65.2.384
- 11 Nava A, Thiene G, Canciani B, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(5):1222-1228. doi:10.1016/0735-1097(88)92603-4
- 12 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
- 13 Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med.* 1988;318(3):129-133. doi:10.1056/NEJM198801213180301
- 14 Boffa GM, Thiene G, Nava A, Dalla Volta S. Cardiomyopathy: a necessary revision of the WHO classification. *Int J Cardiol.* 1991;30(1):1-7. doi:10.1016/0167-5273(91)90117-8

- 15 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
- 16 Maron BJ. Right ventricular cardiomyopathy: another cause of sudden death in the young. *N Engl J Med*. 1988;318(3):178-180. doi:10.1056/NEJM198801213180309
- 17 Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988;319(3):174-176. doi:10.1056/NEJM198807213190312
- 18 Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease: cardiocutaneous syndrome due to cell adhesion defect. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:4. Published 2006 Mar 13. doi:10.1186/1750-1172-1-4
- 19 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
- 20 McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J*. 1994;71(3):215-218. doi:10.1136/hrt.71.3.215
- 21 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
- 22 Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet*. 1994;3(6):959-962. doi:10.1093/hmg/3.6.959
- 23 Coonar AS, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, et al. Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation*. 1998;97(20):2049-2058. doi:10.1161/01.cir.97.20.2049
- 24 Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet*. 2000;9(18):2761-2766. doi:10.1093/hmg/9.18.2761
- 25 Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet*. 2002;71(5):1200-1206. doi:10.1086/344208
- 26 Bauce B, Basso C, Rampazzo A, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1666-1675. doi:10.1093/eurheartj/ehi341

- 27 Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sevdalis E, McKenna WJ. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation*. 2007;115(13):1710-1720. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.660241
- 28 Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-814. doi:10.1093/eurheartj/ehq025
- 29 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
- 30 Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, et al. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(18):e021987. doi:10.1161/JAHA.121.021987
- 31 Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373(9671):1289-1300. doi:10.1016/S0140-6736(09)60256-7
- 32 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
- 33 Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol*. 2004;97(3):499-501. doi:10.1016/j.ijcard.2003.10.037
- 34 Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. *JAMA*. 2006;296(13):1593-1601. doi:10.1001/jama.296.13.1593
- 35 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
- 36 Bauce B, Frigo G, Marcus FI, et al. Comparison of clinical features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in men versus women. *Am J Cardiol*. 2008;102(9):1252-1257. doi:10.1016/j.amjcard.2008.06.054
- 37 Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*. 2015;36(14):847-855. doi:10.1093/eurheartj/ehu509
- 38 Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *Heart*. 2005

Sep;91(9):1167-72. doi: 10.1136/hrt.2004.038620. PMID: 16103549; PMCID: PMC1769099.

39 Zorzi A, Rigato I, Migliore F, et al. Percorsi diagnostico-terapeutici nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro [Diagnosis and therapy of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014;15(11):616-625. doi:10.1714/1694.18506

40 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

41 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

42 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 [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jan 21;63(2):191-4]. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2046-2072. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1644

43 Gerlis LM, Schmidt-Ott SC, Ho SY, Anderson RH. Dysplastic conditions of the right ventricular myocardium: Uhl's anomaly vs arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Br Heart J*. 1993;69(2):142-150. doi:10.1136/hrt.69.2.142

44 McGregor SM, Husain AN. A Brief Review and Update of the Clinicopathologic Diagnosis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(9):1181-1186. doi:10.5858/arpa.2014-0114-RS

45 Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat?. *Cardiovasc Pathol*. 2005;14(1):37-41. doi:10.1016/j.carpath.2004.12.001

46 Shirani J, Berezowski K, Roberts WC. Quantitative measurement of normal and excessive (cor adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage. *Am J Cardiol*. 1995;76(5):414-418. doi:10.1016/s0002-9149(99)80116-7

47 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.

48 Thiene G, Corrado D, Nava A, et al. Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology?. *Eur Heart J*. 1991;12 Suppl D:22-25. doi:10.1093/eurheartj/12.suppl_d.22

- 49 Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: An update. *Cardiovasc Pathol*. 2001;10(3):109-117. doi:10.1016/s1054-8807(01)00067-9
- 50 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
- 51 Basso C, Bauce B, Corrado D, Thiene G. Pathophysiology of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2011;9(4):223-233. Published 2011 Nov 29. doi:10.1038/nrcardio.2011.173
- 52 Tsatsopoulou AA, Protonotarios NI, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, a cell adhesion cardiomyopathy: insights into disease pathogenesis from preliminary genotype--phenotype assessment. *Heart*. 2006;92(12):1720-1723. doi:10.1136/hrt.2005.081679
- 53 Delmar M, McKenna WJ. The cardiac desmosome and arrhythmogenic cardiomyopathies: from gene to disease. *Circ Res*. 2010;107(6):700-714. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.223412
- 54 Basso C, Czarnowska E, Della Barbera M, et al. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J*. 2006;27(15):1847-1854. doi:10.1093/eurheartj/ehl095
- 55 Yang Z, Bowles NE, Scherer SE, et al. Desmosomal dysfunction due to mutations in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Res*. 2006;99(6):646-655. doi:10.1161/01.RES.0000241482.19382.c6
- 56 Sato PY, Coombs W, Lin X, et al. Interactions between ankyrin-G, Plakophilin-2, and Connexin43 at the cardiac intercalated disc. *Circ Res*. 2011;109(2):193-201. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.247023
- 57 La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2012;33(8):998-1006. doi:10.1093/eurheartj/ehr397
- 58 James CA, Bhonsale A, Tichnell C, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(14):1290-1297. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.033
- 59 Asimaki A, Kleber AG, Saffitz JE. Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2015;31(11):1313-1324. doi:10.1016/j.cjca.2015.04.012
- 60 Garcia-Gras E, Lombardi R, Giocondo MJ, et al. Suppression of canonical Wnt/beta-catenin signaling by nuclear plakoglobin recapitulates phenotype of

arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2006;116(7):2012-2021. doi:10.1172/JCI27751

61 d'Amati G, di Gioia CR, Giordano C, Gallo P. Myocyte transdifferentiation: a possible pathogenetic mechanism for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(2):287-290. doi:10.5858/2000-124-0287-MT

62 Li D, Liu Y, Maruyama M, et al. Restrictive loss of plakoglobin in cardiomyocytes leads to arrhythmogenic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet.* 2011;20(23):4582-4596. doi:10.1093/hmg/ddr392

63 Chen SN, Gurha P, Lombardi R, Ruggiero A, Willerson JT, Marian AJ. The hippo pathway is activated and is a causal mechanism for adipogenesis in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2014;114(3):454-468. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302810

64 Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, et al. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Heart Rhythm.* 2004;1(1):3-11. doi:10.1016/j.hrthm.2004.01.001

65 Sato PY, Musa H, Coombs W, et al. Loss of plakophilin-2 expression leads to decreased sodium current and slower conduction velocity in cultured cardiac myocytes. *Circ Res.* 2009;105(6):523-526. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.201418

66 Rizzo S, Lodder EM, Verkerk AO, et al. Intercalated disc abnormalities, reduced Na(+) current density, and conduction slowing in desmoglein-2 mutant mice prior to cardiomyopathic changes. *Cardiovasc Res.* 2012;95(4):409-418. doi:10.1093/cvr/cvs219

67 Bowles NE, Ni J, Marcus F, Towbin JA. The detection of cardiotropic viruses in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(5):892-895. doi:10.1016/s0735-1097(02)01688-1

68 Calabrese F, Angelini A, Thiene G, Basso C, Nava A, Valente M. No detection of enteroviral genome in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Pathol.* 2000;53(5):382-387. doi:10.1136/jcp.53.5.382

69 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

70 Campian ME, Verberne HJ, Hardziyenka M, et al. Assessment of inflammation in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(11):2079-2085. doi:10.1007/s00259-010-1525-y

71 Bonny A, Lellouche N, Ditah I, et al. C-reactive protein in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and relationship with ventricular

tachycardia. *Cardiol Res Pract.* 2010;2010:919783. Published 2010 Aug 24. doi:10.4061/2010/919783

72 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

73 Karmouch J, Protonotarios A, Syrris P. Genetic basis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33(3):276-281. doi:10.1097/HCO.0000000000000509

74 Murray B, James CA. Genotype-phenotype Correlates in Arrhythmogenic Cardiomyopathies [published online ahead of print, 2022 Sep 8]. *Curr Cardiol Rep.* 2022;10.1007/s11886-022-01777-3. doi:10.1007/s11886-022-01777-3

75 Norman M, Simpson M, Mogensen J, et al. Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112(5):636-642. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532234

76 McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet.* 2000;355(9221):2119-2124. doi:10.1016/S0140-6736(00)02379-5

77 Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the TMEM43 gene. *Am J Hum Genet.* 2008;82(4):809-821. doi:10.1016/j.ajhg.2008.01.010

78 van der Zwaag PA, van Rijsingen IA, Asimaki A, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1199-1207. doi:10.1093/eurjhf/hfs119

79 Otten E, Asimaki A, Maass A, et al. Desmin mutations as a cause of right ventricular heart failure affect the intercalated disks. *Heart Rhythm.* 2010;7(8):1058-1064. doi:10.1016/j.hrthm.2010.04.023

80 Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Brodehl A, et al. Novel Desmin Mutation p.Glu401Asp Impairs Filament Formation, Disrupts Cell Membrane Integrity, and Causes Severe Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation.* 2018;137(15):1595-1610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028719

81 Te Riele AS, Agullo-Pascual E, James CA, et al. Multilevel analyses of SCN5A mutations in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy suggest non-canonical mechanisms for disease pathogenesis [published correction appears in *Cardiovasc Res.* 2017 May 1;113(6):691]. *Cardiovasc Res.* 2017;113(1):102-111. doi:10.1093/cvr/cvw234

82 Mayosi BM, Fish M, Shaboodien G, et al. Identification of Cadherin 2 (*CDH2*) Mutations in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(2):e001605. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001605

83 Kostetskii I, Li J, Xiong Y, et al. Induced deletion of the N-cadherin gene in the heart leads to dissolution of the intercalated disc structure. *Circ Res*. 2005;96(3):346-354. doi:10.1161/01.RES.0000156274.72390.2c

84 van Hengel J, Calore M, Bauce B, et al. Mutations in the area composita protein α T-catenin are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2013;34(3):201-210. doi:10.1093/eurheartj/ehs373

85 Quarta G, Syrris P, Ashworth M, et al. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1128-1136. doi:10.1093/eurheartj/ehr451

86 Beffagna G, Occhi G, Nava A, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res*. 2005;65(2):366-373. doi:10.1016/j.cardiores.2004.10.005

87 Taylor M, Graw S, Sinagra G, et al. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation*. 2011;124(8):876-885. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005405

88 Tiso N, Stephan DA, Nava A, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet*. 2001;10(3):189-194. doi:10.1093/hmg/10.3.189

89 Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(1):61-72. doi:10.1056/NEJMra1509267

90 Xu T, Yang Z, Vatta M, et al. Compound and digenic heterozygosity contributes to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1401. Pillichou, Kalliopi [corrected to Pilichou, Kalliopi]]. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(6):587-597. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.020

91 Bauce B, Nava A, Beffagna G, et al. Multiple mutations in desmosomal proteins encoding genes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2010;7(1):22-29. doi:10.1016/j.hrthm.2009.09.070

92 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

93 Mattesi G, Zorzi A, Corrado D, Cipriani A. Natural History of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2020;9(3):878. Published 2020 Mar 23. doi:10.3390/jcm9030878

- 94 Basso C, Corrado D, Bauce B, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(6):1233-1246. doi:10.1161/CIRCEP.111.962035
- 95 Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults?. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(11):1959-1963. doi:10.1016/j.jacc.2003.03.002
- 96 Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J.* 2020;41(14):1414-1429. doi:10.1093/eurheartj/ehz669
- 97 te Riele AS, Tandri H, Bluemke DA. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC): cardiovascular magnetic resonance update. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16(1):50. Published 2014 Jul 20. doi:10.1186/s12968-014-0050-8
- 98 Saguner AM, Brunckhorst C, Duru F. Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy: A paradigm shift from right to biventricular disease. *World J Cardiol.* 2014;6(4):154-174. doi:10.4330/wjc.v6.i4.154
- 99 Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(1):98-103. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.053
- 100 Zorzi A, Perazzolo Marra M, Rigato I, et al. Nonischemic Left Ventricular Scar as a Substrate of Life-Threatening Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death in Competitive Athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(7):e004229. doi:10.1161/CIRCEP.116.004229
- 101 di Gioia CR, Giordano C, Cerbelli B, et al. Nonischemic left ventricular scar and cardiac sudden death in the young. *Hum Pathol.* 2016;58:78-89. doi:10.1016/j.humpath.2016.08.004
- 102 Piccini JP, Nasir K, Bomma C, et al. Electrocardiographic findings over time in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2005;96(1):122-126. doi:10.1016/j.amjcard.2005.02.057
- 103 Dickinson DF. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart.* 2005;91(12):1626-1630. doi:10.1136/hrt.2004.057307
- 104 Calore C, Zorzi A, Sheikh N, et al. Electrocardiographic anterior T-wave inversion in athletes of different ethnicities: differential diagnosis between athlete's heart and cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2016;37(32):2515-2527. doi:10.1093/eurheartj/ehv591
- 105 Platonov PG, Calkins H, Hauer RN, et al. High interobserver variability in the assessment of epsilon waves: Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm.* 2016;13(1):208-216. doi:10.1016/j.hrthm.2015.08.031

- 106 De Lazzari M, Zorzi A, Cipriani A, et al. Relationship Between Electrocardiographic Findings and Cardiac Magnetic Resonance Phenotypes in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(22):e009855. doi:10.1161/JAHA.118.009855
- 107 Emkanjoo Z, Mollazadeh R, Alizadeh A, et al. Electrocardiographic (ECG) clues to differentiate idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia (RVOTT) from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC). *Indian Heart J.* 2014;66(6):607-611. doi:10.1016/j.ihj.2014.12.003
- 108 Philips B, Madhavan S, James CA, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy and cardiac sarcoidosis: distinguishing features when the diagnosis is unclear. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(2):230-236. doi:10.1161/CIRCEP.113.000932
- 109 Bauce B, Frigo G, Benini G, et al. Differences and similarities between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and athlete's heart adaptations. *Br J Sports Med.* 2010;44(2):148-154. doi:10.1136/bjsm.2007.042853
- 110 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
- 111 Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, Salerno JU, Igidbashian D, Raviele A, Disertori M, Zanotto G, Verlato R, Vergara G, Delise P, Turrini P, Basso C, Naccarella F, Maddalena F, Estes NA 3rd, Buja G, Thiene G. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation.* 2003 Dec 23;108(25):3084-91. doi: 10.1161/01.CIR.0000103130.33451.D2. Epub 2003 Nov 24. PMID: 14638546.
- 112 Wichter T, Schäfers M, Rhodes CG, et al. Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic beta-adrenergic receptor density with positron emission tomography. *Circulation.* 2000;101(13):1552-1558. doi:10.1161/01.cir.101.13.1552
- 113 Paul M, Wichter T, Kies P, et al. Cardiac sympathetic dysfunction in genotyped patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and risk of recurrent ventricular tachyarrhythmias. *J Nucl Med.* 2011;52(10):1559-1565. doi:10.2967/jnumed.111.088997
- 114 Dalal D, Jain R, Tandri H, et al. Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):432-440. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.049
- 115 Philips B, Madhavan S, James C, et al. Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular

dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(3):499-505. doi:10.1161/CIRCEP.111.968677

116 Berruezo A, Fernández-Armenta J, Mont L, et al. Combined endocardial and epicardial catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia incorporating scar dechanneling technique. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(1):111-121. doi:10.1161/CIRCEP.110.960740

117 Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, Tjan TD, Soeparwata R, Block M, Borggrefe M, Scheld HH, Breithardt G, Böcker D. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation.* 2004 Mar 30;109(12):1503-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000121738.88273.43. Epub 2004 Mar 8. PMID: 15007002

118 Link MS, Laidlaw D, Polonsky B, Zareba W, McNitt S, Gear K, Marcus F, Estes NA 3rd. Ventricular arrhythmias in the North American multidisciplinary study of ARVC: predictors, characteristics, and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 15;64(2):119-25. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.035. PMID: 25011714; PMCID: PMC4465360

119 Link MS, Wang PJ, Haugh CJ, Homoud MK, Foote CB, Costeas XB, Estes NA 3rd. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardioverter defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol.* 1997 Feb;1(1):41-8. doi: 10.1023/a:1009714718034. PMID: 9869950

120 Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NA 3rd, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W; MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med.* 2012 Dec 13;367(24):2275-83. doi: 10.1056/NEJMoa1211107. Epub 2012 Nov 6. PMID: 23131066.

121 Kirkfeldt RE, Johansen JB, Nohr EA, Jørgensen OD, Nielsen JC. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. *Eur Heart J.* 2014 May;35(18):1186-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehf511. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24347317; PMCID: PMC4012708.

122 Steffel J. The subcutaneous ICD for prevention of sudden cardiac death: Current evidence and future directions. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020 Dec;43(12):1421-1427. doi: 10.1111/pace.14066. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32896919.

123 Brouwer TF, Yilmaz D, Lindeboom R, Buiten MS, Olde Nordkamp LR, Schalij MJ, Wilde AA, van Erven L, Knops RE. Long-Term Clinical Outcomes of Subcutaneous Versus Transvenous Implantable Defibrillator Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Nov 8;68(19):2047-2055. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.044. PMID: 27810043.

124 Calkins H, Corrado D, Marcus F. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017 Nov 21;136(21):2068-2082. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030792. PMID: 29158215; PMCID: PMC5777304.

125 Mazzanti A, Ng K, Faragli A, Maragna R, Chiodaroli E, Orphanou N, Monteforte N, Memmi M, Gambelli P, Novelli V, Bloise R, Catalano O, Moro G, Tibollo V, Morini M, Bellazzi R, Napolitano C, Bagnardi V, Priori SG. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Clinical Course and Predictors of Arrhythmic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Dec 13;68(23):2540-2550. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.951. PMID: 27931611

126 Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, Basso C, Ward D, Boriani G, Ricci R, Piccini JP, Dalal D, Santini M, Buja G, Iliceto S, Estes NA 3rd, Wichter T, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. *Circulation*. 2010 Sep 21;122(12):1144-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913871. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20823389.

127 Wang W, Gasperetti A, Sears SF, Tichnell C, Murray B, Tandri H, James CA, Calkins H. Subcutaneous and Transvenous Defibrillators in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Comparison of Clinical and Quality-of-Life Outcomes. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022 Oct 21:S2405-500X(22)00846-5. doi: 10.1016/j.jacep.2022.09.020. Epub ahead of print. PMID: 36328892

128 Quast ABE, Baalman SWE, Betts TR, Boersma LVA, Bonnemeier H, Boveda S, Brouwer TF, Burke MC, Delnoy PPHM, El-Chami M, Kuschyk J, Lambiasi P, Marquie C, Miller MA, Smeding L, Wilde AAM, Knops RE. Rationale and design of the PRAETORIAN-DFT trial: A prospective randomized Comparative trial of Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation with and without Defibrillation testing. *Am Heart J*. 2019 Aug;214:167-174. doi: 10.1016/j.ahj.2019.05.002. Epub 2019 May 16. PMID: 31220775.

129 Gold MR, Theuns DA, Knight BP, Sturdivant JL, Sanghera R, Ellenbogen KA, Wood MA, Burke MC. Head-to-head comparison of arrhythmia discrimination performance of subcutaneous and transvenous ICD arrhythmia detection algorithms: the START study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Apr;23(4):359-66. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02199.x. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22035049.

130 Gold MR, Theuns DA, Knight BP, Sturdivant JL, Sanghera R, Ellenbogen KA, Wood MA, Burke MC. Head-to-head comparison of arrhythmia discrimination performance of subcutaneous and transvenous ICD arrhythmia detection algorithms: the START study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Apr;23(4):359-66. doi: 10.1111/j.1540-8167.2011.02199.x. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22035049.