

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

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità pubblica

Direttore: Prof. Federico Rea

U.O.C. di Cardiologia

Direttore: Prof. Sabino Iliceto

**TESI DI LAUREA**

**Caratteristiche cliniche e di RM cardiaca di giovani atleti  
con sottoslivellamento del tratto ST/inversione dell'onda  
T da sforzo in assenza di patologia coronarica:  
studio caso-controllo.**

**Relatore:** Prof. Alessandro Zorzi

**Correlatore:** Dott. Alessandro Gianni

**Laureanda:** Martina Benato

Anno Accademico: 2023/2024



# INDICE

<b>RIASSUNTO</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>1 INTRODUZIONE</b>	<b>5</b>
<b>1.1 La morte cardiaca improvvisa nell'atleta</b>	<b>5</b>
1.1.1 Definizione	5
1.1.2 Epidemiologia	5
1.1.3 Eziologia	6
1.1.4 Fisiopatologia	13
<b>1.2 Lo screening pre-partecipazione</b>	<b>15</b>
1.2.1 Necessità di uno screening pre-partecipazione	15
1.2.2 Rapporto costo-efficacia dello screening pre-partecipazione	17
1.2.3 Anamnesi	19
1.2.4 Esame fisico	20
1.2.5 ECG basale a 12 derivazioni	20
1.2.6 Prova da sforzo	27
1.2.7 Esami di secondo livello	34
<b>1.3 Interpretazione delle alterazioni elettrocardiografiche del segmento ST e dell'onda T</b>	<b>36</b>
1.3.1 Definizioni	36
1.3.2 Alterazioni secondarie ad anomalie della depolarizzazione	37
1.3.3 Alterazioni ischemiche	37
1.3.4 Alterazioni associate alle cardiomiopatie	40
1.3.5 Interpretazione delle TWI	42
1.3.6 Altre cause di alterazioni della ripolarizzazione	51
1.3.7 Falsi positivi nelle alterazioni della ripolarizzazione	53
<b>2 SCOPO DELLO STUDIO</b>	<b>60</b>
<b>3 MATERIALI E METODI</b>	<b>61</b>
<b>3.1 Disegno dello studio e selezione della popolazione</b>	<b>61</b>
<b>3.2 Esami svolti</b>	<b>62</b>
<b>3.3 Analisi statistica</b>	<b>65</b>
<b>4 RISULTATI</b>	<b>66</b>
<b>4.1 Caratteristiche demografiche e antropometriche</b>	<b>67</b>
<b>4.2 Caratteristiche valutate alla CMR</b>	<b>68</b>
4.2.1 Caratteristiche del ventricolo sinistro	69
4.2.2 Caratteristiche dei muscoli papillari	71
<b>5 DISCUSSIONE</b>	<b>75</b>
<b>5.1 Caratteristiche associate alle anomalie dinamiche della ripolarizzazione</b>	<b>75</b>
<b>5.2 Significato clinico delle varianti isolate dei muscoli papillari</b>	<b>80</b>

<b>5.3 Implicazioni cliniche</b>	<b>82</b>
<b>5.4 Limiti dello studio</b>	<b>83</b>
<b>6 CONCLUSIONI</b>	<b>85</b>
<b>7 BIBLIOGRAFIA</b>	<b>86</b>

## RIASSUNTO

**PRESUPPOSTI DELLO STUDIO:** le anomalie del tratto ST-T sono altamente sospette di cardiopatia, soprattutto di coronaropatia e di cardiomiopatia. Pertanto, se un paziente presenta reperti di questo tipo, l'approfondimento diagnostico è mandatorio. Esiste, tuttavia, un 2-4% di atleti, per lo più giovani, in cui queste caratteristiche ECG coesistono con una clinica ed un imaging negativi. Qualora le suddette alterazioni elettrocardiografiche siano dinamiche e limitate all'ECG da sforzo e sia stata esclusa una coronaropatia, i dati ad oggi presenti in letteratura suggeriscono un ruolo del tono neuroautonomico, ma il dubbio diagnostico permane.

**SCOPO DELLO STUDIO:** indagare se le anomalie dinamiche della ripolarizzazione presentate durante sforzo da giovani atleti altrimenti sani (con coronarie sane alla TC coronarica e assenza di cardiomiopatia alla CMR) siano ascrivibili ad un substrato morfologico comune valutato alla CMR.

**MATERIALI E METODI:** abbiamo condotto uno studio retrospettivo di tipo caso-controllo reclutando i pazienti a partire da una popolazione di 382 atleti visitati per qualsiasi motivo presso l'ambulatorio di Cardiologia dello Sport dell'Azienda Ospedaliera di Padova da gennaio 2019 a dicembre 2023. I casi erano atleti con sottoslivellamento del tratto ST e/o inversione dell'onda T dinamici all'ECG da sforzo, ma per il resto apparentemente sani e con CMR e TC coronarica negative. Un gruppo di atleti sani, con ECG basale e da sforzo normali e con CMR negativa, è servito come controllo. Per entrambe le coorti si sono indagate caratteristiche demografiche e antropometriche (sesso, età, familiarità, tipo di sport, peso, altezza, superficie corporea (BSA)) e, alla CMR, caratteristiche morfologiche e funzionali del ventricolo sinistro (volume telediastolico e telesistolico indicizzati (EDVi, ESVi), massa ventricolare sinistra indicizzata (LWMi), massa miocardica relativa (RWM), frazione d'eiezione (EF)) e dei muscoli papillari (PM) (massa, massa indicizzata, papillary myocardial mass ratio, sede di impianto).

**RISULTATI:** applicando i rispettivi criteri di inclusione e di esclusione, abbiamo reclutato 8 casi e 25 controlli, ma per 6 controlli non è stato possibile reperire le

scansioni di CMR per effettuare le misurazioni inerenti ai muscoli papillari. In entrambe le coorti in studio, i pazienti erano giovani-adulti. Dal confronto tra i due gruppi è emerso che: (1) le caratteristiche demografiche e antropometriche non hanno mostrato differenze statisticamente significative; (2) la medesima constatazione può essere fatta in merito alle caratteristiche morfologiche e funzionali del ventricolo sinistro alla CMR; (3) mediante la valutazione combinata di LVMi e RWM, si è visto che la maggior parte degli atleti in studio avevano un'ipertrofia eccentrica fisiologica dovuta al condizionamento atletico. Soltanto 3 controlli avevano un RWM di poco aumentato, indicativo di un'ipertrofia mista o concentrica, ma comunque compatibile con l'adattamento fisiologico cardiaco ad uno sport di forza; (4) la significatività statistica è stata raggiunta per l'ipertrofia isolata dei PM ( $p=0.036$  sia per la massa dei PM indicizzata, sia per il papillary myocardial mass ratio) e per l'impianto anormale dei PM ( $p=0.037$ ). Più nello specifico, l'inserzione risultava fisiologica solo nel 37.5% dei casi in studio, mentre nel 12.5% era in prossimità dell'anello valvolare mitralico e nel 50% in corrispondenza dell'apice ventricolare.

**CONCLUSIONI:** i nostri dati preliminari suggeriscono che le sopracitate anomalie dinamiche della ripolarizzazione riscontrate durante sforzo in giovani atleti con cuore strutturalmente normale sono correlabili alle varianti isolate dei PM, in particolare alla loro ipertrofia solitaria e al loro impianto anomalo. Calando questi risultati nella pratica clinica, ciò significa fornire una spiegazione ad alterazioni della ripolarizzazione finora rimaste ingiustificate nei suddetti pazienti, evitando loro esami di approfondimento non esenti da rischi, oltre che costosi e ripetuti nel tempo. Sono necessari nuovi studi su casistiche più ampie per comprendere definitivamente il significato clinico delle anomalie morfologiche dei PM, sebbene si possa supporre che negli atleti costituiscano una variante anatomica benigna e distinta dalla cardiomiopatia ipertrofica.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** ST-T segment abnormalities are highly suspicious of heart disease, especially coronary artery disease and cardiomyopathy. Therefore, if patients present such findings, further diagnostic investigation is mandatory. However, there is a 2-4% subset of athletes, mostly young, in whom these ECG characteristics coexist with negative clinical evaluation and imaging. When these electrocardiographic alterations are dynamic and limited to exercise ECG and coronary artery disease has been ruled out, existing literature suggests a role for neuroautonomic tone, but the diagnosis remains uncertain.

**AIM OF THE STUDY:** to investigate whether dynamic repolarization abnormalities observed during exercise in otherwise healthy young athletes (with healthy coronary arteries on the CT scans and absence of cardiomyopathy on the CMR) can be attributed to a common morphological substrate assessed by CMR.

**MATERIALS AND METHODS:** we conducted a retrospective case-control study, recruiting patients from a population of 382 athletes visited for any reason at Sports Cardiology Clinic of the Padua Hospital from January 2019 to December 2023. Cases included athletes with dynamic ST segment depression and/or T-wave inversion on exercise ECG, but otherwise healthy with negative CMR and coronary TC scans. A group of healthy athletes with normal baseline and exercise ECG and negative CMR served as controls. For both cohorts, demographic and anthropometric characteristics (gender, age, family history, sport type, weight, height, body surface area (BSA)) were investigated. Additionally, CMR was used to assess morphological and functional features of the left ventricle (indexed end-diastolic volume (EDVi), indexed end-systolic volume (ESVi), indexed left ventricular mass (LWMi), relative wall mass (RWM), ejection fraction (EF)) and papillary muscles (PMs) (mass, indexed mass, papillary myocardial mass ratio, implantation site).

**RESULTS:** out of the 382 patients, we recruited 8 cases and 25 controls, who met the respective inclusion and exclusion criteria. However, for 6 controls, it was not possible to retrieve CMR scans for measurements related to the papillary muscles. In both study cohorts, patients were young adults. In the comparison between the

two groups, the following emerged: (1) demographic and anthropometric characteristics did not show statistically significant differences; (2) the same observation can be made regarding the morphological and functional characteristics of the left ventricle on CMR; (3) through the combined evaluation of LWMi and RWM, it was observed that the majority of athletes in the study had physiological eccentric hypertrophy due to athletic conditioning. Only 3 controls had slightly increased RWM, indicative of mixed or concentric hypertrophy, but still compatible with physiological cardiac adaptation to strength sports; (4) statistical significance was achieved for isolated PMs hypertrophy ( $p=0.036$  for both indexed mass and papillary myocardial mass ratio) and abnormal PMs implantation ( $p=0.037$ ). Specifically, only 37.5% of the cases showed physiological insertion, while in 12.5% it was near the mitral valve annulus, and in 50% at the ventricular apex.

**CONCLUSIONS:** our preliminary data suggest that the aforementioned dynamic repolarization anomalies observed during exertion in young athletes with structurally normal hearts are correlated with isolated PMs variants, particularly their solitary hypertrophy and abnormal implantation. Translating these results into clinical practice means providing an explanation for previously unexplained repolarization alterations in these patients, avoiding risky and costly repeated diagnostic tests. Further studies with larger case series are needed to definitively understand the clinical significance of these PMs' anomalies, although it can be assumed that in athletes they represent a benign anatomical variant, distinct from hypertrophic cardiomyopathy.



# 1 INTRODUZIONE

## 1.1 La morte cardiaca improvvisa nell'atleta

### 1.1.1 Definizione

La morte improvvisa (MI) è definita come un evento fatale inatteso che si verifica entro un'ora dalla comparsa dei sintomi (se non testimoniata, entro 24 ore dall'ultimo momento in cui il defunto è stato visto vivo). Tale definizione include due aspetti fondamentali: innanzitutto la morte è inaspettata, quindi insorge o in soggetti in pieno benessere o prematuramente in soggetti con patologia nota ma stabile; inoltre, l'evoluzione è repentina, tant'è che l'exitus avviene entro un'ora dalla comparsa della sintomatologia.

La MI può riconoscere cause extracardiache (cerebrali, respiratorie, traumatiche) e, più frequentemente, cause cardiache.

La morte cardiaca improvvisa (MCI) è definita come una MI da causa cardiaca.

Il meccanismo fisiopatologico alla base della MCI è l'arresto cardiaco, ossia la cessazione dell'attività di pompa del cuore e quindi della funzionalità cardiocircolatoria.

L'arresto cardiaco è distinto in meccanico e aritmico. Il primo insorge quando la contrazione cardiaca è impedita a causa di un'ostruzione meccanica al flusso, come nel caso della trombo-embolia polmonare a cavaliere, della dissezione aortica e del tamponamento cardiaco. Il secondo (80% dei casi) è causato da alterazioni dell'attività elettrica cardiaca tali da compromettere la normale contrazione sistole-diastolica e, di conseguenza, la gittata cardiaca. Nella maggior parte degli arresti cardiaci aritmici, il ritmo d'esordio è la tachicardia ventricolare (TV) sostenuta o la fibrillazione ventricolare (FV) (1).

### 1.1.2 Epidemiologia

Per quanto basso, il rischio di MCI è maggiore negli atleti rispetto alle loro controparti sedentarie. Lo studio di Corrado et al (2003) ha preso in esame i

giovani atleti veneti di età compresa fra i 12 e i 35 anni nel ventennio 1979-1999. Ne è risultato che l'incidenza di MCI è stata di 2.1 casi/100.000 casi all'anno, a fronte di 0.7 casi/100.000 all'anno nei corrispettivi non atleti. Dunque, il rischio incrementale conferito dall'attività sportiva si stima essere pari a 2.5 (2). Un lavoro del 2014 si è proposto di sintetizzare i vari dati presenti in letteratura circa l'incidenza di MCI nei giovani sportivi e ha concluso che la stima più corretta è di 2:100.000 (3).

Trattasi di un fenomeno la cui prevalenza è maggiore negli atleti di sesso maschile, neri, di età  $\geq 35$  anni (con picco nella quinta decade).

Dal punto di vista epidemiologico, gli sport associati a maggior rischio sono risultati essere il basket, il calcio, il nuoto, il ciclismo, il lacrosse, il cross-country, il jogging e l'arrampicata (4-7).

### **1.1.3 Eziologia**

La MCI è un sintomo, non una malattia, pertanto c'è sempre una causa sottostante. L'età è il discriminante principale nell'ambito delle cause di MCI negli atleti: per età  $\geq 35$  anni la causa più comune è la patologia coronarica acquisita (rappresentata principalmente dalla coronaropatia su base aterosclerotica), mentre negli atleti più giovani le principali responsabili sono le malattie cardiache ereditarie e/o congenite (figura 1) (5,8).

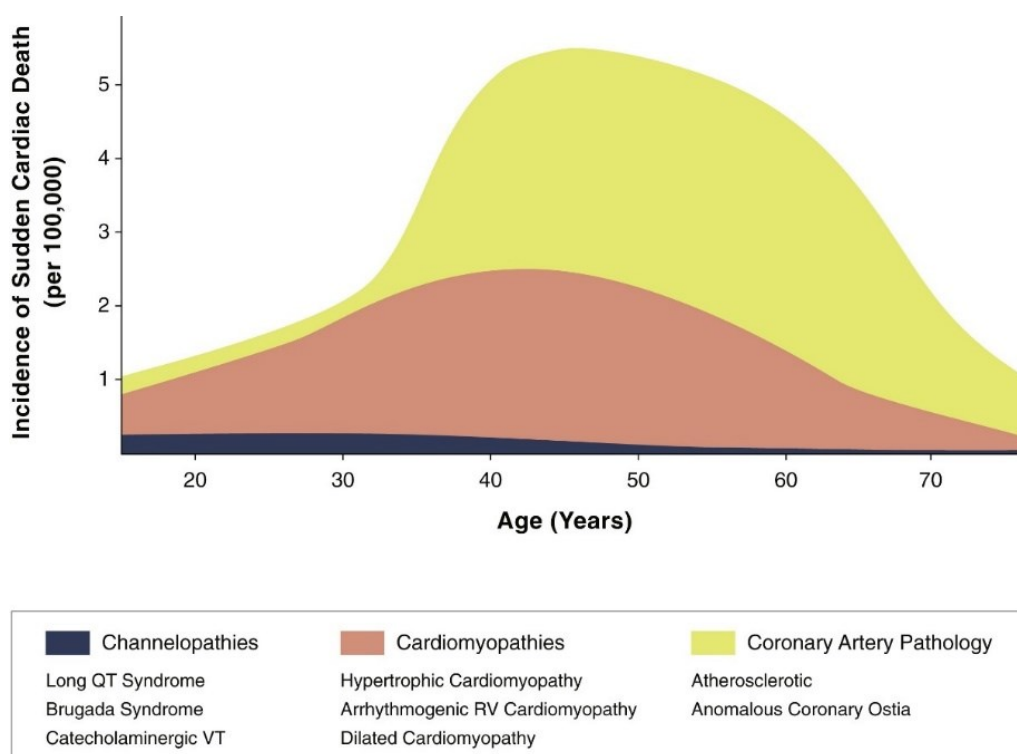
Il lavoro di Corrado et al. (2006) ha considerato i giovani atleti di 12-35 anni deceduti improvvisamente in Veneto negli anni 1979-2004. Le cause più frequenti di MCI sono state le cardiomiopatie, seguite dalla coronaropatia e dalle anomalie congenite delle coronarie (9).

Nello studio di Maron et al. (2016) su atleti statunitensi di età  $19 \pm 6$  anni morti improvvisamente, le diagnosi più comuni sono state la cardiomiopatia ipertrofica (HCM), le anomalie coronariche, la miocardite, la cardiomiopatia aritmogena (ARVC) e la CAD (10).

Nel 2022 D'Ascenzi et al. hanno integrato nella loro metanalisi i risultati di 34 studi circa la MCI giovanile. Nei 2890 atleti morti improvvisamente, le cause, in ordine di frequenza, sono state: la MCI a cuore strutturalmente normale, l'HCM,

l'ipertrofia del ventricolo sinistro (LVH) idiopatica, l'origine anomala delle coronarie, la CAD, la miocardite, la cicatrice non ischemica del ventricolo sinistro, l'ARVC, il prollasso mitralico (MVP) e altre cause meno comuni.

La parziale discordanza esistente tra i vari studi può essere spiegata innanzitutto dalle differenze nel disegno degli studi, nella dimensione dei campioni e nella provenienza geografica dei soggetti in studio, ma anche dall'influenza dell'anno di pubblicazione sulla prevalenza delle patologie (11).



**Figura 1.** Incidenza delle cause di MCI negli sportivi suddivisa per età. Si noti come negli atleti di mezza età vi sia una sovrapposizione fra le cause ereditarie e la CAD. Da JACC: Cardiovascular Imaging. 2013;6(9):993-1007.

Vengono ora trattate più nello specifico le patologie responsabili di MCI nello sportivo.

### ***Patologie coronariche***

Come affermato in precedenza, l'aterosclerosi coronarica risulta la causa

principale di MCI negli atleti adulti e anziani. Più nello specifico, una placca aterosclerotica o le sue complicanze (stenosi occludente, trombosi su placca, emorragia intraplacca) possono determinare MCI sia precocemente, in quanto l'ischemia miocardica comporta alterazioni elettriche e meccaniche, sia tardivamente, per via del substrato cicatriziale post-infartuale.

Tra le cause di patologia coronarica meritano menzione anche le forme non aterosclerotiche: vasospasmo, arteriti, dissezioni ed embolie coinvolgenti il circolo coronarico possono causare ischemia miocardica ed esitare in MCI.

Le anomalie congenite delle coronarie includono le anomalie dell'origine e della distribuzione. Le prime comprendono l'origine della coronaria sinistra dal seno di Valsalva destro (la più frequente) o l'origine della coronaria destra dal seno di Valsalva sinistro. La patogenesi della MCI, in questi casi, può ascriversi al restringimento dell'ostio se l'origine del vaso è ad angolo acuto, o allo strozzamento del vaso stesso tra l'aorta e l'arteria polmonare che durante l'esercizio si dilatano. Tra le anomalie della distribuzione, invece, rientrano i cosiddetti "ponti intramiocardici", condizioni in cui il vaso epicardico decorre per un tratto variabile all'interno del tessuto miocardico e si trova quindi ad essere compresso dalla contrazione miocardica sistolica (8).

### ***Cardiomiopatie***

Le cardiomiopatie sono patologie del muscolo cardiaco. La cardiomiopatia ipertrofica (HCM) è caratterizzata dallo sviluppo di ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro in assenza di altre condizioni cardiache o sistemiche che la giustifichino. Essa è geneticamente determinata in almeno il 50% dei casi e le mutazioni, a carico delle proteine sarcomeriche, determinano la riduzione della forza contrattile dei cardiomiociti con conseguente ipertrofia compensatoria. Il disarray cardiomiocitario, la disfunzione microvascolare e la fibrosi ischemica sostitutiva sono il substrato anatomopatologico responsabile dell'instabilità elettrica che può condurre a MCI (12).

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (ARVC) è una patologia genetica dovuta a mutazioni delle proteine desmosomiali che compromettono

l'adesione cellula-cellula, portando a morte dei cardiomiociti con successiva sostituzione fibroadiposa. Questo fenomeno coinvolge più spesso il ventricolo destro ma, poiché spesso anche il ventricolo sinistro risulta coinvolto, ad oggi si preferisce parlare più in generale di “cardiomiopatia aritmogena”. Come suggerisce il nome stesso, la storia naturale di questa patologia è contrassegnata da aritmie ventricolari maligne che possono degenerare in MCI (13).

La cardiomiopatia dilatativa (DCM) è definita dalla presenza sia di una dilatazione del ventricolo sinistro o di ambedue i ventricoli, sia di una disfunzione sistolica, in assenza di condizioni di carico anormali e di coronaropatie. Tale patologia riconosce cause genetiche (mutazioni nelle proteine del sarcomero, del citoscheletro, dell'involucro nucleare, mitocondriali) e cause acquisite (principalmente infezioni, autoimmunità, farmaci e intossicazioni, endocrinopatie). Lo spettro clinico prevede tipicamente l'evoluzione verso lo scompenso cardiaco e, meno frequentemente, l'arresto cardiaco aritmico (14).

Un'altra causa relativamente rara di MCI nell'atleta è la non compattazione del ventricolo sinistro (LVNC). Si tratta di una cardiomiopatia ereditaria che si presenta con trabecole prominenti e recessi intertrabecolari profondi nella parte endocardica non compatta del ventricolo sinistro, a scapito di un assottigliamento dello strato compatto epicardico. Lo spettro clinico prevede insufficienza cardiaca, eventi tromboembolici, aritmie e MCI (15).

### ***Miocarditi***

La miocardite è definita secondo i criteri di Dallas come una malattia coinvolgente il miocardio con necrosi e/o degenerazione cardiomiocitaria associate ad un infiltrato infiammatorio adiacente. L'eziologia può essere infettiva (principalmente virale), immuno-mediata o tossica. Le manifestazioni variano dalla patologia subclinica alla MCI. Quest'ultima è dovuta a tachiaritmie che possono insorgere sia in fase edematosa-infiammatoria acuta, sia sul substrato cicatriziale residuo in fase cronica, oppure a blocchi atrioventricolari completi per via del coinvolgimento del tessuto di conduzione (16). La miocardite è una patologia poco prevedibile e, se non compaiono sintomi acuti, può passare del

tutto inosservata lasciando però dei reliquati che possono causare MCI.

### ***Cicatrice ventricolare sinistra isolata non ischemica***

Da uno studio post-mortem, è stato visto che la cicatrice non ischemica/idiopatica del ventricolo sinistro è responsabile del 25% delle MCI nei giovani sportivi. Questa condizione pone una sfida diagnostica notevole, in quanto, in virtù del suo coinvolgimento segmentale e limitato al subepi-/medio-miocardio, spesso non dà manifestazioni né elettrocardiografiche né ecocardiografiche. Il sospetto può insorgere in presenza di aritmie ventricolari con pattern a blocco di branca destra e può essere confermato solo dalla risonanza magnetica cardiaca (CMR) con potenziamento tardivo del gadolinio (LGE) (5).

### ***Canalopatie***

Si tratta di sindromi cardiache aritmiche conseguenti a mutazioni dei geni codificanti per i canali ionici responsabili del flusso dei vari ioni durante il ciclo cardiaco. In questi casi, che rappresentano il 2-5% del totale delle MCI nei giovani atleti, si parla di “mors sine materia”, in quanto non è rilevabile una cardiopatia strutturale sottostante.

La canalopatia più comune è la sindrome del QT lungo (LQTS), in cui mutazioni nei geni dei canali ionici comportano una ritardata ripolarizzazione che si può associare ad aritmie ventricolari, tipicamente TV a torsione di punta.

Nella sindrome del QT corto (SQTS) le mutazioni dei canali ionici producono effetti opposti rispetto a quelle del LQTS, quindi, si avrà un accorciamento della ripolarizzazione.

La tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPTV) è una patologia genetica contraddistinta da alterazioni omeostatiche del calcio all'interno dei cardiomiociti. In questo caso, la MCI tipicamente consegue all'esercizio fisico o a stimoli stressogeni, ambedue condizioni caratterizzate dal rilascio di catecolamine (17).

La sindrome di Brugada è determinata da mutazioni del gene per il canale del sodio SCN5A. La caratteristica peculiare di questa patologia è che le aritmie ventricolari letali si verificano in genere durante il sonno, per predominanza del tono vagale, o in corrispondenza di episodi febbrili (18).

La sindrome da ripolarizzazione precoce è definita dalla copresenza del pattern ECG della ripolarizzazione precoce e di aritmie ventricolari (FV in particolare). Il modello ECG tipico prevede un'elevazione del punto J (punto di giunzione QRS-ST)  $\geq 0.1$  mV e un sopraslivellamento del segmento ST in almeno due derivazioni contigue. L'elevazione del punto J in questi pazienti sarebbe da mettere in relazione con mutazioni dei canali ionici che determinano squilibri di potenziale tra epi- ed endo-cardio. Di per sé il pattern di ripolarizzazione precoce si può osservare fino al 13% della popolazione generale ed è sempre stato considerato benigno. Tuttavia, recentemente, si è notata un'associazione con la MCI aritmica (19,20).

### ***Patologie del tessuto di conduzione***

L'anomalia della conduzione che più frequentemente si associa a MCI è il blocco atrio-ventricolare completo. Questo riconosce cause congenite (tipiche del giovane) come la sindrome di Lenegre, e cause acquisite come patologie degenerative (tipiche dell'anziano), infiltrative, autoimmuni, iatrogene (21).

### ***Valvulopatie***

La stenosi aortica, anche nella sua forma genetica di stenosi aortica sopralvalvolare, può portare a MCI in virtù del fatto che comporta un'ipertrofia concentrica con eventuali cicatrici ischemiche annesse (1).

Il prolasso della valvola mitrale (MVP), anche laddove non causi insufficienza valvolare, è associato a foci fibrotici a livello dei muscoli papillari e del miocardio ventricolare sinistro infero-basale. Questi ultimi possono essere il punto di partenza di aritmie letali (22).

### ***Cardiopatie congenite***

La sindrome da pre-eccitazione o sindrome di Wolff-Parkinson-White (WPW) consiste nella presenza, lungo il piano atrioventricolare, di una via accessoria detta “fascio di Kent”, la quale, essendo costituita da miocardio di lavoro, non possiede la capacità di rallentamento propria del tessuto di conduzione che costituisce invece il nodo atrioventricolare. In questi pazienti la fibrillazione atriale costituisce un’aritmia potenzialmente letale perché, se condotta attraverso il fascicolo accessorio, può degenerare in FV (23).

La MCI è la principale causa di morte nei pazienti giovani con cardiopatie congenite. Ciò è comprensibile alla luce sia delle disfunzioni ventricolari che caratterizzano queste patologie, sia delle cicatrici che residuano dopo gli interventi cardiocirurgici correttivi. Tra tutte, quelle più ad alto rischio sono la tetralogia di Fallot, la trasposizione delle grandi arterie soprattutto se corretta con switch atriale, le cardiopatie cianotizzanti e l’anomalia di Ebstein (24). L’anomalia di Ebstein, in particolare, è definita da un anulus tricuspidalico displasico e spostato verso l’apice ventricolare. Questo difetto embriologico è alla base dell’esistenza di numerose vie accessorie atrio-ventricolari, le quali sono responsabili di aritmie ventricolari maligne soprattutto durante episodi di fibrillazione atriale a frequenza elevata (25).

Infine, vanno ricordate le patologie cardiache congenite che predispongono ad aneurismi, dissezioni e rottura dell’aorta: la sindrome di Marfan e la sindrome della valvola aortica bicuspidale.

### ***Commotio cordis***

Si tratta di un arresto cardiaco improvviso prodotto da un trauma del precordio che, avvenendo durante la fase vulnerabile del ciclo cardiaco, è in grado di innescare una TV o una FV (26).



### 1.1.4 Fisiopatologia

In presenza dei substrati patologici visti nel paragrafo precedente, i meccanismi fisiopatologici con cui l'esercizio fisico può causare MCI sono vari:

- l'innescò di un'aritmia maligna, generalmente ventricolare (meccanismo più frequente);
- la creazione di condizioni che favoriscono l'espressione di cardiopatie sottostanti. Ad esempio, in soggetti affetti da sindrome di Brugada, l'attività sportiva aumenta il rischio di MCI a causa della predominanza vagale indotta dall'allenamento e dell'incremento della temperatura corporea durante lo sforzo (27);
- l'accelerazione dell'espressione fenotipica e degli esiti di cardiomiopatie. Questo fenomeno è maggiormente studiato nel caso dell'ARVC, nella quale è stato osservato che, in risposta all'esercizio fisico intenso con elevati carichi pressori e volumetrici, il ventricolo destro accusa uno stress di parete largamente maggiore rispetto al ventricolo sinistro (170% per il VD vs 23% per il VS). In altre parole, in pazienti con mutazioni desmosomiali, i miociti ventricolari destri sono particolarmente vulnerabili all'esercizio strenuo, e ciò porta precocemente a necrosi cardiomiocitaria, flogosi, sostituzione fibroadiposa e aritmie (28). Studi simili sull'HCM sono giunti solo ad uno stadio preclinico;
- il rimodellamento aritmogeno. Esistono prove che suggeriscono che, anche in soggetti con genetica negativa, lo sport intenso di resistenza causi uno stress parietale tale da condurre ad un fenotipo simil-ARVC (la cosiddetta "ARVC indotta dall'esercizio") (29);
- l'esacerbazione del danno dovuto a patologie intercorrenti, come la miocardite. Si tratta di un meccanismo ancora poco studiato, ma sembra che l'esercizio intenso possa comportare un sovraccarico emodinamico tale da ostacolare la guarigione di una patologia intercorrente, alimentando per contro la flogosi (27);
- negli atleti con CAD, la modalità con cui l'attività sportiva può portare a MCI è triplice. Essa può indurre un vasospasmo a carico delle coronarie compromesse da placche aterosclerotiche, può causare una rottura di

placca per via dell'aumento della pressione arteriosa sistolica e dello shear stress, o ancora, in virtù dello stimolo adrenergico, può triggerare l'insorgenza di un'aritmia ventricolare maligna sul substrato ischemico sottostante (30).

Per quanto riguarda, invece, le anomalie congenite delle coronarie, i meccanismi con cui si rendono responsabili di MCI nello sportivo sono già stati trattati nel sottoparagrafo corrispondente.

## 1.2 Lo screening pre-partecipazione

### 1.2.1 Necessità di uno screening pre-partecipazione

Il beneficio dell'esercizio fisico regolare nella prevenzione della morbilità e della mortalità è ampiamente supportato da studi. Uno su tutti, risalente al 2008, costituisce una delle più complete metanalisi sull'argomento: ha coinvolto 900.000 partecipanti tramite una revisione sistematica di 33 studi e ha dimostrato che l'attività fisica è in grado di ridurre la mortalità per cause cardiovascolari del 35% e la mortalità per ogni causa del 33% (31).

Tuttavia, come visto nel capitolo precedente, l'attività fisica rappresenta "un'arma a doppio taglio" in quanto, in soggetti suscettibili, può costituire un trigger per la MCI. Il meccanismo che sottende la maggior parte delle MCI negli atleti, infatti, prevede l'instaurarsi di una tachiaritmia ventricolare a partire da un substrato patologico sottostante. Ciò significa che ad aumentare il rischio di MCI non è lo sport di per sé, bensì lo sport unitamente alla presenza di condizioni cardiovascolari predisponenti. Secondo diversi lavori, la stima più corretta della prevalenza delle suddette patologie cardiovascolari a rischio di MCI in giovani atleti si aggira tra lo 0.2% e lo 0.7%. Poiché spesso tali patologie sono clinicamente silenti, risulta evidente il potenziale, come strategia di prevenzione primaria, dello screening cardiovascolare pre-partecipazione (PPS) per l'individuazione dei soggetti asintomatici a rischio (32,33).

Il PPS reca un beneficio duplice: in primis consente di tutelare la salute e la vita degli atleti tramite l'esclusione o la restrizione all'attività sportiva, inoltre, permette di riconoscere potenziali candidati a interventi farmacologici o chirurgici (e.g. defibrillatore cardiaco impiantabile, ICD) in grado di modificare la storia naturale di malattia (34).

Sia l'American Heart Association (AHA), sia l'European Society of Cardiology (ESC) nei loro consensus panel asseriscono che lo screening per rilevare anomalie cardiovascolari in giovani atleti agonisti asintomatici è giustificabile per motivi etici, medici e legali (35,36).

Ad oggi, il PPS viene svolto in maniera sistematica negli atleti a qualsiasi livello di prestazione solo negli Stati Uniti, in Italia e in Israele (34).

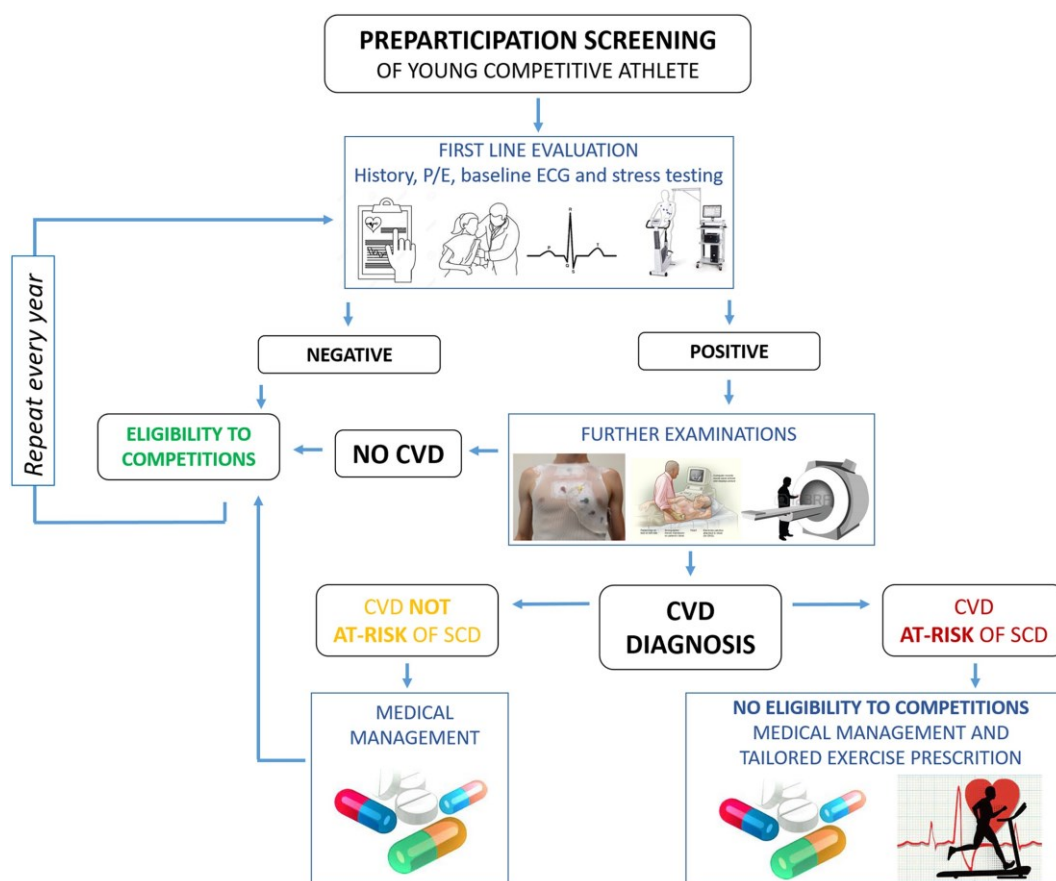
Tuttavia, quale sia il protocollo di screening cardiovascolare più efficace rimane ancora un argomento ampiamente dibattuto. L'AHA nel 2014 ha ribadito che è preferibile un approccio basato su un questionario di 14 punti che indagano l'anamnesi personale e familiare e alcune caratteristiche dell'esame fisico. Il documento americano non mette in dubbio il valore diagnostico dell'ECG ma ritiene che, vista la relativa infrequenza di MCI sul totale degli sportivi, la sua introduzione nello screening di massa degli atleti non sia economicamente sostenibile per il sistema sanitario statunitense.

In Italia, il Decreto del Ministro della Sanità del 1982 ("Norme per la tutela sanitaria dell'attività sportiva agonistica") tutt'ora vigente, ha regolamentato i requisiti per l'idoneità sportiva agonistica, dando avvio all'implementazione di un programma nazionale di screening. Il sistema italiano, dunque, richiede per obbligo di legge un certificato di idoneità agonistica e ciò rappresenta un unicum nel contesto delle normative vigenti in tutto il resto del mondo, in cui lo screening è soltanto raccomandato. Limitatamente all'ambito cardiovascolare, il protocollo italiano di screening prevede l'anamnesi, l'esame fisico, l'ECG a 12 derivazioni a riposo e, per gli sport della tabella B, che richiedono un elevato impegno muscolare e cardio-respiratorio (e.g. atletica, calcio, ciclismo, nuoto, basket, pallavolo, rugby, tennis...), l'ECG sotto sforzo.

Al protocollo di screening italiano si sono uniformati nel 2004 e nel 2005 l'ESC e il Comitato Olimpico Internazionale. Le linee guida dell'ESC, infatti, raccomandano un PPS basato su anamnesi, esame obiettivo e ECG basale a 12 derivazioni (36–38).

Il sistema italiano è proposto più in dettaglio in figura 2. Dopo gli esami di prima linea precedentemente elencati, in caso di risultati positivi, si ricorre ad approfondimenti di secondo livello comprendenti, a seconda del sospetto, l'ecocardiografia, l'ECG Holter delle 24 ore, la CMR, l'angiografia coronarica con tomografia computerizzata, fino alla ventricolografia con contrasto, la biopsia miocardica e lo studio elettrofisiologico (36). Infatti, con l'esclusione delle rare patologie dei canali ionici in cuori strutturalmente normali, che comunque possono essere diagnosticate con ECG basale o sotto sforzo, le restanti cardiopatie

che possono causare MCI prevedono anomalie strutturali che coinvolgono l'aorta, il miocardio, le valvole, le arterie coronarie, il sistema di conduzione e che sono rilevabili all'ECG e/o all'imaging. Da qui, l'importanza di includere questi esami fra le indagini di prima e seconda battuta del PPS (39).

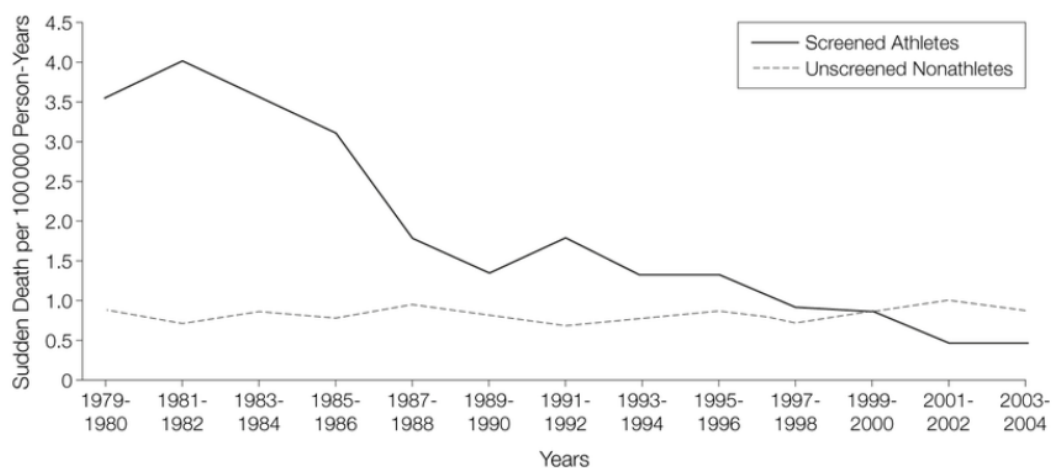


**Figura 2.** Protocollo italiano di PPS negli atleti agonisti. Da *European Heart Journal*. 2023;44:2258-2259.

### 1.2.2 Rapporto costo-efficacia dello screening pre-partecipazione

Lo studio che più ha consentito di apprezzare i risvolti pratici dell'introduzione del PPS in Italia dal 1982 è il già citato lavoro di Corrado et al. (2006). Lo studio ha preso in esame i soggetti di età compresa tra 12 e 35 anni in Veneto tra il 1979 e il 2004 e ha analizzato il trend di incidenza di MCI negli atleti sottoposti a screening e nei non atleti non sottoposti a screening. Parallelamente sono state valutate le principali cause cardiovascolari di squalifica dall'attività sportiva. La

riduzione delle MCI è stata pari all'89% negli atleti screenati e ciò è stato posto in relazione con il maggior numero di squalifiche, prevalentemente per cardiomiopatie. Al contrario, nei non atleti non screenati l'andamento delle MCI è rimasto pressoché costante (figura 3).



**Figura 3.** Trend della MCI negli atleti screenati e nei non atleti non screenati in seguito all'implementazione del PPS in Italia. Da *JAMA*. 2006;296(13):1593-1601.

Il costo per una valutazione cardiovascolare di prima linea (anamnesi, esame fisico, ECG a 12 derivazioni) da parte di medici qualificati è stato stimato essere pari a 30 euro. La quota di falsi positivi che hanno richiesto indagini di secondo livello (principalmente l'ecocardiografia) è stata solo del 7% (9).

Sempre per quanto riguarda il rapporto costo-efficacia dello screening, occorre fare altre due considerazioni. Innanzitutto, lo screening è applicato su atleti per di più giovani aventi una buona aspettativa di vita se le patologie sono diagnosticate precocemente. Ciò è vero a maggior ragione se si include nello screening l'ECG, in quanto si è visto che in tal caso la quota di anni di vita salvati è pari a 2.06 ogni 1000 atleti, ad un costo totale di 42.900 dollari per anno di vita salvato (40).

In secondo luogo, il beneficio dello screening è moltiplicativo nel momento in cui, dopo aver individuato una patologia ereditaria in un atleta, si effettua un counseling a cascata di tutti i familiari (32).

Quanto detto finora, rafforza la validità del rapporto costo-beneficio del PPS.

In conclusione, il PPS soddisfa tutti i paradigmi stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per definire una strategia di screening efficace: si occupa di un problema di notevole impatto sanitario, consente l'identificazione di malattie ad uno stadio ancora preclinico e per il quale esistono dei trattamenti e delle strategie gestionali efficaci, è in grado di modificare gli esiti clinici e il rischio di mortalità associato, ha un rapporto costo-efficacia vantaggioso (32).

Una criticità sollevata è che lo screening comporti un atteggiamento eccessivamente prudenziale. Infatti, tra tutti gli atleti squalificati dallo sport per disturbi cardiovascolari identificati al PPS, in realtà solo una piccola parte è affetta da patologie realmente in grado di causare MCI. La restante parte resta esclusa dall'attività sportiva con costi individuali e psicologici impattanti, nonostante non subirebbe conseguenze letali dovute allo sport. Questo fenomeno è parzialmente arginato dal miglioramento della specificità delle ultime linee guida sull'interpretazione dell'ECG nell'atleta (Criteri di Seattle, *vide infra*).

Inoltre, è bene tenere presente che lo screening non presenta una sensibilità del 100%, quindi alcuni atleti a rischio di MCI possono sfuggire. Ad esempio, gli esami di prima linea spesso non sono sufficientemente sensibili per sollevare il sospetto in caso di aortopatia, cardiomiopatia segmentaria, miocardite acuta, fibrosi non ischemica del ventricolo sinistro. Anche la commotio cordis è un evento del tutto imprevedibile e indipendente dai risultati dello screening. Da qui, la necessità di combinare la prevenzione primaria con la prevenzione secondaria basata sul defibrillatore automatico esterno (DAE) in caso di arresto cardiaco aritmico durante gli eventi sportivi (27,32).

Nei paragrafi successivi sono trattati in maniera sistematica i componenti del protocollo italiano di PPS.

### **1.2.3 Anamnesi**

Nel contesto della valutazione cardiovascolare del PPS, l'anamnesi deve essere personale e familiare. Per quanto concerne la prima, devono essere ricercati i sintomi tipici di patologie cardiovascolari responsabili di MCI durante l'attività sportiva, chiedendone al paziente anche la relazione con lo sforzo. Si devono quindi indagare i seguenti disturbi: dolore toracico, dispnea, intolleranza allo

sforzo, vertigini, sincope o lipotimia, palpitazioni o percezione di battito irregolare. Inoltre, si deve chiedere al paziente se ha mai sofferto di ipertensione o ipercolesterolemia e se ha avuto recenti infezioni virali come mononucleosi o miocardite. Vanno indagate anche le abitudini di vita (dieta, minzione, digestione e alvo, ritmo sonno-veglia) e le abitudini voluttuarie (consumo di caffè, coca-cola, bevande energetiche, alcol, fumo, sostanze stupefacenti). Non è da trascurare l'anamnesi farmacologica, mirata in particolare ai farmaci e alle sostanze con effetti cardiovascolari (beta-agonisti, teofillina, antidepressivi, antibiotici, decongestionanti, steroidi anabolizzanti...) (41).

In merito alla familiarità, invece, è necessario focalizzarsi su casi familiari di MCI prima dei 50 anni, cardiomiopatie, canalopatie, sindrome di Marfan, aritmie gravi, patologia coronarica (36,41).

#### **1.2.4 Esame fisico**

L'obiettività è positiva in caso di facies marfanoide, pressione arteriosa  $>140/90$  mmHg, ritmo irregolare, reperti auscultatori sospetti quali secondo tono singolo o francamente sdoppiato, terzo o quarto tono, clic meso- o tele-sistolici, soffi cardiaci  $>2/6$  (36).

#### **1.2.5 ECG basale a 12 derivazioni**

Le alterazioni dell'ECG a riposo sono un reperto comune negli atleti e spesso sono una conseguenza del cosiddetto "cuore d'atleta", che altro non è che un fisiologico adattamento morfo-funzionale all'allenamento fisico regolare. Questo implica due conseguenze. Da un lato, l'ECG di un atleta può essere molto diverso da quello di una persona sedentaria di pari età, sesso ed etnia. Pertanto, se nella valutazione dell'ECG di un atleta si impiegassero i criteri validi per la popolazione generale, si otterrebbero molti falsi positivi che potrebbero portare ad un'infondata restrizione all'attività sportiva o all'esecuzione di indagini secondarie inutili e dispendiose. Sono quindi state redatte delle linee guida che tengono conto della specifica condizione dell'atleta (42).

Dall'altro lato, occorre considerare che alcune anomalie elettrocardiografiche



fisiologiche nell'atleta sono riscontrabili anche in cardiopatie associate a MCI durante l'esercizio. Proprio questa considerazione ha alimentato la percezione che l'ECG non sia cost-effective come metodica di screening per via dell'alto numero di falsi positivi. Del resto, questo è il maggior ostacolo all'implementazione dell'ECG nel programma di PPS negli USA. In realtà, sempre nello studio di Corrado et al. del 2006, su oltre 42.000 atleti screenati, ne sono risultati un 9% che ha necessitato ulteriori indagini, un 2% diagnosticati con cardiopatie e uno 0.2% squalificati dallo sport per cardiopatie responsabili di MCI, a fronte di un tasso di falsi positivi pari al 7% per tutte le cardiopatie e all'8.8% per cardiopatie responsabili di MCI (9). Questi dati, inoltre, si riferiscono ad anni antecedenti all'elaborazione delle raccomandazioni per l'interpretazione dell'ECG dell'atleta, le quali, consentendo di differenziare le alterazioni fisiologiche da quelle patologiche, abbattano la quota di falsi positivi (*vide infra*).

A ciò si aggiunga che l'ECG è in grado di aumentare di molto la sensibilità dello screening, poiché è evidente che anamnesi ed esame fisico da soli non sono sufficienti per identificare cardiopatie clinicamente silenti. A titolo di esempio, nello studio di Corrado et al. (1998) sono stati analizzati oltre 33.000 atleti in Veneto: 22 sono risultati affetti da HCM dopo lo screening comprensivo di ECG a 12 derivazioni, mentre se ci si fosse limitati ad utilizzare solo l'anamnesi e l'esame obiettivo se ne sarebbero identificati 5, con una perdita in sensibilità di quasi il 60% (39).

Tali evidenze depongono fortemente a favore dell'inclusione di un ECG nel protocollo di PPS.

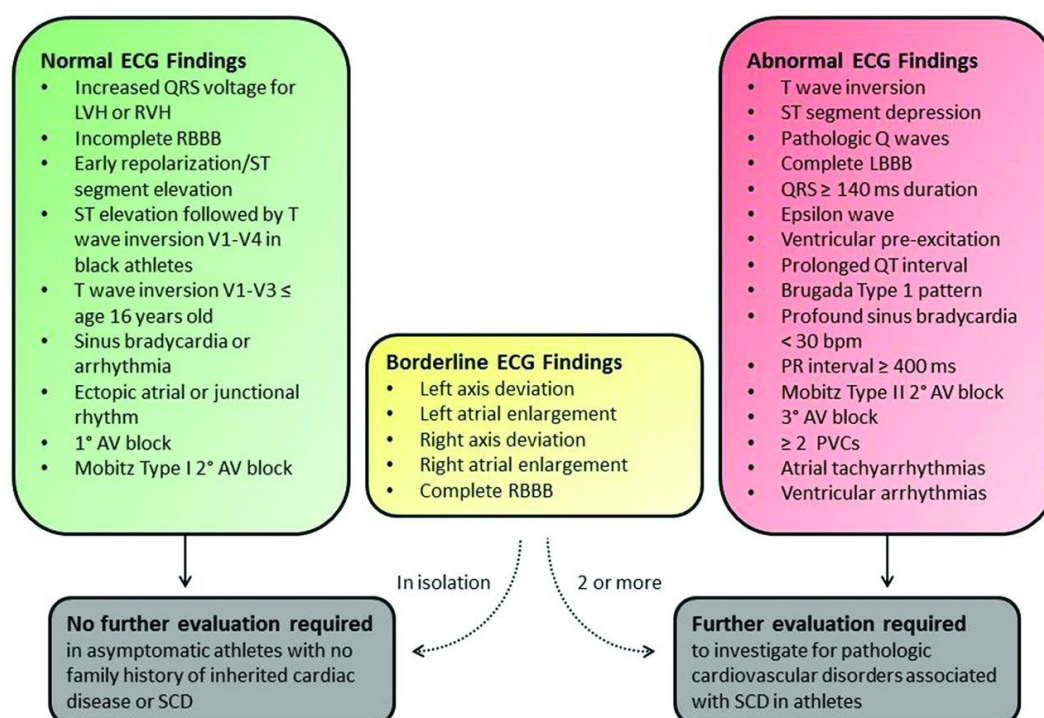
Tuttavia, è bene ricordare che, per quanto l'ECG sia un esame valido per l'identificazione delle principali cause di MCI nel giovane sportivo (ossia cardiomiopatie e canalopatie), possiede una scarsa sensibilità per la malattia coronarica sia congenita che acquisita, per le cardiomiopatie segmentali, per la miocardite acuta, per la fibrosi non ischemica del ventricolo sinistro e per la CPTV (elettricamente silente a riposo) (43).

### ***Interpretazione dell'ECG basale***

Le prime raccomandazioni per la valutazione delle anomalie elettrocardiografiche

specifiche per l'atleta sono quelle dell'ESC pubblicate nel 2005 e poi perfezionate nel 2010. Per la prima volta, si distinguevano anomalie comuni e fisiologiche (gruppo 1) e anomalie non comuni e indicative di cardiopatia (gruppo 2) (44). Vi è stato poi un lungo lavoro di revisione in cui si è cercato di mantenere un'alta sensibilità, in modo da garantire l'individuazione del più grande numero possibile di anomalie ECG correlate a MCI, e di affinare la specificità, così da minimizzare i falsi positivi. Il documento più aggiornato, ad oggi, è quello redatto sulla base del summit svoltosi a Seattle nel 2015 con i principali esperti di cardiologia dello sport, malattie cardiache ereditarie e medicina dello sport. In questo consensus panel, le anomalie ECG dell'atleta sono state classificate in normali, borderline e anormali (figura 4).

È bene precisare che, a prescindere da tale classificazione, se il sospetto basato sull'anamnesi o sulla clinica è forte, è giustificato un approfondimento. Infatti, come già detto, l'ECG non ha una sensibilità perfetta per tutte le cause di MCI (45).



**Figura 4.** *Classificazione delle anomalie rinvenibili nell'ECG di un atleta secondo il consensus panel stabilito a Seattle nel 2015. Da British Journal of Sports Medicine. 2017;51(9):704-731.*

Le anomalie normali, riscontrate in circa il 60% degli atleti, sono correlate all'allenamento regolare (almeno 4 ore/settimana) e sono di entità proporzionale alla quantità di allenamento. Poiché non aumentano il rischio cardiovascolare, in atleti asintomatici con anamnesi familiare negativa consentono il rilascio dell'idoneità agonistica senza ulteriori valutazioni.

Esse possono riflettere due tipologie di adattamento. Il primo è l'aumento del tono vagale, che è alla base delle seguenti modifiche elettrocardiografiche:

- la bradicardia sinusale con frequenza cardiaca comunque non inferiore a 30 bpm;
- l'aritmia sinusale, definita come un ritmo irregolare in conseguenza del fatto che la frequenza cardiaca aumenta durante l'inspirio, viceversa diminuisce durante l'espriro;
- i ritmi giunzionali, dovuti al fatto che, essendo la frequenza del nodo seno-atriale rallentata per influsso vagale, i complessi QRS possono avere una frequenza maggiore;
- i ritmi atriali ectopici, attivati da pacemaker atriali erranti in conseguenza del rallentamento vagale del nodo seno-atriale;
- il blocco atrioventricolare (BAV) di primo grado, con PR di 200-400 ms, o di secondo grado tipo Mobitz 1, in cui l'intervallo PR si allunga progressivamente fino a che un'onda P non è condotta e quindi non è seguita dal suo QRS;
- la ripolarizzazione precoce, che si ricorda essere definita come la presenza, in una derivazione qualsiasi, di un'elevazione concava verso l'alto del segmento ST e/o un'elevazione  $\geq 0.1$  mV del punto J, o di uno slurring discendente del QRS, seguiti da onde T positive.

Il secondo meccanismo adattativo del cuore d'atleta prevede un rimodellamento fisiologico delle camere cardiache. All'ECG si avranno:

- criteri di voltaggio per l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) secondo l'indice di Sokolow-Lyon (somma dell'onda S in V1 e dell'onda R in V5 o V6  $> 3.5$  mV);
- il BBD incompleto (QRS  $< 120$  ms, modello rSR' in V1 e qRS in V6), per incremento dimensionale del ventricolo destro (45,46).

Le anomalie borderline rappresentano la principale novità rispetto alle precedenti linee guida dell'ESC e hanno consentito di aumentare la specificità (falsi positivi dal 13% al 7.5%).

In particolare, la deviazione assiale destra e l'ingrandimento atriale destro sembrano essere varianti normali, mentre le corrispettive alterazioni del cuore sinistro sarebbero espressione di un reale aumento dimensionale delle camere sinistre nell'atleta.

In merito al BBD completo ( $QRS \geq 120$  ms, modello rSR' in V1 e S>R in V6), il suo significato non è certo. Nei criteri di Seattle viene interpretato come criterio borderline che rifletterebbe un adattamento più estremo del ventricolo destro all'allenamento; tuttavia, nei criteri "perfezionati" proposti da Sheikh et al (2014) esso viene classificato fra le alterazioni anormali dell'ECG dell'atleta, analogamente ai criteri ESC del 2010 (47).

In generale, per le alterazioni borderline, la gestione è la seguente: se si riscontrano isolate, non necessitano di ulteriori approfondimenti, mentre se ne concomitano almeno due, è raccomandato proseguire con le indagini (45).

I reperiti elettrocardiografici anormali non sono correlati all'allenamento, bensì possono essere una spia di cardiopatie nascoste; pertanto, è sempre indicato un approfondimento. Essi sono:

- l'inversione anomala dell'onda T e la depressione del segmento ST (trattate approfonditamente nel *cap. 1.3*);
- le onde Q patologiche, definite da una profondità  $>3$  mm o da una durata  $>40$  ms, in almeno due derivazioni contigue. Esse possono essere indicative di pregresso infarto miocardico transmurale, anomalie della conduzione, cardiomiopatie (soprattutto HCM vista l'importante ipertrofia con conseguente fibrosi a carico del setto). Ciò nonostante, anche l'LVH fisiologica del cuore d'atleta può produrre un aumento del voltaggio dell'onda Q. Pertanto, si è proposto di utilizzare come criterio di patologia non tanto la profondità in assoluto, quanto piuttosto il rapporto  $Q/R \geq 0.25$ ;
- il BBS completo ( $QRS > 120$  ms, negativo in V1 e onda R notched in V6), suggestivo di una sottostante cardiopatia ischemica o cardiomiopatia;

- il ritardo marcato e non specifico della conduzione intraventricolare ( $QRS > 140$  ms), che può rispecchiare una cardiomiopatia ma anche un adattamento fisiologico negli atleti (per ipertrofia ventricolare e rallentamento autonomico della conduzione);
- l'onda epsilon, definita come piccola deflessione positiva al termine del QRS in V1-V3, criterio diagnostico della cardiomiopatia aritmogena;
- la pre-eccitazione ventricolare, tipica della sindrome di WPW, definita da un  $PR < 120$  ms e dall'onda delta che allarga il QRS. In tal caso, è necessario stratificare il rischio conferito dalla via accessoria ed escludere una concomitante cardiomiopatia o l'anomalia di Ebstein;
- il QTc prolungato ( $\geq 470$  ms nel sesso maschile,  $\geq 480$  ms nel sesso femminile,  $\geq 500$  ms per diagnosi certa di LQTS), indicativo di una LQTS sottostante;
- il pattern Brugada tipo 1, contraddistinto da un'elevazione iniziale del tratto  $ST \geq 2$  mm, seguita da un ST discendente e TWI in V1-V3;
- la bradicardia sinusale profonda (frequenza cardiaca  $\leq 30$  bpm o pausa sinusale  $\geq 3$  s), la quale va indagata con un test da sforzo per valutare la competenza cronotropa ed escludere una malattia del nodo del seno;
- il BAV profondo di primo grado, con  $PR \geq 400$  ms, il quale, analogamente al caso precedente, va approfondito con un test da sforzo per distinguere fra cause patologiche e cause fisiologiche dovute ad influo vagale;
- il BAV di secondo grado tipo Mobitz II, in cui l'intervallo PR è costante ma improvvisamente un battito non è condotto al ventricolo, e il BAV di terzo grado/completo, in cui si realizza una dissociazione atrioventricolare;
- le tachiaritmie atriali, quali la tachicardia sinusale (in genere benigna), la tachicardia sopraventricolare, la fibrillazione atriale e il flutter atriale;
- i battiti ventricolari prematuri (PVB) e le aritmie ventricolari (VA), ossia coppie o triplette di PVB, o episodi di TV non sostenuta. Queste alterazioni possono essere idiopatiche e benigne, ma possono anche sottendere una vasta gamma di substrati aritmici a rischio di MCI durante l'attività sportiva (45).

In merito a quest'ultimo punto, trattandosi di un argomento complesso e soprattutto di anomalie di frequente riscontro in corso di PPS, è bene fare delle

precisazioni.

In contrasto con la prospettiva tradizionale secondo cui le VA e i PVB sarebbero una comune conseguenza del rimodellamento morfo-funzionale ed elettrico tipico del cuore d'atleta, gli studi di Zorzi et al. (2018) e di Graziano et al. (2023) hanno concluso che la prevalenza di tali anomalie negli atleti è bassa, simile a quella degli individui sedentari, e non dipende né dalla tipologia e quantità di sport praticato, né dall'entità di rimodellamento ventricolare sinistro valutato all'ecocardiografia (48,49).

Premesso questo, è comunque possibile attuare una stratificazione del rischio, differenziando PVB benigni e PVB potenzialmente maligni. Ai fini di tale distinzione, tradizionalmente, si prendeva in considerazione il numero di PVB ( $\geq 2$  PVB all'ECG basale imponevano una valutazione più ampia). In realtà, un approccio multiparametrico che consideri varie caratteristiche dei PVB è più efficace (45,50). I parametri presi in considerazione sono:

- la morfologia, indicativa della sede anatomica di partenza dei PVB. Negli atleti i pattern più comuni e generalmente benigni sono quelli infundibolari (dal tratto di efflusso dei due ventricoli) e fascicolari (dai fascicoli anteriore e posteriore sinistri), mentre i pattern non comuni e sospetti di malignità sono quelli originanti dall'anello valvolare mitralico o dai muscoli papillari e quelli dalla parete libera del ventricolo destro o dal setto interventricolare;
- la complessità, che correla con la malignità dell'aritmia. Per essere definiti complessi i PVB devono presentarsi polimorfi, in coppie o triplette, o ancora in forma di TV non sostenuta;
- l'intervallo di accoppiamento. Se tale intervallo è corto o addirittura il PVB si sovrappone all'onda T del battito precedente, ciò può predisporre a FV idiopatica;
- la relazione con l'esercizio (*tale aspetto è trattato nel paragrafo "Interpretazione della prova da sforzo"*);
- la risposta al detraining, sebbene gli studi a riguardo si siano rivelati contrastanti. Lo studio di Biffi et al. (2004) ha dimostrato come il detraining comporti la risoluzione delle VA negli atleti (51). D'altro canto, lo studio di Delise et al. (2011) ha concluso che non sussiste alcuna

differenza nel numero di PVB in atleti che sospendono e in atleti che continuano l'attività sportiva. Probabilmente, tale discrepanza è da attribuire alla diversa selezione dei pazienti e in particolare al fatto che, a differenza dello studio di Delise et al., nello studio di Biffi et al. sono stati inclusi anche pazienti con PVB infundibolari, i quali, essendo associati ad un focus di automatismo responsivo alla stimolazione adrenergica, chiaramente sono diminuiti con il decondizionamento (50,52).

Per concludere, si propone l'algoritmo per la valutazione dei PVB negli atleti. Il punto di partenza è sempre rappresentato dall'anamnesi e dall'esame obiettivo. Dopodiché, è richiesto un approfondimento diagnostico con ECG Holter delle 24 ore, test da sforzo ed ecocardiografia. A questo punto:

- negli atleti in cui vengono registrati  $\geq 2000$  PVB/24 ore o episodi di TV non sostenuta o PVB scatenati dallo sforzo, è indicata la CMR con mezzo di contrasto e l'invio ad un centro specializzato;
- se, invece, gli esami sono tutti negativi, il work-up diagnostico propone di valutare le caratteristiche dei PVB. Soltanto in caso di pattern non comuni o di persistenza di un forte sospetto clinico di malattia è indicato l'approfondimento con CMR per meglio indagare la presenza di lesioni miocardiche non rilevate con la sola ecocardiografia.

Esami aggiuntivi come la coronarografia o l'angiografia coronarica risultano utili solo in atleti adulti o anziani con fattori di rischio per patologia coronarica e PVB indotti dallo sforzo (45,50).

### **1.2.6 Prova da sforzo**

#### ***Generalità***

Lo stress test elettrocardiografico è un test non invasivo, semplice, ampiamente disponibile ed economico che, unitamente alla rilevazione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, consente una valida valutazione dello status cardiovascolare e della capacità funzionale di un atleta.

Si tratta di un esame relativamente sicuro, sebbene in un caso su 10.000 possano

verificarsi eventi cardiovascolari necessitanti ricovero o causanti MCI (53).

Occorre inoltre tenere presente che la prova da sforzo è controindicata in pazienti che presentano una patologia cardiorespiratoria grave, cronica o acuta (figura 5), e/o una patologia grave o acuta a carico di altri apparati (e.g. nefrite, diabete mellito scarsamente controllato, alterazioni elettrolitiche) (54).

<b>Absolute contraindications</b>	<b>Relative contraindications</b>
Active endocarditis	Acquired complete heart block (left bundle branch block)
Acute aortic dissection	Hypertrophic obstructive cardiomyopathy with severe resting gradient
Acute myocarditis/pericarditis	Known left main coronary artery disease
Decompensated heart failure	Recent stroke or transient ischemic attack
Inability to exercise	Resting systolic blood pressure > 200 mm Hg or diastolic blood pressure > 110 mm Hg
Myocardial infarction in previous two days	Tachyarrhythmia with uncontrolled ventricular rate
Ongoing unstable angina	
Symptomatic severe aortic stenosis	
Uncontrolled cardiac arrhythmia with hemodynamic compromise	

**Figura 5.** Controindicazioni assolute e relative al test da sforzo. Da *American Family Physician*. 2017;96(5):293-299A.

Inoltre, i risultati del test da sforzo non sono interpretabili se all'ECG basale è presente una delle seguenti alterazioni: BBS, depressione del tratto ST > 1 mm, sindrome di WPW o ritmo stimolato.

Prima di iniziare la prova, i prerequisiti necessari sono l'anamnesi, l'esame obiettivo e l'ECG basale. Si consideri che numerosi farmaci possono interferire con i risultati ergometrici, quindi, anche l'anamnesi farmacologica deve essere attenta. L'esame va effettuato ad opportuna distanza dall'ultimo pasto e dall'ultima assunzione di alcol, nicotina, caffeina o bevande energetiche (54).

I macchinari più comunemente utilizzati per il test ergometrico sono il treadmill e il cicloergometro. In Europa si preferisce quest'ultimo poiché, riducendo il movimento della parte superiore del corpo, facilita la misurazione della pressione arteriosa e riduce gli artefatti nel tracciato.



Per consentire un confronto inter- e intra-individuale, si dovrebbe utilizzare un protocollo di esecuzione standardizzato: nel caso del cicloergometro tipicamente si inizia a 10 o 25 W, aumentando di 25 W ogni 2-3 minuti, mentre nel caso del treadmill il protocollo a cui si fa comunemente riferimento è quello di Bruce, che prevede fasi successive di 3 minuti in cui si aumentano via via la velocità e la pendenza di camminata (55).

Il picco della prestazione dovrebbe coincidere con il raggiungimento della frequenza cardiaca massima normalizzata per età secondo la formula:

$$FC_{max} = 208 - 0.7 * \text{età}$$

Rispetto all'equazione  $FC_{max} = 220 - \text{età}$  usata tradizionalmente, la nuova equazione ha il vantaggio di non sottostimare la  $FC_{max}$  soprattutto negli adulti anziani (56).

Il test da sforzo non dovrebbe essere interrotto all'85% della frequenza cardiaca massima teorica ma, al fine di massimizzare la sensibilità, dovrebbe essere continuato fino all'esaurimento e al raggiungimento di un'intensità di sforzo percepito  $\geq 18-20$  sulla scala di Borg (50).

Durante il test sono monitorati la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna, il tracciato elettrocardiografico e i sintomi (e.g. dolore toracico, dispnea, vertigini), in modo da poter interrompere la prova in caso di complicazioni. Al termine della prova, il soggetto va osservato per almeno altri 6 minuti, in quanto possono verificarsi rapidi cali pressori o aritmie (54).

### ***Indicazioni***

L'ECG basale a 12 derivazioni è l'esame ideale per screenare i giovani atleti, ma non è altrettanto accurato negli atleti adulti e anziani, in cui la prima causa di MCI è la cardiopatia ischemica. In uno studio del 2008, svolto su oltre 30.000 atleti, il test da sforzo si è dimostrato capace di rilevare anomalie cardiache anche laddove l'anamnesi, l'esame fisico e l'ECG a riposo erano normali. Ciò era valido prevalentemente nel caso di patologia coronarica e aritmie ventricolari e sopraventricolari, e l'età  $\geq 30$  anni era l'unico fattore in grado di predire un

risultato positivo all'ECG da sforzo in atleti con gli altri esami negativi (57).

Alla luce di queste considerazioni, il test da sforzo risulta utile soprattutto per:

- lo screening di atleti  $\geq 35$  anni, asintomatici e con fattori di rischio per coronaropatia. Secondo quanto raccomandato dall'ESC, questi atleti devono prima essere sottoposti ad una valutazione del rischio cardiovascolare con il punteggio SCORE (il quale considera cinque parametri: età, genere, pressione sanguigna, fumo, colesterolo LDL). Solo coloro che hanno un rischio elevato dovrebbero proseguire lo screening con la prova da sforzo. Il rationale per la stratificazione preliminare del rischio cardiovascolare è che l'applicazione del test da sforzo indistintamente a tutti gli atleti adulti non sarebbe vantaggiosa in termini di rapporto costo-efficacia. Al contrario, se la probabilità pre-test è maggiore, la performance dell'esame aumenta (5,58). Per lo stesso principio, anche l'AHA consiglia l'esecuzione della prova da sforzo negli uomini  $\geq 40$  anni e nelle donne  $\geq 50$  anni o in post-menopausa, aventi uno o più fattori di rischio cardiovascolare;
- l'approfondimento diagnostico di sintomi rilevati all'anamnesi e di anomalie rilevate all'ECG basale. I criteri di Seattle raccomandano l'esecuzione dell'ECG da sforzo quando all'ECG a riposo si riscontrano TWI, onda epsilon, pre-eccitazione ventricolare, BAV di primo grado profondo o di secondo e terzo grado, tachiaritmie atriali ed aritmie ventricolari, inclusi i PVB (45);
- più in generale, per valutare la capacità funzionale (predittore indipendente di mortalità), e la risposta dell'organismo all'esercizio in termini di sintomi, frequenza cardiaca e pressione arteriosa (27);
- in atleti con cardiopatie, per stimare la prognosi e seguire l'effetto dei trattamenti, inclusa la riabilitazione (54).

In realtà, ai fini del rilascio dell'idoneità sportiva agonistica per gli sport della Tabella B, la legge italiana impone l'esecuzione di un test da sforzo massimale negli atleti  $>40$  anni e di un test da sforzo submassimale (anche se il test massimale resta comunque preferibile per massimizzare la sensibilità) anche negli atleti  $<40$  anni.

### ***Interpretazione della prova da sforzo***

La sintomatologia e l'esame obiettivo durante o al termine del test ergometrico possono essere altamente suggestivi di ischemia indotta dallo sforzo. Se il paziente lamenta dolore anginoso tipico comparso con l'esercizio, ciò è altamente predittivo di CAD, specialmente se associato ad alterazioni elettrocardiografiche tipiche.

L'esame fisico può aiutare a riconoscere segni di scarsa perfusione periferica, quali cute fredda, pallida, cianotica, sudante, e manifestazioni neurologiche come le vertigini. All'auscultazione cardiaca si potranno riscontrare un suono di galoppo dovuto a disfunzione ventricolare sinistra, o un nuovo rigurgito mitralico causato da un coinvolgimento ischemico transitorio anche di un muscolo papillare (59).

Il principio su cui si basa l'impiego del test da sforzo per slatentizzare una CAD sottostante risiede nel cambiamento del tono vasomotorio coronarico durante l'esercizio fisico. Fisiologicamente, per far fronte all'aumentata richiesta di ossigeno del miocardio che si trova a sostenere una frequenza cardiaca e una gittata sistolica aumentate, l'endotelio rilascia una serie di sostanze vasoattive. Queste, unitamente all'aumentato tono simpatico che si verifica durante l'esercizio, comportano la vasodilatazione coronarica che assicura una perfusione ottimale del miocardio (60). Tale adattamento non si può realizzare in vasi stenotizzati da placche aterosclerotiche, pertanto, lo sforzo produrrà un'ischemia inducibile, riflesso di una CAD sottostante.

Per quanto riguarda la frequenza cardiaca (FC), durante lo sforzo, essa aumenta fisiologicamente in risposta alla riduzione del tono vagale e all'aumento del tono simpatico. L'FC aumenta linearmente con il carico di lavoro e raggiunge lo stato stazionario tanto più velocemente quanto più il carico di lavoro è basso e costante. Nei primi minuti dopo lo sforzo, invece, diminuisce come risultato della riattivazione parasimpatica (59).

Una FC relativamente bassa alla prova da sforzo è normale negli sportivi come conseguenza dell'allenamento regolare. Diverso è il caso in cui la FC non aumenti adeguatamente durante lo sforzo, fenomeno detto "incompetenza cronotropa".

Questa può essere legata a disfunzione del nodo seno-atriale, insufficienza cardiaca o coronaropatia, ed è associata ad un aumento di mortalità totale e ad un aumento del rischio di malattia coronarica. Allo stesso modo, il mancato raggiungimento dell'85% della frequenza cardiaca target aggiustata per età correla con una prognosi scarsa della patologia coronarica (61).

Al contrario, una FC eccessivamente alta durante lo sforzo e durante il recupero può essere indice di decondizionamento, ipertiroidismo, insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale o tachicardie sopraventricolari, anemia, ipovolemia (62). Inoltre, si è visto che un recupero inadeguato della frequenza cardiaca, definito come una differenza di frequenza cardiaca  $\leq 18$  battiti/min tra il picco dello sforzo e il primo minuto di recupero, è un predittore indipendente di mortalità (63,64).

Durante lo sforzo, fisiologicamente, la pressione arteriosa sistolica aumenta per aumento della gittata cardiaca, mentre la pressione diastolica non si discosta troppo dal suo valore a riposo per effetto della vasodilatazione periferica. Generalmente, poi, nei primi sei minuti di riposo la pressione sistolica decresce e per alcune ore resta più bassa dei valori normali a riposo.

Se l'incremento pressorio non è adeguato all'esercizio fisico, può essere indicativo di valvulopatia aortica, disfunzione ventricolare sinistra o ischemia miocardica (59). La diminuzione della risposta pressoria allo sforzo, così come per contro una risposta ipertensiva esagerata, sono marcatori prognostici di infarto miocardico e di mortalità per tutte le cause (53).

Grazie alla registrazione continua del tracciato elettrocardiografico, la prova da sforzo offre la possibilità di rilevare anomalie ECG indotte dall'esercizio, in particolare anomalie del tratto ST-T (*trattate nel capitolo successivo, paragrafo "Alterazioni ischemiche"*) e anomalie della conduzione e del ritmo.

In merito alle alterazioni del ritmo, il test da sforzo è di grande utilità sia per approfondire VA e PVB riscontrati all'ECG basale, sia per slatentizzare, mediante la stimolazione adrenergica insita nell'esercizio, substrati aritmici in atleti con ECG a riposo normale (33). Lo studio di Zorzi et al. (2020) ha mostrato che il test da sforzo è effettivamente in grado di aumentare la resa diagnostica del PPS, a

costo però di un calo nel valore predittivo positivo. Infatti, mediante l'inducibilità di VA, la prova da sforzo ha consentito di individuare lesioni miocardiche in atleti con ECG basale ed ecocardiografia negativi. Nella maggior parte dei casi, si trattava di aree di fibrosi non ischemica subepi-/medio-miocardica del ventricolo sinistro, le quali potevano essere rilevate solo dalla CMR sotto forma di strie di LGE. Il significato di queste cicatrici può essere vario: possono non correlare con una patologia cardiaca, oppure possono rappresentare il reliquato di una pregressa miocardite, ma anche il segno di una ACM del ventricolo sinistro (in uno stadio ancora precoce, motivo per cui l'ECG basale risulta normale). In ogni caso, si tratta di un reperto che, se associato a VA frequenti o complesse, richiede, secondo le linee guida dell'ESC, la sospensione dall'attività sportiva (43).

Oltre alla cicatrice idiopatica del ventricolo sinistro, altre cardiopatie tipicamente associate a VA indotte dall'esercizio (EIVA) sono, nei pazienti giovani, le cardiomiopatie (soprattutto l'ACM) e le canalopatie, nei pazienti anziani la coronaropatia. Diversi studi hanno dimostrato che le EIVA sono una manifestazione frequente di una CAD sottostante e correlano con un maggior rischio di eventi cardiaci avversi. Marieb, Beller, Gibson, Lerman e Kaul (1990) avevano osservato che l'ischemia provocabile dimostrata al test da sforzo con tallio-201 o con la depressione ST all'ECG era più frequentemente osservabile in pazienti con EIVA (65). A conclusioni analoghe sono giunti Elhendy et al. (2002), i quali hanno confrontato pazienti con EIVA e pazienti senza EIVA, valutandoli con ecocardiografia da sforzo: la prevalenza e l'entità delle anomalie di motilità della parete ventricolare (WMA, parametro indicativo di ischemia inducibile dovuta a CAD) si è rivelata significativamente maggiore nei pazienti con EIVA rispetto ai controlli sani. Quindi, sussiste una relazione tra CAD ed EIVA. La spiegazione di questo potrebbe risiedere nel fatto che l'aumento del tono adrenergico indotto dall'esercizio triggeri un'attività elettrica anomala a partire da un substrato ischemico, ma anche nel fatto che l'ischemia miocardica causi un'alterata contrazione miocardica con impatto anche sulla stabilità elettrica cardiaca (66).

Nonostante quanto detto finora, le EIVA sono state riscontrate anche in una quota non trascurabile di atleti privi di cardiopatia sottostante e non hanno causato eventi cardiaci avversi nel follow-up (67).

Per quanto concerne la valutazione dei PVB rilevati al test ergometrico, si utilizzano gli stessi criteri generali visti per i PVB all'ECG basale. Di seguito si analizzano le caratteristiche dei PVB con riguardo alla loro insorgenza sotto sforzo.

Alla prova da sforzo, i PVB infundibolari tipicamente diminuiscono o scompaiono al picco dell'esercizio, per poi riapparire in fase di recupero. Al contrario, i PVB che insorgono in corrispondenza dello sforzo o che non vengono soppressi dallo sforzo meritano ulteriori indagini (50). Gli atleti con EIVA, infatti, come detto precedentemente, hanno una prevalenza maggiore di substrati miocardici patologici rispetto a quelli con non EIVA. Ciò è stato visto soprattutto per EIVA complessi con pattern a BBD o polimorfici e  $QRS > 130$  ms, indicativi di malignità (68).

Per quanto concerne i PVB che insorgono unicamente nella fase di recupero, è stato ipotizzato che questi siano da mettere in relazione con un'inadeguata riattivazione parasimpatica causata da un sottostante disturbo autonomico (69). La presenza, durante il recupero, di ectopia ventricolare grave e frequente, definita come  $\geq 7$  PVB/min, è in grado di predire il rischio di morte e anzi sembra essere un predittore migliore rispetto ai PVB che compaiono esclusivamente durante lo sforzo (70).

### **1.2.7 Esami di secondo livello**

Se gli esami di prima linea del PPS (anamnesi, esame fisico, ECG basale, ECG da sforzo) mostrano anomalie, occorre procedere con ulteriori accertamenti. Questi, a seconda del sospetto insorto, possono prevedere:

- l'ECG Holter delle 24 ore, sempre a 12 derivazioni e includente almeno una sessione di allenamento. È indicato per indagare sospetti aritmici in caso di sincopi recidivanti, palpitazioni, bradicardia o PVB all'ECG basale. La sua sensibilità è strettamente correlata alla frequenza dei sintomi;
- l'ecocardiografia transtoracica (TTE), esame valido per identificare le cardiomiopatie (sebbene con falsi positivi e negativi non trascurabili), la sindrome di Marfan e le aortopatie, le valvulopatie e le anomalie congenite

delle coronarie. Nonostante il suo potenziale, i dati disponibili ad oggi concordano sul fatto che l'ecocardiografia non possiede una specificità sufficientemente alta da consentirne l'aggiunta agli esami di screening di prima linea in atleti asintomatici;

- la CMR, esame di imaging di gran lunga più accurato rispetto alla TTE ma anche più costoso. Oltre a consentire la valutazione ad alta risoluzione dell'anatomia e della funzione cardiache, il suo vantaggio principale risiede nella possibilità di caratterizzare i tessuti mediante pesatura T2 per l'edema e mediante mezzo di contrasto al gadolinio per i foci fibrotici. Si ricordi, inoltre, che la CMR è la tecnica di imaging d'elezione per identificare la variante apicale dell'HCM, la variante segmentaria dell'ARVC e la fibrosi non ischemica del ventricolo sinistro;
- l'angiografia coronarica con tomografia computerizzata (CTCA), fondamentale per diagnosticare le anomalie congenite delle coronarie e, soprattutto in pazienti di mezza età con rischio cardiovascolare moderato, l'aterosclerosi coronarica. In questo contesto, è molto utile il punteggio del calcio nell'arteria coronaria (CACs);
- la biopsia endomiocardica e lo studio elettrofisiologico, esami più specialistici (27,71).

Nell'arco temporale richiesto per l'esecuzione delle indagini di secondo livello, l'atleta è interdetto dall'attività sportiva.

Al termine delle analisi, i criteri per il rilascio dell'idoneità sportiva agonistica si rifanno ai protocolli cardiologici forniti dal COCIS (Comitato Organizzativo Cardiologico per l'Idoneità allo Sport), giunti alla sesta edizione nel 2023.

### **1.3 Interpretazione delle alterazioni elettrocardiografiche del segmento ST e dell'onda T**

Il segmento ST e l'onda T sono l'espressione elettrocardiografica della ripolarizzazione del miocardio ventricolare, rispettivamente della fase di plateau e della fase rapida (72).

Le alterazioni della ripolarizzazione visibili all'ECG sono: il sopra- o sottoslivellamento del tratto ST e le onde T bifasiche, piatte o negative.

#### **1.3.1 Definizioni**

Il sottoslivellamento e il sopraslivellamento del tratto ST si definiscono come deviazioni dalla linea isoelettrica, rispettivamente verso il basso e verso l'alto,  $\geq 1$  mm in almeno due derivazioni contigue. Il sottoslivellamento del tratto ST, in particolare, può essere orizzontale, discendente o ascendente.

Deviazioni di entità minore ( $\geq 0.5$  mm) sono comunque sospette e vanno contestualizzate sulla base della clinica e di eventuali altre alterazioni elettrocardiografiche presenti (72).

Per la valutazione della deviazione del segmento ST, il confronto viene effettuato con il segmento PR (isoelettrico in un ECG normale). Nonostante per misurare il livello del segmento ST, il punto J possa essere considerato valido, il punto a 60-80 millisecondi dopo il punto J risulta più accurato, poiché si presuppone che tutte le fibre miocardiche abbiano avuto il tempo di raggiungere lo stesso potenziale di membrana (73).

Per quanto concerne l'inversione dell'onda T (TWI), essa è definita come un'onda T negativa, profonda  $\geq 1$  mm in due o più derivazioni contigue, escluse aVR, DIII e V1 (74). In tutte le altre derivazioni, infatti, l'onda T è concorde al vettore del QRS, quindi è positiva.

In merito alle onde T piatte o bifasiche, non ci sono dati sufficienti negli atleti per potersi esprimere con certezza sulla loro benignità o malignità. Pertanto, secondo i criteri di Seattle, se la porzione negativa dell'onda T bifasica supera 1 mm in almeno due derivazioni contigue, è indicato l'approfondimento (45).



Nei paragrafi che seguono saranno trattate le varie cause di alterazione elettrocardiografica della ripolarizzazione. Si tenga presente che tali alterazioni sono primarie nella maggior parte dei casi, ma possono essere anche secondarie ad anomalie della depolarizzazione.

### 1.3.2 Alterazioni secondarie ad anomalie della depolarizzazione

Le alterazioni secondarie della ripolarizzazione possono conseguire all'ipertrofia ventricolare destra o sinistra, ai blocchi di branca destra o sinistra, o alla pre-eccitazione ventricolare.

Tipicamente, in tutti questi casi, il segmento ST e l'onda T possiedono le seguenti caratteristiche (figura 6):

- deviano entrambi nella stessa direzione, ma in direzione discorde al QRS che li precede;
- in genere l'onda T è asimmetrica, a differenza della maggior parte delle altre cause di TWI;
- non sono alterazioni dinamiche, bensì sono destinate a permanere per ore o giorni.



(A) ST-segment depression and asymmetric T-wave inversion secondary to left ventricular hypertrophy (left) and left bundle branch block (right).

**Figura 6.** *Modello del segmento ST e dell'onda T tipico delle alterazioni secondarie della ripolarizzazione. Da Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2011;78(6):404-414.*

Dal momento che queste anomalie elettrocardiografiche sono secondarie, esse non consentono di escludere una concomitante ischemia (72).

### 1.3.3 Alterazioni ischemiche

In caso di ischemia, il segmento ST e l'onda T possono presentarsi con i seguenti pattern tipici (figura 7):

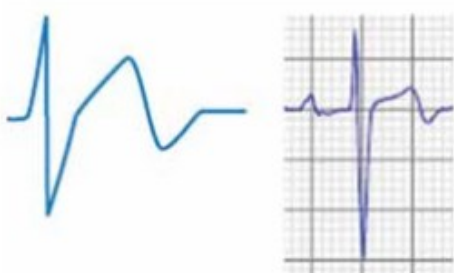
- sottoslivellamento ST e/o onda T invertita concordi al QRS (B);
- segmento ST depresso non concorde all'onda T, che è quindi positiva o bifasica negativa-positiva (C);
- solo onda T bifasica positiva-negativa (D);
- onda T invertita, appuntita e simmetrica, preceduta da un ST isoelettrico o coved type o depresso orizzontale (E).



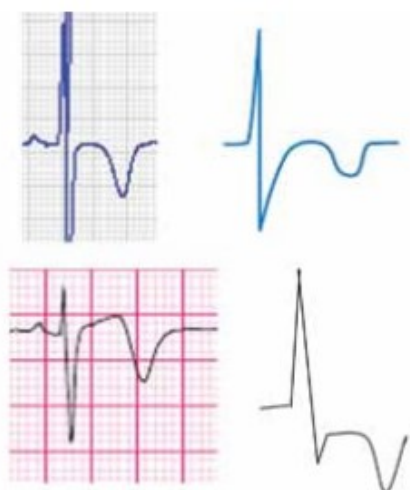
(B) ST-segment depression and T-wave inversion concordant to QRS, suggestive of ischemia.



(C) ST-segment depression with an upright or biphasic negative-positive T wave, suggestive of ischemia.



(D) Positive-negative biphasic T wave with a minimally elevated J point and an angle of 60 to 90 degrees between the initial ascending portion and the descending portion of the T wave (Wellens-type T-wave abnormality, usually seen in precordial leads  $V_1$ - $V_4$ ). This finding is very specific for ischemia.



(E) Symmetric and pointed deep T-wave inversion with an isoelectric or a slightly up-sloping or horizontally depressed ST segment (isoelectric: top two panels; slightly up-sloping: third panel; horizontally depressed: fourth panel); often follows the biphasic T waves seen in 1D by hours to days. As the T-wave changes subsequently regress, the positive-negative biphasic T-waves are again seen before repolarization returns to normal.

**Figura 7.** Modelli del segmento ST e dell'onda T tipici delle alterazioni ischemiche della ripolarizzazione. Da *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011;78(6):404-414.

Il sottoslivellamento del segmento ST è estremamente raro negli atleti sani, pertanto, è un reperto altamente sospetto di malattia, in particolare di cardiopatia ischemica o di cardiomiopatia (*vide infra, paragrafo “Alterazioni associate alle cardiomiopatie”*).

Per quanto concerne la depressione ischemica del tratto ST, essa traduce a livello elettrocardiografico la presenza di ischemia limitata al subendocardio. Sebbene, a differenza del sopraslivellamento ST, non consenta di localizzare precisamente l'ischemia, l'entità e l'estensione a più derivazioni sono indicative del grado di ischemia (72).

Nel caso specifico del test ergometrico, la depressione reversibile del tratto ST rilevata durante lo sforzo è la manifestazione più frequente di ischemia inducibile in pazienti con stenosi coronarica significativa ma flusso coronarico normale a riposo (73). Le caratteristiche del tratto ST che aumentano la probabilità di CAD e che depongono a favore di CAD più severa sono: l'entità del sottoslivellamento, la comparsa a sforzi di ridotta intensità, la durata, la persistenza nella fase di recupero, il coinvolgimento di più derivazioni.

E' bene ricordare che la specificità del sottoslivellamento del tratto ST all'ECG da sforzo è ridotta in presenza di alterazioni dell'ECG basale (59).

Per quanto riguarda, invece, il sopraslivellamento del segmento ST, esso ha implicazioni molto diverse a seconda che sia riscontrato nel contesto di un ECG senza onde Q o di un ECG con onde Q imputabili ad un pregresso infarto miocardico. Nel primo caso, il sopraslivellamento ST identifica un sito di infarto miocardico acuto transmurale causato da CAD severa o da vasospasmo. Nel secondo caso, l'elevazione del tratto ST è correlata alla presenza di aneurismi ventricolari o di aree di discinesia e spesso si accompagna ad una depressione del tratto ST nelle altre derivazioni (59).

Il sopraslivellamento ST è da porre sempre in relazione con fenomeni infartuali o post-infartuali, con due sole eccezioni:

- gli atleti neri afrocaribici asintomatici, i quali possono mostrare il cosiddetto “pattern di ripolarizzazione BA (black athletes)”. Si tratta di un pattern di ripolarizzazione precoce che rispecchia la risposta adattativa fisiologica di questa etnia all'allenamento e prevede l'elevazione del punto

J >1 mm e/o l'elevazione convessa/"a cupola" del tratto ST, seguiti da TWI in V1-V4 (75,76);

- la sindrome di Brugada, che si presenta all'ECG con QRS simile ad un BBD incompleto, soprasslivellamento del punto J e del tratto ST iniziale, seguiti da ST discendente e TWI in V1-V3 (77,78).

Infine, un caso particolare di alterazione ischemica della ripolarizzazione è rappresentato dalla sindrome di Wellens, patologia caratterizzata dalla stenosi critica prossimale dell'arteria coronaria discendente anteriore sinistra. La presentazione tipica include: assenza di dolore toracico, enzimi cardiaci normali o poco aumentati, pattern ECG tipico con onde T negative profonde ( $\geq 5$  mm) o bifasiche nelle derivazioni V2-V3 (non a caso è nota anche come "sindrome dell'onda T anteriore") (79). Questi pazienti vanno rivascolarizzati quanto prima, in quanto tali alterazioni elettrocardiografiche sono altamente predittive di infarto miocardico acuto anteriore in assenza di trattamento (80).

### 1.3.4 Alterazioni associate alle cardiomiopatie

#### *Cardiomiopatia ipertrofica*

Più del 90% dei pazienti con HCM dovuta a mutazioni sarcomeriche mostra anomalie della ripolarizzazione. Le principali sono le TWI simmetriche in sede laterale e infero-laterale (54-62%), mentre le TWI anteriori sono più rare (2-4%). Le onde T negative giganti, definite come TWI profonde più di 10 mm in qualsiasi derivazione, spesso sono un segno della variante apicale della HCM. La depressione del segmento ST, invece, si rinviene nel 46-50% dei casi.

Tali anomalie sono dovute al fatto che nell'HCM i miociti epicardici si ripolarizzano più tardivamente rispetto ai miociti endocardici.

Il riscontro delle alterazioni appena citate, specialmente in presenza di altre modifiche ECG tipiche dell'HCM (criteri di voltaggio per LVH, onde Q patologiche, blocchi di branca, ingrandimento atriale sinistro e deviazione sinistra dell'asse) deve costituire un criterio di forte sospetto, in quanto spesso tali segni elettrocardiografici si sviluppano prima che la patologia si manifesti clinicamente

e morfologicamente (74,81–83).

### ***Cardiomiopatia aritmogena***

I pazienti con ARVC spesso si presentano con le seguenti alterazioni elettrocardiografiche: TWI nelle derivazioni anteriori (80-85%), onde epsilon, ritardo nell'ascesa dell'onda S, basso voltaggio nelle derivazioni degli arti e PVB a BBS e asse superiore.

Secondo i criteri di Padova del 2020, le TWI nelle derivazioni precordiali destre o oltre, in assenza di BBD completo e in soggetti  $\geq 14$  anni rappresentano un criterio diagnostico maggiore. Criteri diagnostici minori, invece, sono: le TWI isolate in V1-V2 sempre in assenza di BBD completo e in soggetti  $\geq 14$  anni, le TWI in V1-V4 in soggetti con BBD completo, o ancora le TWI nelle derivazioni precordiali sinistre in assenza di BBS completo (quest'ultimo caso è tipico della variante di ARVC con coinvolgimento sinistro). Inoltre, si è visto che nei pazienti con ARVC anche le TWI inferiori sono comuni e correlano con una patologia grave ed estesa e con un coinvolgimento biventricolare rilevato in corso di follow-up. Infine, per quanto concerne il segmento ST che precede le TWI, nell'ARVC esso è tipicamente isoelettrico, non sopraslivellato come nelle varianti benigne di ripolarizzazione (74,82,84,85).

La ragione di tali anomalie elettrocardiografiche risiede nel fatto che l'infiltrazione fibroadiposa inizia nel subepicardio, pertanto, in questa sede la ripolarizzazione sarà più tardiva. Non a caso, quando il ventricolo destro mostra un coinvolgimento transmurale, indice di stadio avanzato della patologia, vi possono essere TWI in V1-V2 e ST sopraslivellato (83).

Al pari dell'HCM, alterazioni ECG meno pronunciate possono caratterizzare la malattia ancora in fase quiescente.

### ***Cardiomiopatia dilatativa***

Le anomalie ECG nella DCM sono frequenti ma non specifiche. Esse sono: criteri

di voltaggio per LVH, TWI, deviazione sinistra dell'asse, dilatazione atriale sinistra, onde Q patologiche, blocchi di branca e PVB.

In particolare, le TWI caratterizzano il 25-45% dei pazienti con tale cardiomiopatia, principalmente in sede laterale (82).

### ***Ventricolo sinistro non compatto***

Sebbene anche in questo caso le alterazioni elettrocardiografiche siano aspecifiche, le più comuni sono: anomalie della ripolarizzazione con allungamento del QT, sottoslivellamento ST, TWI, criteri di voltaggio per LVH, blocchi di branca e ingrandimento dell'atrio sinistro.

In particolare, il 51% dei pazienti presenta sottoslivellamento ST e il 41% TWI soprattutto in sede laterale e infero-laterale (82).

### **1.3.5 Interpretazione delle TWI**

Le TWI caratterizzano fino al 30% degli ECG degli atleti, spesso in concomitanza con alterazioni del segmento ST (86).

Il riscontro di TWI pone un quesito diagnostico complesso, in quanto può associarsi a condizioni benigne ma può anche sottendere cardiopatie ancora latenti ma potenzialmente letali.

La valutazione delle TWI deve tener conto innanzitutto della loro localizzazione e della loro morfologia.

### ***TWI anteriore***

La TWI anteriore è definita come un'onda T negativa in almeno due derivazioni anteriori continue oltre V1 e fino a V4 compresa (87).

Secondo i criteri di Seattle, la TWI merita approfondimento in atleti non neri, di età  $\geq 16$  anni, solo se estesa oltre V2 (74).

La TWI anteriore, infatti, può essere considerata fisiologica nei seguenti casi:

- nei bambini, in virtù della dominanza ventricolare destra (74);
- negli atleti asintomatici adolescenti  $\leq 14$  anni (o  $\leq 16$  anni a seconda delle linee guida), di qualsiasi etnia e con persistenza del “pattern giovanile”. Tale pattern prevede la presenza di TWI in V1-V2, meno frequentemente in V3. La prevalenza di questa variante nei giovani è di circa il 10-15% e decresce gradualmente con l’età (45,88–90). Se il soggetto con questo pattern ECG ha anamnesi personale e familiare silenti, non sono raccomandate ulteriori indagini, ma è opportuno effettuare un controllo a cadenza annuale fino alla positivizzazione delle onde T (74);
- come precedentemente spiegato, negli atleti neri afrocaribici asintomatici con pattern di ripolarizzazione BA. Si ricordi che in questi casi si ha l’elevazione del punto J e/o l’elevazione convessa del segmento ST, seguite da TWI in V1-V4 (75,76);
- in soggetti bianchi non necessariamente atleti, ma con prevalenza largamente maggiore negli atleti di resistenza, se confinata in V1-V3 (87,91). La maggiore prevalenza negli atleti di resistenza inizialmente era stata messa in relazione con la dilatazione e l’ipertrofia del ventricolo destro conseguenti al rimodellamento cardiaco nell’atleta. In realtà, più probabilmente, la causa risiede nello spostamento del ventricolo destro verso la parete toracica e nella lateralizzazione sinistra del suo apice. Ciò significa che una quota maggiore di massa ventricolare destra si trova nella porzione toracica indagata dagli elettrodi V2 e V3, per cui le onde T negative, normalmente presenti in V1, vengono anch’esse lateralizzate in V2 e più raramente in V3 (92).

Escluse tutte le eccezioni viste finora, la TWI anteriore è un reperto anormale. Nella maggior parte dei casi, la cardiopatia che sottende queste anomalie è l’ARVC, meno frequentemente l’HCM (74). Più raramente, la TWI anteriore può essere l’espressione di una cardiopatia congenita che comporta un sovraccarico del ventricolo destro (86).

Zaidi et al. (2015) hanno notato che il rimodellamento morfo-funzionale del cuore d'atleta in alcuni casi può produrre delle modifiche elettrocardiografiche sovrapponibili a quelle tipiche dell'ARVC. Ciò implica che i criteri diagnostici di ARVC, se applicati agli atleti, perdono in specificità. Pertanto, se si riscontrano TWI anteriori isolate in un atleta, per discriminare tra fisiologico e patologico, si utilizzano i seguenti criteri (figura 8):

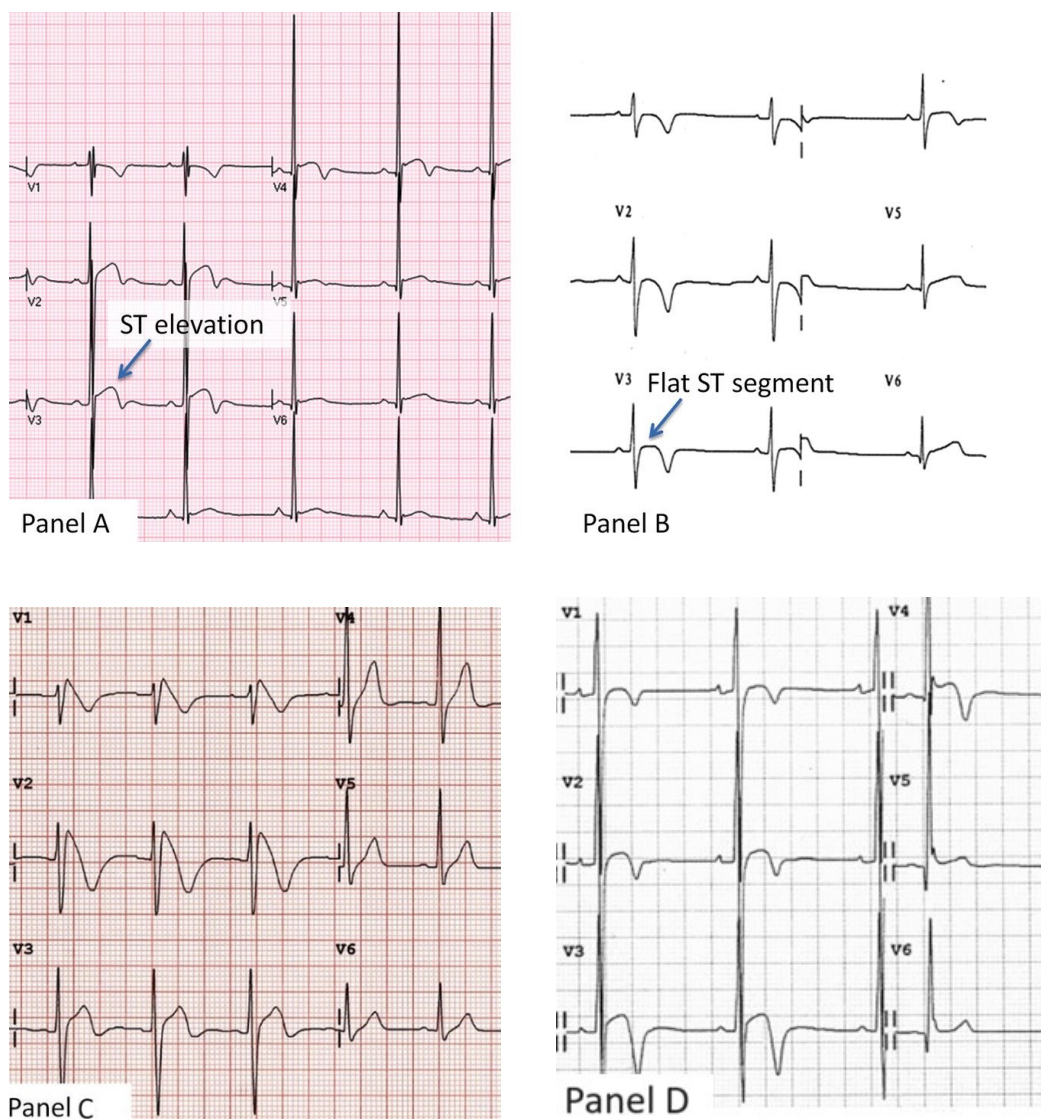
- la ripolarizzazione precoce, le TWI bifasiche precedute da elevazione del punto J  $\geq 1$  mm, i criteri di voltaggio per l'ipertrofia ventricolare e la dilatazione biventricolare con cinetica normale sono specifici per il rimodellamento fisiologico dell'atleta (Panel D);
- le TWI precedute da ST isoelettrico o sottoslivellato, i bassi voltaggi nelle derivazioni degli arti, l'ascesa prolungata dell'onda S, le onde Q patologiche, le onde epsilon, la dilatazione sbilanciata del ventricolo destro, la FE del ventricolo sinistro  $\leq 45\%$ , le discinesie parietali, i PVB e le VA sostenute o non sostenute, i sintomi tipici e la LGE alla CMR sono marcatori di malattia specifici per ARVC (Panel B) (93).

Lo studio di Calore et al. (2016) ha confermato queste considerazioni. Sono stati presi in esame atleti presentanti TWI anteriore, divisi in tre coorti: soggetti sani, soggetti con ARVC e soggetti con HCM. Lo studio ha concluso che la TWI anteriore può essere considerata una variante normale indipendentemente dall'etnia (quindi non solo in atleti afrocaribici come si pensava precedentemente), a patto che la TWI sia preceduta dall'elevazione del punto J  $\geq 1$  mm. La benignità di questa alterazione sarebbe da ascrivere alla ripolarizzazione precoce tipica dell'atleta. In particolare, l'elevazione del punto J è risultata più accurata rispetto al sopraslivellamento del segmento ST, con una sensibilità del 100% (94).

Infine, un accorgimento da non trascurare è che la sindrome di Brugada può mimare un pattern che, per quanto detto precedentemente, rischierebbe di essere classificato come benigno in giovani atleti. Come già detto, la presentazione elettrocardiografica tipica di tale patologia prevede il sopraslivellamento del punto J e del tratto ST iniziale, seguiti da un ST francamente discendente e TWI in V1-



V3 (Panel C) (77,78). Poiché tale sindrome può causare MCI, va attentamente differenziata dal pattern di ripolarizzazione precoce tipico dell'atleta e ciò è possibile valutando la pendenza del segmento ST. E' stato proposto di utilizzare il rapporto STJ/ST80, in quanto il rapporto tra il livello del tratto ST in corrispondenza del punto J (STJ) e di un punto 80 ms dopo il punto J (ST80) informa circa la pendenza ascendente o discendente del segmento ST (45).



**Figura 8.** Confronto tra pattern di TWI anteriori con significato fisiologico (A e D) e patologico (B e C).

*Panel A: pattern di ripolarizzazione BA con elevazione convessa del segmento ST e TWI in V1-V4.*

*Panel B: in V1-V3 si notano TWI precedute da un ST isoelettrico. È fondamentale escludere l'ARVC.*

*Panel C: in V1-V2 è evidente l'elevazione del segmento ST non convessa e francamente discendente, seguita da TWI. Si tratta di un pattern ECG tipico della sindrome di Brugada. Da Circulation. 2014;129(16):1637-1649.*

*Panel D: pattern di ripolarizzazione precoce con TWI in V1-V4 e elevazione del punto J e del segmento ST visibile soprattutto in V3-V4. Da European Heart Journal. 2016;37(32):2515-2527.*

### ***TWI laterale***

La TWI laterale è definita come un'onda T negativa in DI, aVL, V5 e/o V6 (una sola derivazione tra V5 e V6 è sufficiente). Se vi si associano anche DII e aVF, si parla di TWI infero-laterale.

In entrambi i casi l'approfondimento è mandatorio perché con alta probabilità si tratta dell'espressione di una cardiopatia sottostante, in primis HCM, seguita da ARVC, DCM, LVNC, miocardite, valvulopatia aortica, fibrosi non ischemica del ventricolo sinistro (74,86).

### ***TWI inferiore***

La TWI inferiore è definita come un'onda T negativa in DII e aVF (si ricordi che la TWI in DIII è considerata fisiologica).

Il significato della TWI inferiore isolata non è ancora chiaro. Può essere presente in atleti sani, ma può anche associarsi a cardiomiopatie (HCM, DCM, LVNC), miocardite, o cardiopatie valvolari come il PVM (74,86).

### ***TWI diffusa***

La TWI diffusa o globale è definita come un'inversione dell'onda T nella maggior parte delle derivazioni, eccetto aVR.

Alla base di questo modello, inspiegabilmente prevalente nelle donne, possono esserci diverse condizioni: ischemia miocardica, HCM, cardiomiopatia Takotsubo, abuso di cocaina, pericardite, embolia polmonare, BAV completo, memoria cardiaca, eventi neurologici (72,95).

### ***TWI giganti***

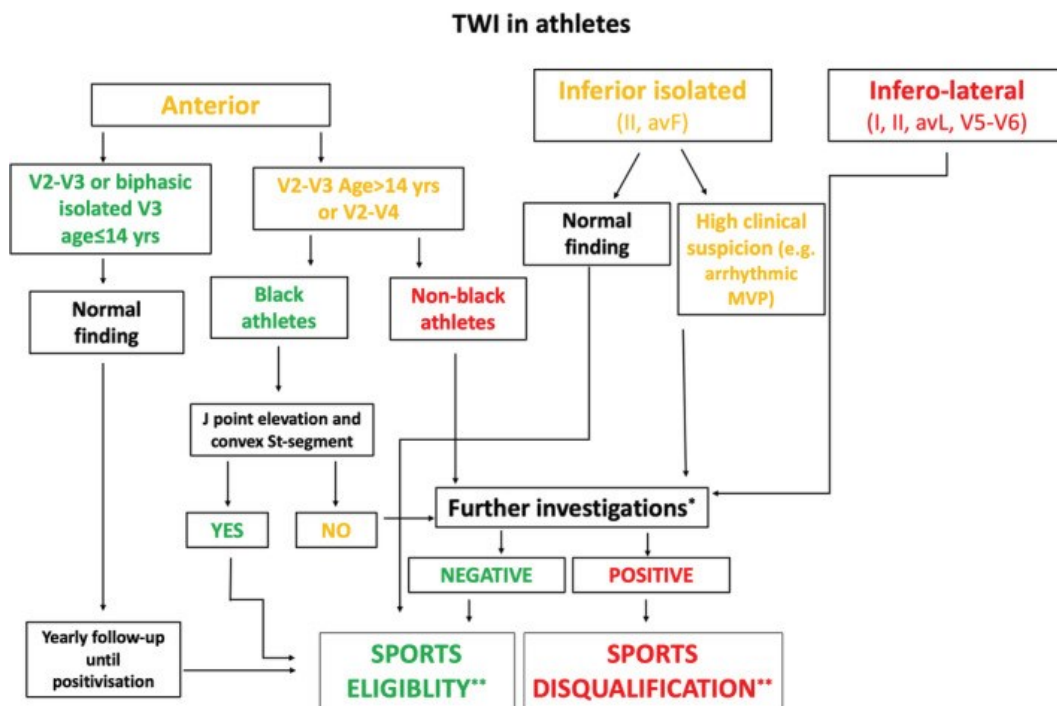
Le onde T negative giganti sono definite come inversioni dell'onda T  $\geq 10$  mm in almeno due derivazioni contigue.

Esse sono tipiche della cardiopatia ischemica grave, ad esempio per coinvolgimento del tronco comune, e della HCM, specialmente nella sua variante apicale. Cause più rare sono: la sindrome di Stokes Adams (episodio sincopale duraturo con blocco cardiaco conseguente ad un BAV o a FV), l'ipertrofia severa del ventricolo destro, disordini cerebrali (emorragia subaracnoidea, neoplasie, infarti, procedure chirurgiche) (96,97).

### ***Algoritmo diagnostico delle TWI***

Le TWI in un atleta vanno opportunamente valutate anche alla luce dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e della conoscenza delle varianti non patologiche appena viste, ormai ben note e integrate nei criteri di interpretazione dell'ECG.

Di seguito, l'algoritmo diagnostico proposto da D'Ascenzi, Anselmi, Adami e Pelliccia (2020) che riassume quanto detto finora in merito alla valutazione delle TWI negli atleti (figura 9) (74).



**Figura 9.** *Algoritmo diagnostico delle TWI negli atleti. Da Clinical Cardiology. 2020;43(8):827-833.*

### ***Gestione degli atleti con TWI***

Negli atleti in cui si riscontrano TWI patologiche, gli esami minimi richiesti sono: anamnesi ed esame fisico approfonditi, ECG a riposo, ECG Holter delle 24 ore includente una sessione di allenamento, ECG da sforzo, ecocardiografia, CMR con gadolinio ed, eventualmente, ECG basale ed ecocardiografia dei parenti di primo grado (77,98).

Nel loro studio, Schnell et al. (2014) hanno seguito una coorte di 155 atleti con TWI patologiche per valutare il burden di cardiopatie sottostanti. Dopo aver effettuato la batteria di esami precedentemente indicati, il 45% dei soggetti è stato diagnosticato con patologie cardiache ad alto rischio di MCI, prevalentemente HCM (81%). Il 6% di questi soggetti, inoltre, ha ricevuto la diagnosi tardivamente nel corso del follow-up, nonostante gli esami iniziali fossero normali. Occorre sempre rammentare, infatti, che molte cardiomiopatie possono dare alterazioni subdole nelle fasi iniziali, per poi dare manifestazioni cliniche e morfologiche evidenti solo in seguito. Questo è il razionale per sottoporre ad un follow-up annuale gli atleti con TWI patologiche ma con cuore apparentemente sano

(98,99).

Un'ulteriore conclusione di questo studio è che la CMR dovrebbe essere inclusa nel work-up diagnostico di questi soggetti, in quanto si è dimostrata capace di identificare un maggior numero di pazienti affetti da cardiopatie strutturali rispetto all'ecocardiografia. La CMR, infatti, a differenza dell'ecocardiografia, consente la caratterizzazione tissutale e dunque l'identificazione di edema, infiltrazione adiposa e fibrosi a livello del miocardio (98). Ciò è particolarmente importante nella variante apicale della HCM, in cui l'ecocardiogramma può risultare non dirimente nell'identificazione dell'ipertrofia dell'apice e del setto inferiore. Se la CMR non è disponibile, si ricorre all'ecocardiografia con contrasto (45). Analogamente, la ARVC segmentaria e la cicatrice ventricolare sinistra non ischemica sono identificabili esclusivamente con la CMR sfruttando il LGE (48).

### ***Idoneità sportiva agonistica negli atleti con TWI***

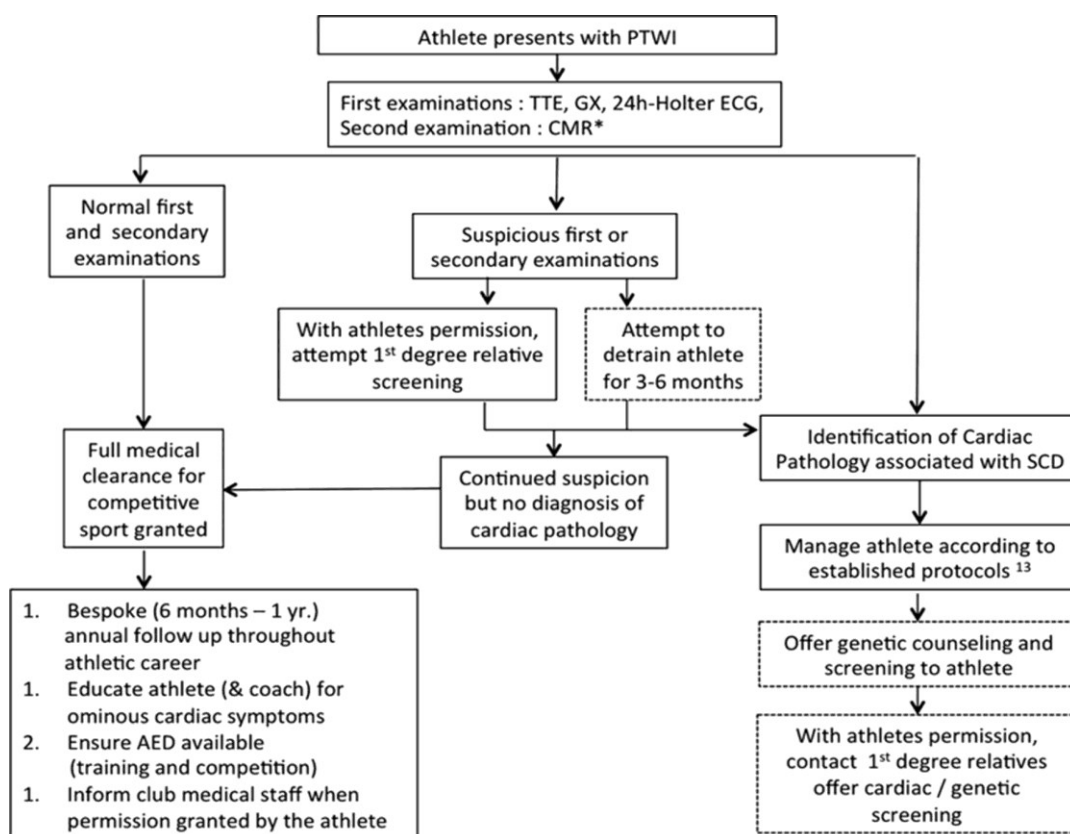
La revisione di Wilson et al. (2012) offre un possibile algoritmo decisionale per la concessione dell'idoneità sportiva agonistica in atleti con TWI patologiche. Si distinguono quattro casi:

- atleta asintomatico con TWI e diagnosi di cardiopatia: si raccomanda astensione dall'attività sportiva e counseling familiare;
- atleta asintomatico con TWI, senza segni di cardiopatia o con lievi segni non diagnostici di cardiopatia e storia familiare negativa: è concessa l'idoneità agonistica ma si raccomanda un controllo annuale. Si possono proporre i test genetici e una valutazione dei parenti di primo grado. Si tenga presente che un test genetico negativo non esclude definitivamente una cardiomiopatia o una canalopatia;
- atleta asintomatico con TWI, lievi segni non diagnostici di cardiopatia e storia familiare positiva per cardiopatia: è concessa l'idoneità agonistica limitatamente a sport di intensità lieve-intermedia e si raccomanda controllo annuale. In questo caso, la limitazione all'attività sportiva consegue al fatto che il paziente, avendo una storia familiare positiva,

parte da una probabilità pre-test maggiore. Si possono proporre i test genetici e una valutazione dei parenti di primo grado;

- atleta asintomatico con TWI, senza segni di cardiopatia, storia familiare negativa, ma genetica positiva per una cardiomiopatia o una canalopatia: si tratta del caso più complesso perché non vi è univocità di pensiero. Alcuni esperti sostengono che, se l'atleta resta asintomatico, previo controllo semestrale, possa proseguire l'attività sportiva a patto che sia di intensità lieve-moderata. Altri preferiscono essere più cauti e non concedere l'idoneità (77).

Di seguito si riporta l'algoritmo gestionale proposto da Schnell et al. (2014) che ricalca abbastanza fedelmente quanto appena esposto (figura 10) (98).



**Figura 10.** Algoritmo decisionale per l'idoneità sportiva agonistica di atleti con TWI patologiche. Da *Circulation*. 2015;131(2):165-173.

### 1.3.6 Altre cause di alterazioni della ripolarizzazione

Nell'elenco sottostante sono riportate altre cause da considerare nella diagnosi differenziale di depressione del tratto ST e/o TWI. In tutti questi casi, il riscontro di tali alterazioni elettrocardiografiche non è patognomonico, ma può essere un valido contributo alla diagnosi (per ulteriori specifiche si riporta la figura 11). Queste condizioni sono:

- lo STEMI posteriore. Oltre che con un ST sopraslivellato nelle derivazioni posteriori V7-V9, si può presentare con un ST sottoslivellato nelle derivazioni precordiali anteriori V1-V3;
- lo STEMI in pazienti senza LVH o senza BBS. In questo caso, la presentazione può essere atipica, con un ST sopraslivellato di entità non sufficiente per fare diagnosi da solo, ma con un concomitante sottoslivellamento ST in tutte le altre derivazioni;
- l'embolia polmonare. A causa del sovraccarico ventricolare destro, sono comuni le TWI anteriori in V1-V4;
- le alterazioni elettrolitiche, in particolare l'ipokaliemia. Quest'ultima determina tipicamente il sottoslivellamento del tratto ST, l'appiattimento delle onde T e onde U marcate;
- farmaci o droghe (digossina, cocaina, amfetamine);
- la miopericardite (72);
- la sindrome di Takotsubo. Trattasi di una sindrome scatenata da uno stress fisico o emotivo e che si presenta clinicamente come una sindrome coronarica acuta ma in assenza di lesioni coronariche. L'unico reperto organico riscontrabile è la dilatazione balloniforme dell'apice del ventricolo sinistro (da cui il nome "tako-tsubo" per la somiglianza con i cestri utilizzati dai pescatori giapponesi per pescare il polpo). All'ECG si possono registrare delle alterazioni, tutte reversibili: sopra- o sottoslivellamento ST, TWI, LUPTW e allungamento del QT (100);
- la sindrome della memoria cardiaca. Si tratta di un fenomeno per cui si verificano delle anomalie dell'onda T nel momento in cui il ventricolo riprende la sua normale attività dopo un periodo di attivazione ventricolare anormale, conseguente per esempio a stimolazione ventricolare, BBS

transitori, tachicardia ventricolare e pre-eccitazione ventricolare intermittente (101);

- condizioni acute, come una crisi di feocromocitoma, una crisi surrenalica, nel post-operatorio;
- le “onde T cerebrali”, che possono far seguito ad un'emorragia subaracnoidea, a ictus emorragici o ischemici, alla terapia elettroconvulsivante o ad altri disordini cerebrali. Il pattern ECG tipico prevede una TWI molto ampia, accompagnata da un prolungamento del QT e onde U prominenti.

### Differential diagnosis of ST-segment depression or T-wave inversion

#### Secondary repolarization abnormalities

ST segment and T wave move in the same direction, discordant to QRS

#### Ischemic ST-segment or T-wave abnormalities<sup>a</sup>

ST segment or T wave may be concordant to QRS  
ST segment and T wave may go in opposite directions  
Symmetric and pointed T-wave inversion  
Positive-negative biphasic T wave

#### Wellens syndrome

Symmetric and deeply inverted T waves  
OR  
Positive-negative biphasic T wave in leads V<sub>2</sub> and V<sub>3</sub>, occasionally V<sub>1</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, and V<sub>6</sub>  
PLUS  
Isoelectric or minimally elevated (< 1-mm) ST segment  
No precordial Q waves  
Prolonged QT interval  
History of chest pain in the last hours to days  
Pattern present in pain-free state  
Normal or slightly elevated cardiac serum markers

#### True posterior STEMI

Maximal ST-segment depression in V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>  
ST-segment elevation in V<sub>7</sub>-V<sub>9</sub>

#### ST-segment depression reciprocal to subtle ST-segment elevation

Subtle ST-segment elevation concomitant to a more marked ST-segment depression in the reciprocal leads

#### Pulmonary embolism

T-wave inversion in the anterior or inferior leads, or both  
ST elevation in the anterior or inferior leads, or both  
Sinus tachycardia, rSR' in V<sub>1</sub>-V<sub>2</sub>, right ventricular hypertrophy, rightward QRS axis shift, "P pulmonale"  
Rapid regression of abnormalities on serial tracings favors pulmonary embolism rather than myocardial infarction

#### Hypokalemia

ST-segment depression  
T-wave flattening  
Prominent U wave (with the flattened T wave, may mimic a wide and notched upright T wave)  
Prolonged QTU interval

#### Digitalis effect

Similar to hypokalemia, except that ST-segment depression is typically sagging, T-U wave separation is more distinct, and QT interval is shortened

#### Takotsubo cardiomyopathy

ST-segment elevation in the precordial leads or more diffusely  
Diffuse T-wave inversion  
Prolonged QT interval

#### Acute pericarditis

Diffusely inverted or biphasic T waves  
ST-segment elevation has often resolved at this stage

#### Memory inverted T waves

Appear after pacing, transient left bundle branch block, or transient tachycardia

#### Mild rapidly reversible T-wave abnormalities

T-wave inversion occurs with standing, with hyperventilation, or after a meal

#### Persistent juvenile T-wave pattern

T-wave inversion in V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub>  
Decrements between V<sub>1</sub> and V<sub>3</sub>  
Young female (< 40 years old)  
No other electrocardiographic or clinical abnormality

#### Global T-wave inversion

T-wave inversion in most leads except aVR  
T wave sometimes giant (> 10 mm)  
May be seen with ischemia, intracranial processes, hypertrophic cardiomyopathy, cocaine use, pericarditis, myocarditis, Takotsubo cardiomyopathy, pulmonary embolism, advanced atrioventricular block

<sup>a</sup>Any one of these features suggests ischemia. ECG=electrocardiogram; LBBB=left bundle branch block; MI=myocardial infarction; PE=pulmonary embolism; STEMI=ST-segment elevation myocardial infarction

**Figura 11.** Riassunto delle principali cause di sottoslivellamento ST e TWI. Da *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2011;78(6):404-414.



### 1.3.7 Falsi positivi nelle alterazioni della ripolarizzazione

In letteratura sono abbondantemente documentate alterazioni della ripolarizzazione in soggetti privi di una patologia sottostante. Pertanto, il riscontro di anomalie del segmento ST e/o dell'onda T non è scevro di falsi positivi.

Di seguito se ne analizzano i principali meccanismi responsabili.

#### *Effetto dell'iperventilazione*

È ormai noto che, in pazienti con ECG a riposo normale, l'iperventilazione può innescare alterazioni dinamiche della ripolarizzazione che regrediscono con l'interruzione dell'iperventilazione stessa (102–113). Le più comuni sono l'inversione dell'onda T e il sottoslivellamento del tratto ST; dunque, si tratta di cambiamenti elettrocardiografici virtualmente identici a quelli rinvenibili nell'ischemia miocardica (103). Diversi studi hanno accertato che i pazienti che presentavano tali alterazioni “simil-ischemiche” della ripolarizzazione avevano in realtà vasi coronarici normali (104–106).

La prevalenza di questo fenomeno rimane incerta perché non valutato routinariamente e perché nei vari studi si sono utilizzati protocolli di iperventilazione diversi (107).

La fisiopatologia alla base delle alterazioni transitorie della ripolarizzazione conseguenti all'iperventilazione è stata molto discussa. Inizialmente si era ipotizzato un ruolo dell'alcalosi respiratoria prodotta dall'iperventilazione, ma ciò è stato smentito. Già nel 1956, infatti, Wasserburger, Siebecker, Lewis e Lloyd avevano escluso l'alcalosi respiratoria come possibile meccanismo, a favore dell'ipotesi di un riflesso vagale attivato dall'iperventilazione (108). In un ulteriore studio, Wasseburger e Lorenz (1956) avevano evidenziato che i cambiamenti simil-ischemici da iperventilazione si erano normalizzati dopo somministrazione della propantelina, un agente vagolitico (109). Tuttavia, come osservato da Furberg e Tengblad (1966), la propantelina ha, oltre all'effetto vagolitico, un effetto di blocco gangliare e quindi può causare anche un blocco simpatico (110).

Si sono susseguiti studi che hanno portato a concludere che l'iperventilazione si

associa in realtà all'attivazione del sistema nervoso simpatico, il quale è in grado di impattare maggiormente nella fase di ripolarizzazione cardiaca. Infatti, l'inversione dinamica dell'onda T causata dall'iperventilazione può essere riprodotta con l'epinefrina o con l'isoproterenolo, un beta-agonista, e può essere invece abolita con il propranololo, un beta-bloccante, o con la manovra di Valsalva (110,111).

Dal momento che non tutte le alterazioni della ripolarizzazione che si verificano durante l'iperventilazione (e quindi durante lo sforzo) sono distinguibili da quelle ascrivibili all'ischemia miocardica, sarebbe opportuno eseguire il test di iperventilazione prima del test ergometrico, così da minimizzare i falsi positivi (105).

### ***Effetto dell'ortostatismo***

L'ECG presenta variazioni importanti con i cambiamenti posizionali. Diversi studi hanno esaminato le modifiche della morfologia dell'ECG conseguenti alla registrazione del tracciato in stazione eretta invece che supina. Premesso che le differenze non sono frequenti, le più ricorrenti sono l'aumento della frequenza cardiaca e l'accorciamento dell'intervallo QT (114,115). Poiché è noto che l'accorciamento del QT è intrinsecamente legato all'accorciamento dell'intervallo RR conseguente all'aumento della frequenza cardiaca, per studiare se vi fosse un effetto posizionale aggiuntivo e indipendente dalla frequenza cardiaca, il QT è stato corretto con le formule di Fridericia e Framingham (che, rispetto alla formula di Bazett, distorcono meno il risultato alle frequenze più alte o più basse di 60 bpm). Il QTc è risultato accorciato quando il paziente era in ortostatismo. Pertanto, l'effetto della postura sulla ripolarizzazione cardiaca sarebbe indipendente dalla frequenza cardiaca (114).

È stato dimostrato che anche la variabilità del QT aumenta in relazione ai cambiamenti posturali e ciò sembra dipendere dall'aumento dell'attività simpatica che caratterizza la stazione eretta (116).

Variazioni elettrocardiografiche posturali meno comuni sono l'inversione dell'onda T e le deviazioni del tratto ST (115).

L'implicazione pratica di quanto appena detto è che, quando si analizza un ECG, si deve prendere in considerazione anche la posizione che il paziente aveva assunto durante la registrazione.

Per concludere, è noto che è possibile riscontrare alterazioni dinamiche della ripolarizzazione identiche a quelle dell'ischemia miocardica in pazienti con coronarie indenni. In tutti gli studi in cui i pazienti con tali anomalie dinamiche sono stati sottoposti a follow-up, non è stato rilevato un aumento di eventi avversi coronarici, a riprova del fatto che le alterazioni del tratto ST-T non erano ascrivibili a una patologia coronarica sottostante.

Lo studio di McHenry et al. (1981) ha considerato un campione di 121 pazienti apparentemente sani ma con risposte anomale del segmento ST durante lo sforzo: il 50% ha evidenziato anomalie labili della ripolarizzazione conseguenti alla stazione eretta o all'iperventilazione e, di questo sottogruppo, solo un paziente ha manifestato un evento coronarico; al contrario, del restante 50% del campione, il 57% è stato diagnosticato con malattia coronarica significativa (112).

Ad ulteriore conferma, lo studio di Neill et al. (1972) ha analizzato pazienti con le medesime caratteristiche e ha escluso che le anomalie transitorie della ripolarizzazione fossero imputabili ad alterazioni patologiche dell'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno, variabile che in effetti avrebbe causato scarso apporto di ossigeno e conseguente sofferenza miocardica ischemica (117).

Il fatto che queste anomalie elettrocardiografiche benigne siano riscontrabili in condizioni peculiari come l'ortostatismo o l'iperventilazione e siano responsive a farmaci agenti sul sistema nervoso autonomo ha suggerito che vi sia un'influenza della regolazione vasomotoria autonoma (118).

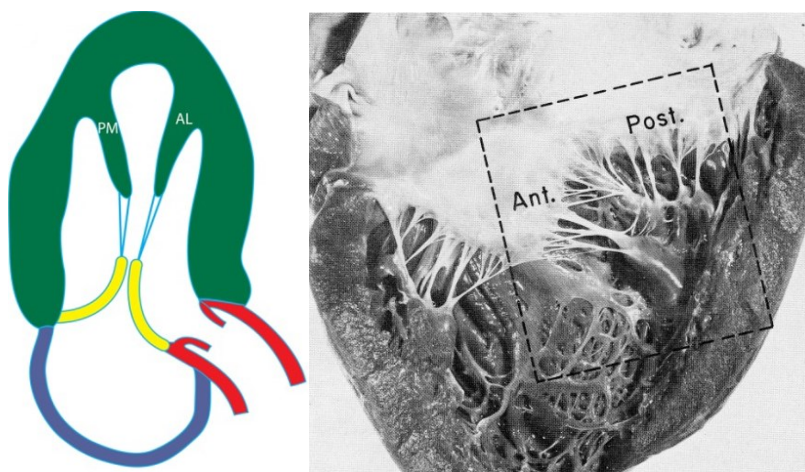
L'impatto del SNA sulla ripolarizzazione cardiaca è stato studiato anche in modelli animali. Manipolando il sistema nervoso di cani, gatti e suini, in particolare tramite stimolazione del ganglio stellato (ganglio simpatico), è possibile indurre cambiamenti reversibili della ripolarizzazione (119).

Allo stesso modo, uomini con una lesione completa del midollo spinale cervicale, ossia con totale interruzione del deflusso simpatico, mostrano un'elevazione del segmento ST, la quale regredisce al basale dopo infusione di isoproterenolo

(amina simpaticomimetica) (120).

### *Effetto delle varianti anatomiche dei muscoli papillari*

In un cuore anatomicamente normale, nel ventricolo sinistro vi sono due muscoli papillari (PM): l'anterolaterale e il posteromediale. Il primo si eleva dalla parete infero-antero-laterale, il secondo dalla porzione inferiore del setto interventricolare. Ogni PM possiede un unico core muscolare con in media sei teste, dalle quali dipartono le corde tendinee di primo, secondo e terzo ordine che prendono attacco su entrambi i lembi mitralici. Per quanto riguarda lo spessore dei PM, oltre ad essere generalmente correlato con quello della parete ventricolare sinistra, in genere vi è anche comparabile. Frequentemente il PM anterolaterale è il più spesso dei due (121) (figura 12).



**Figura 12.** *A sinistra, illustrazione della normale disposizione dei PM. Da Insights Imaging. 2019;10:83.*

*A destra, visione anatomica dei PM in un cuore anatomicamente normale. Da Circulation. 1972;46(1):138-54.*

Le variazioni anatomiche dei PM dovrebbero essere valutate per una più corretta interpretazione delle alterazioni del tratto ST-T. Alcuni studi, infatti, hanno mostrato una correlazione tra le alterazioni della ripolarizzazione e le anomalie isolate dei PM (122–127). Per “anomalie isolate dei muscoli papillari” si

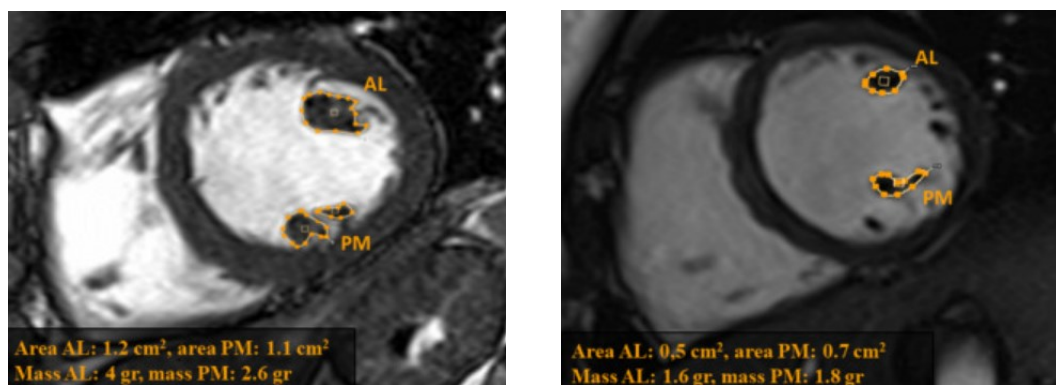
intendono delle varianti anatomiche prive di significato clinico, in quanto non coinvolte in un quadro di cardiomiopatia (principalmente HCM).

Il lavoro di Shim et al. (2008) ha riportato il caso di una donna presentatasi con un sopraslivellamento del tratto ST e un'inversione dell'onda T da V2 a V5 in assenza di cardiopatia organica sottostante. L'unica caratteristica morfologica del suo cuore che si discostava dalla normalità era una disposizione insolita dei PM, collegati fra loro da numerosi tendini fini ma comunque non ipertrofici e non fibrotici (128).

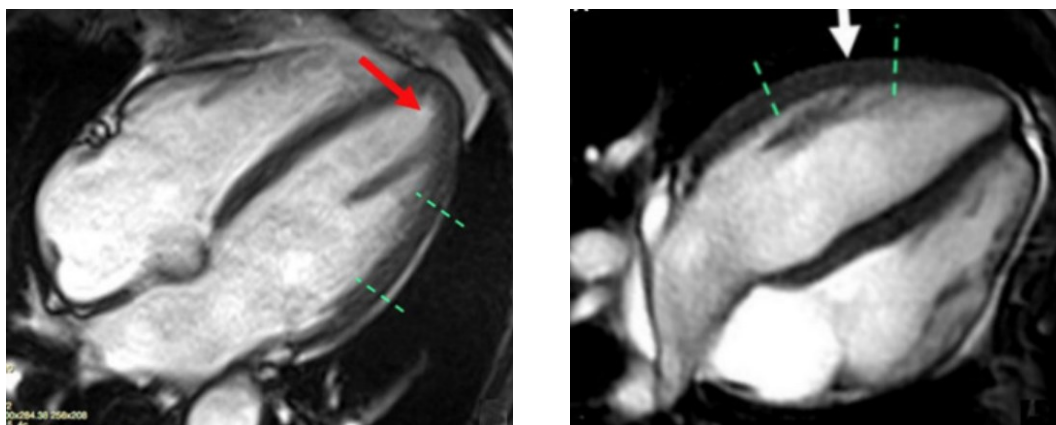
Lo studio di De Lazzari et al. (2021) si è focalizzato su atleti con TWI laterali/infero-laterali all'ECG basale e privi di cardiopatia dimostrabile. In generale, esiste una quota variabile tra l'1% e il 3% di atleti con TWI nelle derivazioni laterali inspiegata. Per quanto trattato in precedenza, la TWI laterale è un reperto che deve essere opportunamente indagato, in quanto indice di malignità. Nel loro studio, De Lazzari et al. hanno confrontato i 53 pazienti con TWI laterali inspiegate con un gruppo di controlli sani: i soggetti con TWI hanno mostrato una maggiore prevalenza di modelli anormali dei PM. Nello specifico, tali varianti erano:

- l'ipertrofia dei PM (figura 13), valutata in termini di diametro, area, volume, massa, rapporto tra massa dei PM e massa del ventricolo sinistro (rapporto utilizzato per indicizzare la massa dei PM per il diverso grado di LVH nel cuore di un atleta);
- la dislocazione apicale dei PM (figura 14), definita come una base di impianto che rientra nel terzo apicale del ventricolo sinistro nella vista a quattro camere. Questa alterazione, nella maggior parte dei casi, interessava il PM anterolaterale.

Inoltre, poiché l'ipertrofia e la dislocazione dei muscoli papillari non sono stati trovati contemporaneamente in nessun caso, si è concluso che essi sono predittori indipendenti di TWI laterali.



**Figura 13.** *A sinistra, paziente con TWI infero-laterali e ipertrofia dei PM. A destra, atleta di controllo con ECG e volumetria dei PM normali. Da Journal of the American Heart Association. 2021;10(3):e019239.*



**Figura 14.** *A sinistra, paziente con TWI infero-laterali e dislocazione apicale dei muscoli papillari (freccia rossa). A destra, atleta di controllo con ECG normale e impianto normale dei muscoli papillari sulla parete del ventricolo sinistro (freccia bianca). Da Journal of the American Heart Association. 2021;10(3):e019239.*

Gli atleti dello studio sono stati poi sottoposti a follow-up per  $3.6 \pm 1.2$  anni con l'obiettivo di indagare la prognosi delle alterazioni dei PM: nessuno di essi ha sviluppato una cardiomiopatia o eventi cardiovascolari avversi, nonostante la prosecuzione dell'attività sportiva.

In conclusione, le varianti isolate dei muscoli papillari potrebbero fornire una spiegazione alle anomalie della ripolarizzazione dinamiche riscontrate in atleti con cuore strutturalmente normale. Si tratta di condizioni non comuni e ancora poco

approfondite in letteratura, motivo per cui la questione circa il loro significato clinico è tutt'ora aperta. Infatti, sebbene si presentino con maggiore frequenza nei soggetti affetti da HCM, sembra che, in soggetti sportivi altrimenti sani, possano rappresentare un fenotipo distinto e benigno (123).

Secondo le linee guida italiane per la concessione dell'idoneità agonistica, se le varianti anatomiche dei PM rappresentano le uniche anomalie rinvenibili in un atleta, non costituiscono un criterio sufficiente per giustificare la squalifica sportiva.

### ***Prognosi e gestione degli atleti con alterazioni della ripolarizzazione e cuore apparentemente sano***

Ci si è chiesto come debbano essere gestiti gli atleti che presentano anomalie della ripolarizzazione non spiegate da un substrato patologico sottostante. Lo studio di Pelliccia et al. (2008) costituisce un prezioso contributo a questo dibattito. Partendo da una popolazione di oltre 12.000 atleti, sono stati selezionati 81 soggetti che presentavano anomalie della ripolarizzazione e cuore apparentemente sano e sono stati sottoposti ad un follow-up di  $9\pm 7$  anni: 5 di questi (6%) hanno ricevuto diagnosi di cardiomiopatia, di cui 2 dopo eventi avversi cardiaci maggiori (una MCI dovuta ad ARVC e un arresto cardiaco abortito dovuto ad HCM). In questi casi, quindi, le alterazioni della ripolarizzazione costituivano il segno iniziale di patologie genetiche che sono comparse fenotipicamente anni dopo.

Ciò implica che, per quanto gli eventi avversi siano rari, atleti con queste caratteristiche elettrocardiografiche dovrebbero essere quantomeno sorvegliati (99).

## **2 SCOPO DELLO STUDIO**

Il presente studio si propone di valutare se le anomalie elettrocardiografiche dinamiche della ripolarizzazione, in particolare il sottoslivellamento del tratto ST e/o l'inversione dell'onda T, riportate alla prova da sforzo da giovani atleti sani con CMR e TC coronarica negative, mostrino un'associazione con determinati parametri demografico-antropometrici e/o con un substrato morfologico comune alla CMR.



## 3 MATERIALI E METODI

### 3.1 Disegno dello studio e selezione della popolazione

Lo studio che abbiamo condotto è osservazionale analitico di tipo caso-controllo e retrospettivo.

I casi e i controlli sono stati reclutati a partire da un database di 382 atleti visitati per qualsiasi motivo presso l'ambulatorio di Cardiologia dello Sport dell'Azienda Ospedaliera di Padova da gennaio 2019 a dicembre 2023.

Per l'arruolamento dei pazienti nei due gruppi, sono stati applicati specifici criteri di inclusione e di esclusione, di seguito esposti.

#### *Selezione dei casi*

Criteri di inclusione:

- atleti riferiti all'ambulatorio di Cardiologia dello Sport per qualsiasi motivo;
- ECG basale normale;
- ECG da sforzo riportante alterazioni dinamiche della ripolarizzazione, più nello specifico sottoslivellamento del tratto ST e/o inversione dell'onda T, soprattutto dopo cambiamenti posizionali, iperventilazione, aumento della frequenza cardiaca;
- sottoposti a CMR e TC coronarica per approfondimenti, risultate entrambe negative.

Criteri di esclusione:

- diagnosi pregressa di cardiopatia strutturale;
- anomalie della ripolarizzazione già presenti all'ECG basale;
- reperti patologici alla CMR (e.g. stria di LGE, ispessimento patologico delle pareti cardiache) e/o alla TC coronarica (e.g. evidenza di aterosclerosi coronarica).

In sostanza, i soggetti del gruppo dei casi erano atleti apparentemente sani, i quali però avevano riportato all'ECG da sforzo alterazioni dinamiche della ripolarizzazione rimaste inspiegate anche dopo l'esecuzione della CMR e della TC coronarica.

### ***Selezione dei controlli***

Criteri di inclusione:

- atleti riferiti all'ambulatorio di Cardiologia dello Sport per qualsiasi causa;
- ECG basale normale;
- ECG da sforzo normale;
- sottoposti per approfondimenti a CMR, risultata normale.

Criteri di esclusione:

- diagnosi pregressa di cardiopatia strutturale;
- anomalie della ripolarizzazione all'ECG basale e/o all'ECG da sforzo;
- reperti patologici alla CMR.

Il gruppo dei controlli comprendeva quindi atleti sani, presentatisi in genere per sintomi cardiologici o anomalie all'ECG basale e in cui era stata esclusa una cardiopatia sottostante sulla base del test ergometrico e della CMR. Di conseguenza, non si era resa necessaria l'esecuzione della TC coronarica.

## **3.2 Esami svolti**

### ***Anamnesi***

Per ogni paziente sono state indagate:

- l'anamnesi familiare: casi familiari di MCI, cardiomiopatie, canalopatie, sindrome di Marfan, aritmie gravi, cardiopatia ischemica;

- l'anamnesi fisiologica: dieta, digestione e alvo, ritmo sonno-veglia, consumo di caffeina e bevande energetiche, fumo, alcol, allergie;
- l'anamnesi lavorativa;
- l'anamnesi sportiva: tipologia di sport praticato e carico di allenamento, sport praticati in passato;
- l'anamnesi patologica remota: precedenti anamnestici extra-cardiologici o sintomi cardiologici (dolore toracico, dispnea, intolleranza allo sforzo, vertigini, sincope o lipotimia, palpitazioni o percezione di battito irregolare), storia di ipertensione o ipercolesterolemia, recenti infezioni virali (soprattutto mononucleosi e miocardite), anomalie riscontrate negli esami cardiologici svolti in precedenza;
- l'anamnesi patologica prossima: i motivi della visita erano generalmente la presenza di sintomi cardiologici o la rilevazione di anomalie elettrocardiografiche in esami svolti precedentemente;
- l'anamnesi farmacologica.

### *Esame obiettivo*

Per ogni paziente si sono effettuati:

- la misurazione dei parametri antropometrici: altezza, peso;
- la misurazione della pressione arteriosa;
- l'esame obiettivo cardiologico, con particolare riguardo all'auscultazione cardiaca.

### *ECG basale*

L'ECG basale a 12 derivazioni è stato registrato a riposo, durante respirazione tranquilla e in posizione supina.

### ***ECG da sforzo***

L'ECG da sforzo a 12 derivazioni è stato registrato durante la prova da sforzo su cicloergometro. Prima che il paziente iniziasse a pedalare, si sono eseguiti due tracciati: uno in semplice ortostatismo e uno dopo la prova di iperventilazione. In seguito, è stata condotta la prova da sforzo, interrompendola all'esaurimento. Durante il test e per alcuni minuti di recupero, si sono monitorati continuamente la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, il tracciato elettrocardiografico e l'eventuale sintomatologia.

Per la refertazione dei tracciati sia dell'ECG basale che dell'ECG da sforzo, si sono considerati il sottoslivellamento del segmento ST e l'inversione dell'onda T come da rispettive definizioni. Quindi, l'ST è stato valutato come sottoslivellato quando deviato verso il basso rispetto alla linea isoelettrica di almeno 1 mm, in due o più derivazioni contigue. Per la valutazione del livello del segmento ST si è considerato il punto situato 60-80 ms dopo il punto J e lo si è confrontato con il segmento PR. L'onda T è stata definita invertita quando profonda almeno 1 mm, in due o più derivazioni contigue, escluse aVR, DIII e V1.

### ***Risonanza magnetica cardiaca***

La CMR ha previsto l'acquisizione di sequenze in asse corto e in asse lungo. Le immagini sono state poi ottenute anche dopo l'infusione di mezzo di contrasto a base di gadolinio.

Per ciascun soggetto in studio, sono stati presi in esame i seguenti parametri morfologico-strutturali: volume ventricolare sinistro in fase telediastolica (EDV) e telesistolica (ESV), massa miocardica in fase telediastolica (LWM), frazione di eiezione del ventricolo sinistro (EF).

Inoltre, si sono valutati i muscoli papillari, al fine di ricavarne la massa e la sede d'impianto. L'impianto è stato classificato in "basale" quando in prossimità dell'anello valvolare mitralico, "medio" quando a metà del ventricolo sinistro, "apicale" quando in corrispondenza dell'apice ventricolare.

### *TC coronarica*

La TC coronarica è stata eseguita solo nel gruppo dei casi per escludere che le alterazioni dinamiche della ripolarizzazione all'ECG da sforzo fossero ascrivibili a causa ischemica.

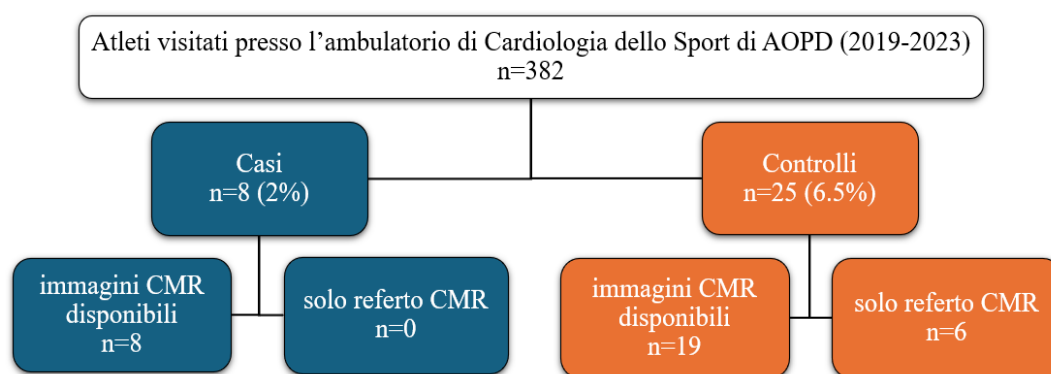
### **3.3 Analisi statistica**

In questo studio sono stati raccolti dati per due gruppi indipendenti ma con numerosità campionaria inferiore a 30, pertanto non è stato possibile supporre una distribuzione normale per le variabili prese in esame. Per questa ragione, i risultati sono esposti come mediana dei dati e il confronto delle variabili è stato eseguito mediante test non parametrici. Il confronto delle variabili quantitative continue è stato realizzato mediante il test di Wilcoxon della somma dei ranghi (Mann-Whitney). Per eseguire il confronto delle variabili categoriali è stato utilizzato il test Chi-quadrato. Un valore p a due code inferiore a 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

## 4 RISULTATI

A partire dai 382 pazienti presenti nel database iniziale, servendoci dei rispettivi criteri di inclusione e di esclusione, abbiamo selezionato 8 casi (2%) e 25 controlli (6.5%).

Per tutti i pazienti appartenenti al gruppo dei casi abbiamo potuto visionare direttamente le scansioni di CMR. Al contrario, nel caso dei controlli, per 19 di questi erano fruibili le immagini di CMR, mentre per i 6 restanti, avendo a disposizione il solo referto dell'esame, non è stato possibile effettuare le misurazioni inerenti ai muscoli papillari (figura 15). Questa limitazione deriva dalla natura retrospettiva dello studio.



**Figura 15.** *Diagramma di flusso che mostra il numero di casi e di controlli selezionati, ulteriormente suddivisi sulla base della disponibilità delle immagini di CMR.*

Nel gruppo dei casi, i pazienti erano stati sottoposti alla prova da sforzo per le seguenti ragioni: precedente riscontro di onde T invertite/alterazioni dinamiche della ripolarizzazione (4), PVB (1), anomalie ECG non meglio specificate (1), dubbio LGE alla CMR (1), dubbio dilatazione biventricolare alla CMR (1). I motivi della visita nel gruppo dei controlli, invece, comprendevano: PVB (12), aritmie non meglio specificate (7), sincopi recidivanti (3), tachicardia ventricolare non sostenuta (2), pregresse alterazioni della ripolarizzazione, poi normalizzate, in contesto di malattia infiammatoria delle alte vie respiratorie con troponina

negativa e senza segni di miopericardite all'ecocardiografia e alla CMR (1).

Si tenga presente che i criteri di inclusione e di esclusione sono stati rigorosamente rispettati, in quanto, al momento della visita per l'esecuzione della prova da sforzo, per ciascun paziente era stato ripetuto l'ECG basale, il quale era risultato normale; analogamente, erano state controllate le CMR dubbie e non si erano evidenziati reperti anomali.

#### **4.1 Caratteristiche demografiche e antropometriche**

Il gruppo dei casi contava 3 donne e 5 uomini, il gruppo dei controlli 6 donne e 19 uomini.

Per quanto riguarda l'età, abbiamo scelto di considerare gli anni al momento dell'esecuzione della CMR. In entrambe le coorti in studio gli atleti sono risultati giovani-adulti, con un'età mediana di 14 anni per i casi e 31.5 anni per i controlli ( $p=0.216$ ).

In merito alla familiarità, tutti i casi avevano anamnesi familiare negativa per cardiomiopatie, cardiopatia ischemica precoce o morte improvvisa. Fra i controlli, 2 pazienti riportavano rispettivamente un nonno e una nonna morti improvvisamente in età adulta.

Nel gruppo dei casi 6 atleti praticavano sport misti, 1 sport di resistenza e 1 sport di potenza; fra i controlli 15 erano impegnati in sport misti e 10 in sport di resistenza.

Il peso mediano dei casi è risultato 68.5 kg a fronte di un'altezza mediana di 170 cm; nel gruppo dei controlli i medesimi parametri valevano 77 kg e 177 cm, con un p-value di 0.190 per il peso e di 0.067 per l'altezza.

Sulla base del peso e dell'altezza, abbiamo poi calcolato la superficie corporea (BSA) per indicizzare in seguito alcuni parametri valutati alla CMR. Il valore mediano ottenuto era 1.76 mq per i casi, 1.98 mq per i controlli ( $p=0.067$ ).

Segue una tabella riassuntiva (tabella I) delle caratteristiche demografiche e antropometriche viste finora. Come si evince dai valori p a due code, le differenze di questi parametri tra i casi e i controlli non hanno raggiunto la significatività

statistica, a dimostrare che essi erano ininfluenti nella determinazione delle anomalie della ripolarizzazione.

	Casi	Controlli	p-value
<b>Sesso maschile (%)</b>	62.5 (5)	76 (19)	-
<b>Età (anni)</b>	14 (12-63)	31.5 (12-57)	0.216
<b>Sport</b>			
<b>di resistenza (%)</b>	12.5 (1)	40 (10)	-
<b>di potenza (%)</b>	12.5 (1)	0	-
<b>misto (%)</b>	75 (6)	60 (15)	-
<b>Peso (kg)</b>	68.5 (51-100)	77 (52-125)	0.190
<b>Altezza (cm)</b>	170 (164-182)	177 (160-197)	0.067
<b>BSA (mq)</b>	1.76 (1.33-2.21)	1.98 (1.53-2.5)	0.067

**Tabella I.** Riassunto delle caratteristiche demografiche e antropometriche dei due gruppi in studio. Per esprimere i dati delle variabili qualitative si sono utilizzate la frequenza relativa percentuale e, fra parentesi, la frequenza assoluta; per le variabili quantitative si trovano indicate la mediana e, fra parentesi, i valori estremi.



## 4.2 Caratteristiche valutate alla CMR

### 4.2.1 Caratteristiche morfologiche e funzionali del ventricolo sinistro

Il confronto delle caratteristiche morfologiche e funzionali del ventricolo sinistro valutate alla CMR fra i casi e i controlli è riassunto nella tabella II.

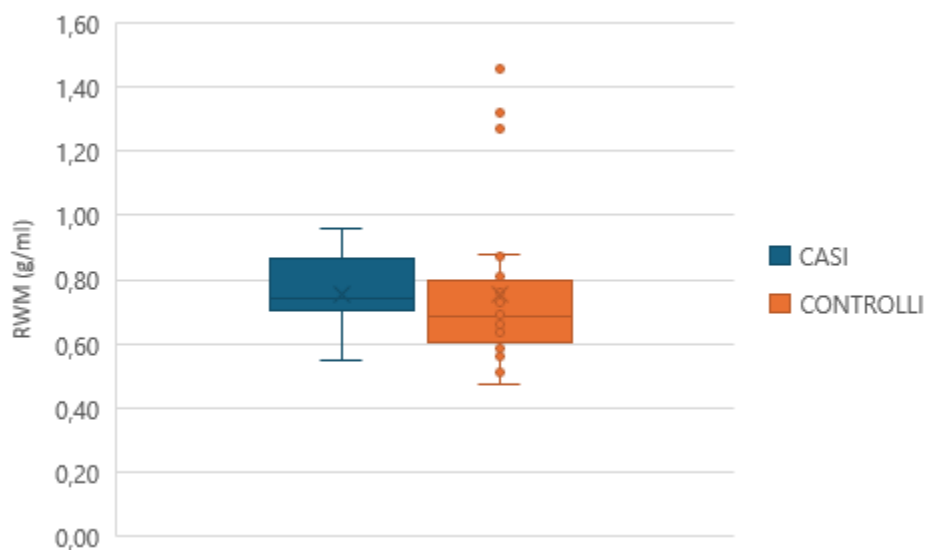
Anzitutto abbiamo misurato i volumi telediastolico (EDV) e telesistolico (ESV) del ventricolo sinistro, indicizzandoli poi per il BSA. L'EDVi aveva un valore mediano di 89.0 ml/mq per i casi e di 84.0 ml/mq per i controlli ( $p=0.310$ ). La mediana dell'ESVi è risultata 36.3 ml/mq per i casi, 33.0 ml/mq per i controlli ( $p=0.508$ ).

La massa del miocardio ventricolare sinistro (LVM) è stata determinata in telediastole e indicizzata per BSA. La mediana ammontava a 69.2 g per i casi e a 59.0 g per i controlli ( $p=0.480$ ).

A questo punto, rapportando la massa miocardica indicizzata e il volume telediastolico indicizzato, abbiamo ottenuto la massa miocardica relativa (RWM):

$$RWM = \frac{LVMi}{EDVi}$$

Trattasi di un parametro indicativo della geometria ventricolare, il quale verrà approfondito in fase di discussione. Il calcolo di RWM ha restituito un valore mediano di 0.74 g/ml nei casi e di 0.69 g/ml nei controlli ( $p=0.237$ ) (figura 16).



**Figura 16.** Box plot che illustra la distribuzione dei valori di massa miocardica relativa (RWM) nei due gruppi in studio.

Come indice di funzionalità cardiaca, abbiamo valutato la frazione di eiezione ventricolare sinistra (EF), la quale si è dimostrata in range di normalità per tutti i pazienti reclutati nello studio, con una mediana di 59.0% nei casi e 60.0% nei controlli (p=0.885).

Dunque, dal confronto tra i casi e i controlli per le caratteristiche di imaging del ventricolo sinistro, né le variabili morfologiche né quella funzionale presentavano differenze statisticamente significative.

	Casi	Controlli	p-value
<b>EDVi (ml/mq)</b>	89 (71.3-119)	84 (69-117)	0.310
<b>ESVi (ml/mq)</b>	36.3 (22-47)	33 (20-51)	0.508
<b>LVMi (g)</b>	69.2 (52-84)	59 (41-100)	0.480
<b>RWM (g/ml)</b>	0.74	0.69	0.237

	(0.55-0.96)	(0.48-1.46)	
<b>EF (%)</b>	59 (54-76)	60 (53-75)	0.885

**Tabella II.** *Riassunto delle caratteristiche morfologiche e funzionali del ventricolo sinistro nei due gruppi in studio. I dati sono espressi con la mediana e con i valori estremi riportati tra parentesi.*

#### 4.2.2 Caratteristiche morfologiche dei muscoli papillari

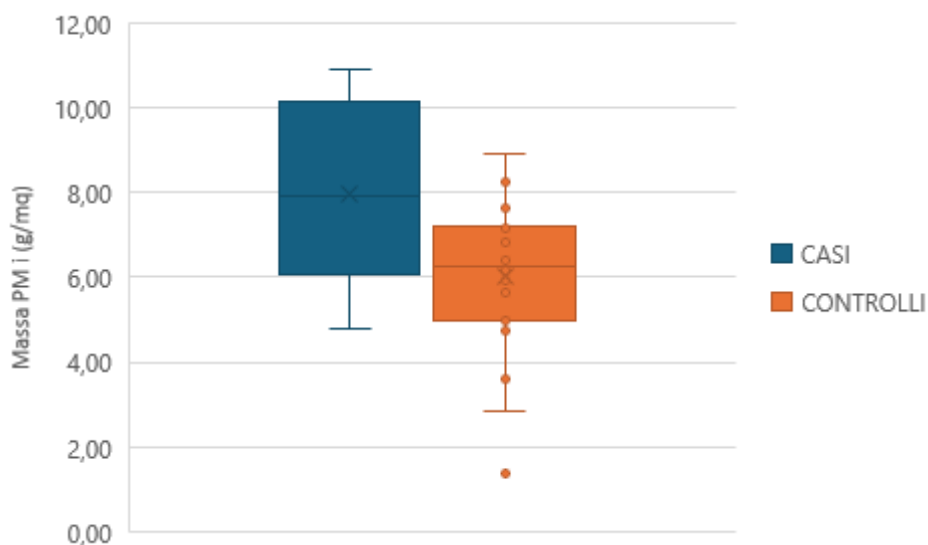
Le caratteristiche dei PM valutate alla CMR sono riassunte nella tabella III.

I PM sono stati studiati secondo tre parametri quantitativi ed un parametro qualitativo. Per quanto concerne i primi, abbiamo inizialmente valutato la massa dei PM, per poi indicizzarla per il BSA. In seguito, al fine di minimizzare l'effetto fuorviante dato dall'ipertrofia fisiologica del cuore d'atleta, abbiamo rapportato la massa indicizzata dei PM per la massa miocardica indicizzata, ottenendo il papillary myocardial mass ratio come segue:

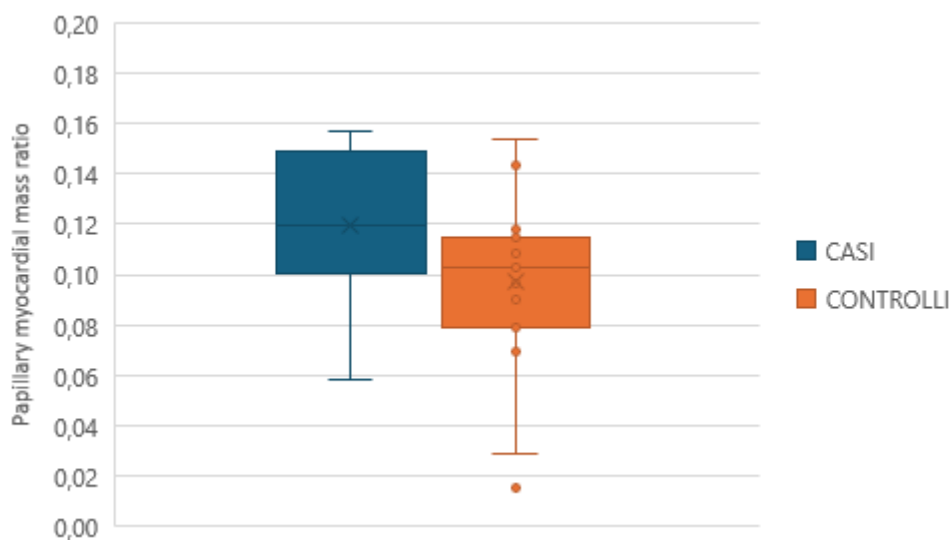
$$\text{Papillary myocardial mass ratio} = \frac{\text{massa PM } i}{LVMi}$$

I valori mediani di massa dei PM sono risultati 14.9 g per i casi e 13.5 g per i controlli (p=0.449), una volta indicizzati per il BSA 7.9 g/mq per i casi e 6.2 g/mq per i controlli (p=0.036), e infine rapportati alla LVMi 0.12 per i casi e 0.10 per i controlli (p=0.036) (figure 17-18).

Quindi, i casi avevano una massa dei PM significativamente maggiore rispetto ai controlli, sia se considerata in assoluto (massa indicizzata dei PM), sia se normalizzata per la massa ventricolare (papillary myocardial mass ratio).



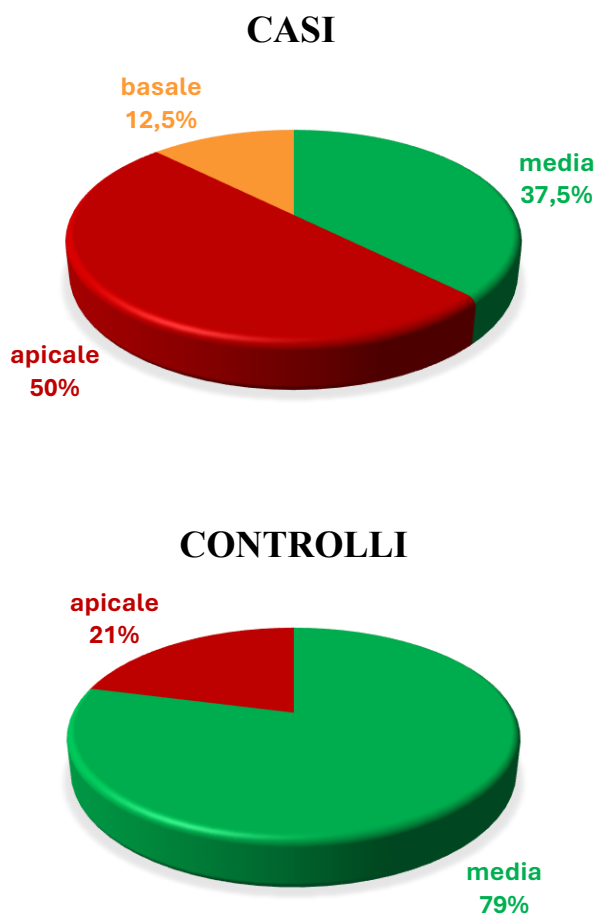
**Figura 17.** Box plot che mostra la distribuzione dei valori di massa dei PM indicizzata nei due gruppi in studio.



**Figura 18.** Box plot che rappresenta la distribuzione dei valori di papillary myocardial mass ratio nei due gruppi in studio.

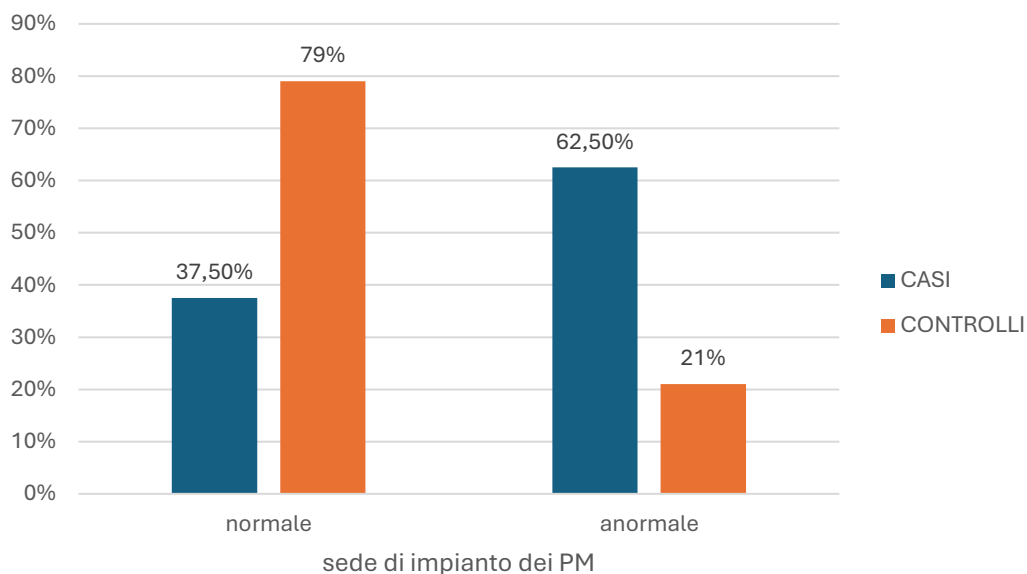
La variabile qualitativa oggetto di studio è la sede di impianto dei PM, la quale è stata classificata in basale, media e apicale. Nel gruppo dei casi, 4 pazienti (50%) mostravano un attacco apicale dei PM, 1 (12,5%) basale, 3 (37,5%) media. Nella coorte dei controlli, invece, i PM presentavano una collocazione media in 15

soggetti (79%) e apicale in 4 (21%), mentre nessuno coinvolgeva la porzione submitralica (figura 19).



**Figura 19.** Grafici che illustrano la frequenza relativa percentuale delle tre sedi di impianto (basale, media, apicale) dei PM nei casi e nei controlli.

Poiché la sede fisiologica di impianto dei PM è situata a metà del ventricolo sinistro, ai fini dello studio, abbiamo considerato come normale l'attacco medio e come anormali quello basale e quello apicale. Così facendo, l'impianto risultava anormale nel 62.5% dei casi e nel 21% dei controlli, con un p-value di 0.037, ossia statisticamente rilevante (figura 20).



**Figura 20.** Grafico che evidenzia la diversa distribuzione nei casi e nei controlli delle sedi di impianto dei PM normale e anormale.

	Casi	Controlli	p-value
<b>Massa PM (g)</b>	14.9 (7-19.6)	13.5 (5.5-25)	0.449
<b>Massa PM i (g/mq)</b>	7.9 (4.8-10.9)	6.2 (1.4-8.9)	0.036
<b>Papillary-myocardial-mass-ratio</b>	0.12 (0.06-0.16)	0.10 (0.02-0.15)	0.036
<b>Impianto anormale PM (%)</b>	62.5 (5)	21 (4)	0.037

**Tabella III.** Riassunto delle caratteristiche dei muscoli papillari nei due gruppi in studio. Per le variabili quantitative si sono riportati la mediana e, fra parentesi, i valori estremi. Per l'unica variabile qualitativa si sono indicate la frequenza relativa percentuale e, fra parentesi, la frequenza assoluta.

## 5 DISCUSSIONE

Le anomalie del tratto ST e dell'onda T sono altamente sospette di cardiopatia, in primis di coronaropatia e di cardiomiopatia. Pertanto, se un paziente presenta tali reperti all'ECG basale o da sforzo, l'approfondimento è mandatorio e viene effettuato generalmente con l'ecocardiografia, la CMR e la TC coronarica.

Nonostante ciò, in letteratura sono testimoniati casi di alterazione della ripolarizzazione in pazienti altrimenti sani, ossia asintomatici e con esami di imaging negativi. Si stima che questa condizione interessi fino al 2-4% degli atleti giovani-adulti (18-35 anni) (99).

Nel tentativo di fornirvi una spiegazione, gli studi che hanno preso in considerazione pazienti con onde T negative fisse all'ECG basale rimaste inspiegate, hanno documentato una correlazione con modelli anormali dei muscoli papillari, in termini di ipertrofia o impianto apicale degli stessi. Qualora, invece, le anomalie della ripolarizzazione si presentino transitoriamente durante sforzo o in condizioni di ortostatismo, iperventilazione, aumento della frequenza cardiaca, i dati finora presenti ne suggeriscono l'associazione con la variazione del tono neuroautonomico.

Nel nostro lavoro, abbiamo analizzato atleti giovani (età mediana di 14 anni) con sottoslivellamento del tratto ST e/o inversione dell'onda T dinamici e reversibili all'ECG da sforzo, ma senza alcuna evidenza di cardiopatia alla valutazione clinica, alla CMR e alla TC coronarica. Abbiamo quindi condotto uno studio di correlazione ECG da sforzo-CMR.

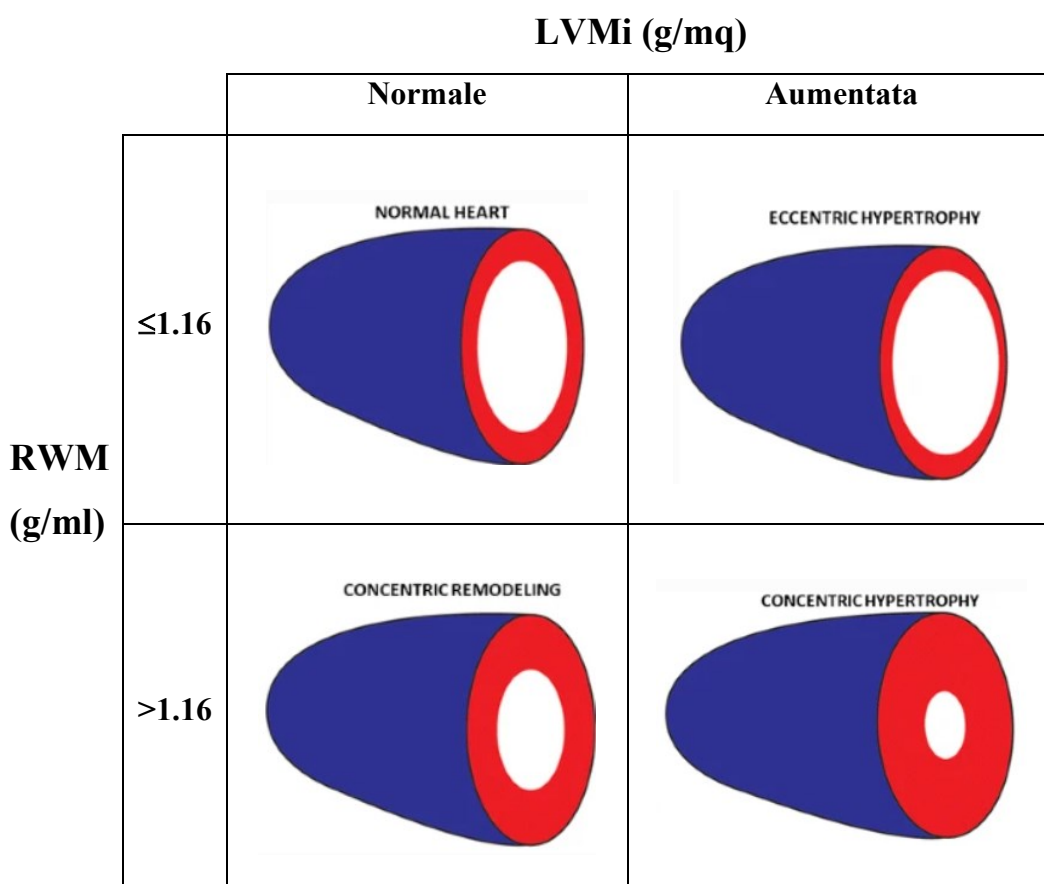
### **5.1 Caratteristiche associate alle anomalie dinamiche della ripolarizzazione**

Come intuibile, l'età, il peso, l'altezza e il BSA non hanno mostrato alcuna correlazione con le anomalie della ripolarizzazione.

La significatività statistica non è stata raggiunta nemmeno dai parametri morfologici e funzionali del ventricolo sinistro valutati alla CMR (EDVi, ESVi,

LVMi, RWM, EF), ad indicare che la morfologia ventricolare non risulta determinante nel produrre un'alterata ripolarizzazione. Questi risultati sono in accordo con il lavoro di Lazzari et al. (2021) su atleti con TWI laterali inspiegate all'ECG basale (123).

La variabile RWM merita delle considerazioni aggiuntive. Come accennato in precedenza, essa è il rapporto tra la massa e il volume del ventricolo sinistro, e restituisce un indice rappresentativo della geometria ventricolare. Mediante una valutazione combinata di RWM e LVMi è possibile distinguere una struttura cardiaca normale da un rimodellamento e da un'ipertrofia (figura 21).

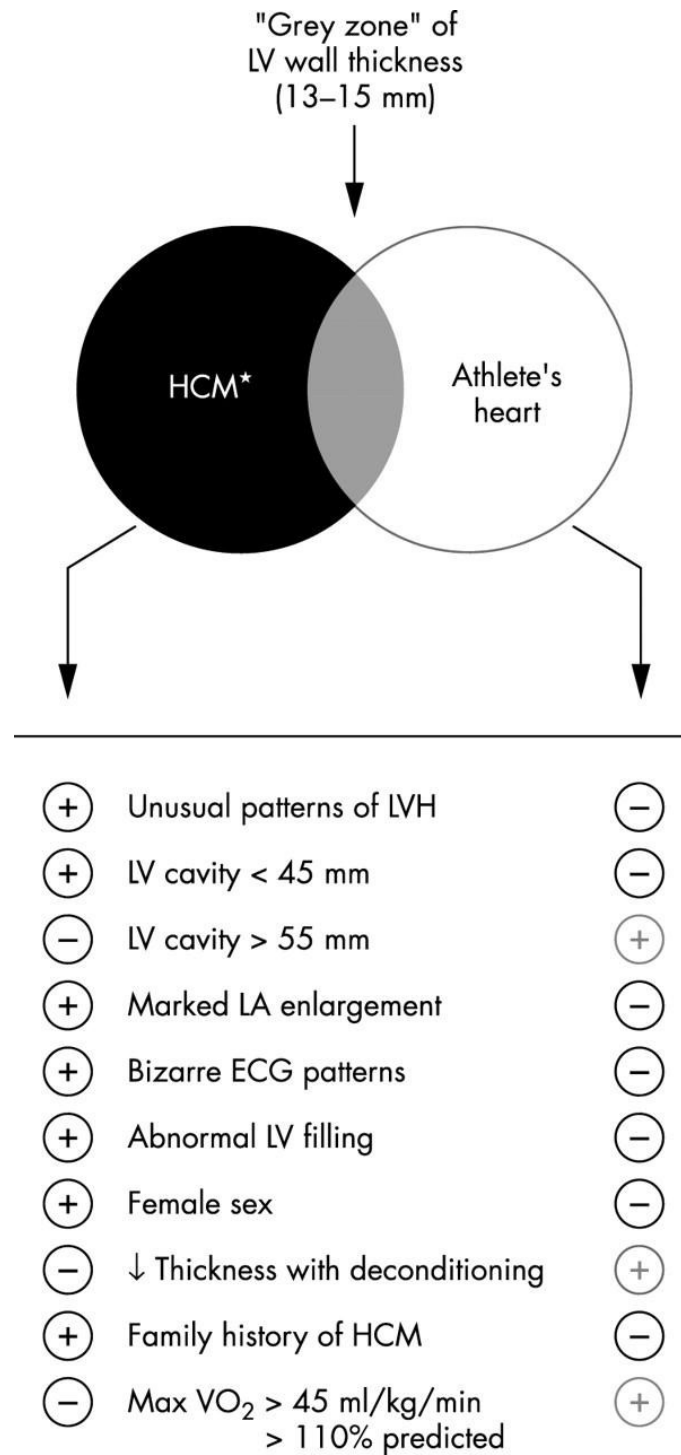


**Figura 21.** Riassunto delle variazioni della massa ventricolare sinistra (LVMi) e della massa miocardica relativa (RWM) in diverse geometrie cardiache (normale, con rimodellamento, con ipertrofia eccentrica e con ipertrofia concentrica). La figura è stata elaborata usufruendo delle immagini da Insights Imaging. 2017;8(2):279-293.



Mentre nel rimodellamento il cuore conserva un valore di LVMI pressoché pari al normale, nell'ipertrofia aumenta per crescita dimensionale dei cardiomiociti. A fronte di un aumento di LVMI, l'ipertrofia può essere suddivisa in concentrica ed eccentrica sulla base di RWM: nell'ipertrofia concentrica il volume ventricolare è normale o di poco aumentato, pertanto RWM è aumentato ( $>1.16$  g/ml); al contrario, nell'ipertrofia eccentrica, condizione tipica del cuore d'atleta, il marcato incremento volumetrico del ventricolo fa sì che RWM sia normale o subnormale ( $\leq 1.16$  g/ml) (129).

Tutti gli atleti del nostro studio avevano valori di RWM  $\leq 1.16$  g/ml, ad eccezione di 3 soggetti, appartenenti al gruppo dei controlli, con valori di poco superiori. La differenza di RWM fra i casi e i controlli non è risultata statisticamente significativa. Quanto detto ci consente di fare due osservazioni. Innanzitutto, conferma che la geometria ventricolare è ininfluenza ai fini della determinazione delle anomalie della ripolarizzazione. In aggiunta, fornisce l'ennesima dimostrazione che l'esercizio fisico impatta sulla geometria cardiaca generalmente in senso ipertrofico eccentrico. I tre controlli con RWM  $>1.16$  g/ml trovano spiegazione nel fatto che, se è vero che il condizionamento atletico comporta più spesso un'ipertrofia eccentrica dovuta al sovraccarico di volume, in sport più prettamente di forza, in cui il sovraccarico pressorio è preponderante, l'ipertrofia può assumere carattere misto o concentrico. In quest'ultimo caso, il quadro è facilmente distinguibile dall'HCM mediante l'anamnesi, le caratteristiche ECG, e l'imaging. All'ecocardiogramma e alla CMR, infatti, l'ipertrofia fisiologica dell'atleta sarà contraddistinta da un'ipertrofia simmetrica con rapporto setto/parete normale, da un aumento del volume ventricolare con RWM prossimo al normale, da una funzione sistolica normale e una funzione diastolica normale o aumentata, da assenza di LGE (129). Per completezza, in figura 22 si riporta l'algoritmo elaborato da Maron (2005) per differenziare l'HCM dal cuore d'atleta in casi estremi con spessore borderline della parete ventricolare sinistra (13-15 mm) (130).



**Figura 22.** *Algoritmo utilizzato per differenziare l'HCM dall'ipertrofia fisiologica dell'atleta con valori borderline di spessore parietale sinistro. Da Heart. 2005;91(11):1380-1382.*

Focalizzandoci poi sui muscoli papillari e sulle loro caratteristiche valutate alla CMR, il nostro studio dimostra un'associazione statisticamente significativa tra le

alterazioni dinamiche della ripolarizzazione e due varianti isolate dei PM: l'inserzione anormale (apicale o basale) ( $p=0.037$ ) e l'ipertrofia isolata ( $p=0.036$  sia per la massa dei PM indicizzata, sia per il papillary myocardial mass ratio). Non stupisce che, anche normalizzando la massa dei PM per la massa ventricolare, la significatività sia mantenuta, in quanto le due variabili sono strettamente correlate.

La relazione tra la ripolarizzazione e l'anatomia dei PM era già stata indagata da altri lavori, ma si erano sempre considerate le anomalie fisse della ripolarizzazione all'ECG a riposo, peraltro in pazienti appartenenti alla popolazione generale, non per forza alla sottopopolazione degli atleti (122,126,128,131). Ad ogni modo, si tratta di case-report di pochi pazienti e non sono mai stati condotti studi sistematici in merito. L'unica ricerca comprendente un numero più consistente di pazienti, per di più sportivi, è quello già citato di De Lazzari et al. (2021), in cui si è dimostrata un'associazione consistente tra le TWI laterali all'ECG basale e l'ipertrofia o lo spostamento apicale dei PM (123). La nostra ricerca conferma ed estende tali conclusioni alle alterazioni della ripolarizzazione dinamiche osservate in giovani atleti durante sforzo.

I risultati appena esposti sono compatibili con il fatto che i PM costituiscono a pieno titolo parte del miocardio ventricolare, quindi le loro miocellule sono caratterizzate da un ciclo di depolarizzazione-ripolarizzazione e dall'accoppiamento eccitazione-contrazione. La funzione dei PM, infatti, è quella di contrarsi in sistole, in modo da consentire l'avvicinamento dei lembi mitralici e la conseguente chiusura ermetica della valvola (121).

A comprova dell'attività elettrica del miocardio muscolare papillare, si pensa che l'onda U sia espressione della sua ripolarizzazione ritardata rispetto al restante miocardio ventricolare. Alcuni studi inoltre hanno constatato che variazioni anatomiche fisiologiche o patologiche dei PM comportano alterazioni elettrocardiografiche, principalmente a carico del QRS e del segmento T-U (132,133).

Non è quindi inverosimile che le varianti dei PM indagate nel nostro studio si siano dimostrate in grado di influenzare la ripolarizzazione e di produrne le anomalie riscontrate nei pazienti del gruppo dei casi.

## 5.2 Significato clinico delle varianti isolate dei muscoli papillari

A questo punto, è logico chiedersi quale sia la valenza clinica di tali modelli morfologici anormali dei PM. Il dibattito in merito è tutt'ora aperto.

Per quanto concerne l'ispessimento dei PM, è noto che questo può conseguire ad un processo ipertrofico, tipico ad esempio dell'HCM o della cardiopatia ipertensiva, o a patologie infiltrative come la sarcoidosi, l'emocromatosi, l'amiloidosi, la malattia di Fabry. Nei casi del nostro studio, l'anamnesi personale e familiare erano negative per tali patologie e anche l'imaging non era specifico. Inoltre, nell'ipertensione e nell'HCM l'ingrossamento dei PM è accompagnato da un'ipertrofia concentrica proporzionale del ventricolo sinistro, caratteristica che non abbiamo riscontrato in nessuno dei nostri casi (121).

Ciò nonostante, è bene fare un inciso riguardo l'HCM. Trattasi di una cardiomiopatia genotipicamente e fenotipicamente molto eterogenea. Il fenotipo caratteristico prevede un'ipertrofia asimmetrica del ventricolo sinistro con interessamento preferenziale del setto, ma non è da escludere il coinvolgimento del ventricolo destro, della parete laterale o dell'apice. All'interno dello spettro fenotipico dell'HCM, si inserisce anche una quota non trascurabile di pazienti che si presentano con ipertrofia solitaria dei PM e risparmio del restante miocardio ventricolare. Inoltre, esistono rari casi di soggetti morti improvvisamente che, dopo il riscontro autoptico, sono stati diagnosticati con HCM nonostante l'assenza di ipertrofia. Poiché il protocollo autoptico non prevedeva lo studio dei PM, non è possibile fare alcuna deduzione sulla loro morfologia (134).

Riguardo all'impianto apicale dei PM, vi è evidenza che abbia un'incidenza maggiore in soggetti con HCM rispetto ai controlli sani (questa osservazione è estendibile anche ad altre anomalie morfologiche dei PM, tra cui i PM sovranumerari, i PM bifidi e i PM fibrotici). Per di più, quando rinvenuto nel contesto dell'HCM, lo spostamento apicale dei PM spesso comporta un quadro ostruttivo più grave, in quanto il lembo mitralico connesso al papillare dislocato può essere allentato e quindi compiere il cosiddetto "movimento sistolico anteriore (SAM)" che ostruisce il tratto d'efflusso sinistro.

Alla luce di quanto detto finora, poiché i PM costituiscono parte integrante del processo cardiomiopatico dell'HCM, alcuni ricercatori propendono per

classificare le varianti isolate dei PM come uno stadio precoce o un sottotipo atipico di HCM (135–137).

D'altro canto, però, bisogna osservare che, nei lavori presenti in letteratura, i pazienti che presentavano questi fenotipi inconsueti di HCM con PM anomali avevano altri elementi di sospetto, quali la familiarità, la sintomatologia e alterazioni elettrocardiografiche suggestive. Kobashi et al. (1998) hanno analizzato 29 pazienti con ipertrofia solitaria dei PM: di questi, 10 avevano storia familiare di HCM e quasi tutti mostravano anomalie ECG caratteristiche (alti voltaggi del QRS, onde Q patologiche, TWI) (124).

Inoltre, per quanto riguarda l'impianto apicale dei PM, se presente in pazienti diagnosticati con HCM, non è mai un riscontro isolato, bensì rientra in un quadro clinico-morfologico specifico della suddetta cardiomiopatia (121). Se invece viene rinvenuto in un paziente sano, trattandosi di un reperto isolato o tutt'al più associato ad ipertrofia apico-laterale (non apico-settale come sarebbe tipico nell'HCM), si tende a considerarlo una variante anatomica priva di significato clinico.

Alcuni studi invitano poi a porre attenzione al fatto che lo spostamento apicale e/o l'ipertrofia dei PM possono mimare l'HCM apicale (ApHCM), un sottotipo di HCM più frequente negli asiatici. I PM morfologicamente alterati, infatti, oltre a generare TWI e aumenti del voltaggio del QRS come nell'ApHCM, spesso producono un imaging sovrapponibile. Pertanto, in soggetti asintomatici altrimenti sani, le varianti dei PM devono entrare in diagnosi differenziale con l'HCM (in particolare con la sua variante apicale) anche perché, viste le diverse implicazioni terapeutiche e prognostiche, risulta essenziale distinguere le due condizioni (138–140).

Si è pronunciato a favore della benignità delle anomalie isolate dei PM anche il sopraccitato studio di De Lazzari et al. (2021) che, dopo un follow-up medio di  $3.6 \pm 1.2$  anni, non ha registrato esiti in nessun paziente. Nel medesimo studio, per alcuni pazienti con ipertrofia dei PM, si è associato al follow-up un programma di detraining e si è visto che questo comportava la riduzione del papillary myocardial mass ratio e, parallelamente, la normalizzazione della ripolarizzazione all'ECG (123). Pertanto, verosimilmente, l'ipertrofia isolata dei PM potrebbe essere

conseguente al rimodellamento cardiaco fisiologico dovuto all'allenamento fisico sostenuto.

In questa direzione si esprimono altresì le linee guida italiane per la concessione dell'idoneità agonistica: se le varianti anatomiche dei PM costituiscono la sola irregolarità dimostrabile nell'atleta, non ne motivano la squalifica sportiva.

Per concludere, nel nostro studio il riscontro delle anomalie morfologiche dei PM era limitato a giovani atleti sani, privi di sintomatologia, familiarità e altre caratteristiche di imaging indicative di HCM. Pertanto, sebbene in mancanza di un follow-up a lungo termine o di un test genetico o ancora dell'istologia non sia possibile esprimersi con certezza riguardo il loro significato clinico-prognostico, negli atleti esse sembrano essere delle varianti anatomiche non patologiche e distinte dall'HCM.

Per completezza, si segnala lo studio di Sheikh et al. (2018), che ha preso in considerazione pazienti con TWI per valutare la performance diagnostica dei test genetici: nonostante l'impiego di un pannello genetico completo, la resa è risultata pari al 10%, metà rispetto a quella derivante da una valutazione clinica attenta. Considerando i costi e l'ingente quota di falsi negativi, tali analisi non dovrebbero essere effettuate di routine in pazienti asintomatici e privi di familiarità (141). Pertanto, vista l'inapplicabilità nei pazienti del nostro studio della genetica e della biopsia miocardica a fini diagnostici, il metodo più efficace per trarre conclusioni definitive sulle anomalie dei PM sarebbe un follow-up a lungo termine.

### **5.3 Implicazioni cliniche**

Ad oggi, atleti asintomatici che si presentano all'osservazione clinica con riscontro di sottoslivellamento del tratto ST e/o onde T negative, entrambi reversibili, all'ECG registrato durante sforzo, nel sospetto di una cardiopatia sottostante, iniziano un iter diagnostico che prevede al minimo l'ecocardiografia, la CMR e la TC coronarica. Nel caso in cui tali approfondimenti si rivelino inconcludenti, allo stato attuale delle conoscenze, si potrebbe supporre un ruolo del tono neurovegetativo. In altre parole, nonostante questi pazienti, che per di più sono giovani e senza fattori di rischio cardiovascolare, vengano sottoposti ad

accertamenti dispendiosi e non esenti da rischi (esposizione a radiazioni ionizzanti, impiego del mezzo di contrasto), permane comunque un dubbio diagnostico. Sarebbe dunque significativo dare una motivazione a questa condizione, sia per evitare valutazioni invasive e ripetute nel tempo, sia per il peso psicologico che una diagnosi incerta potrebbe implicare per il paziente.

Il presente studio offre il razionale per giustificare le anomalie dinamiche della ripolarizzazione negli atleti con la presenza di varianti anatomiche dei PM. Pertanto, in questi casi, sarebbe sufficiente implementare una valutazione sistematica dei PM e, qualora si riscontrino un'ipertrofia isolata o un impianto apicale o basale, si spiegherebbero le alterazioni della ripolarizzazione e si potrebbe concludere l'iter diagnostico.

Si precisa che questa spiegazione non si pone come mutuamente esclusiva nei confronti dell'ipotesi del tono neuroautonomico, anzi le due possono coesistere.

La questione circa la necessità di una sorveglianza è irrisolta. Lo studio di Pelliccia et al. (2008) invita ad un atteggiamento di prudenza nei confronti dei pazienti con anomalie della ripolarizzazione ingiustificate. Questo perché l'alterata ripolarizzazione potrebbe essere il primo segno di una patologia genetica che diverrà fenotipicamente conclamata in seguito. Sarebbe quindi opportuna una sorveglianza clinica, elettrocardiografica ed ecocardiografica (99).

Per contro, se le alterazioni della ripolarizzazione trovano motivazione nelle varianti morfologiche dei PM, per quanto detto in precedenza, si può supporre un esito favorevole. A comprova di ciò, lo studio di De Lazzari et al. (2021) su atleti con tali caratteristiche non ha registrato eventi cardiovascolari o comparse tardive di cardiomiopatia in corso di follow-up (123).

#### **5.4 Limiti dello studio**

Anzitutto, trattandosi di uno studio retrospettivo, ne reca tutte le limitazioni intrinseche. A titolo di esempio, si ricordi che per 6 pazienti appartenenti al gruppo dei controlli non è stato possibile indagare i parametri dei PM.

La bassa numerosità campionaria rappresenta certamente un limite del nostro studio. D'altro canto, occorre considerare che le alterazioni della ripolarizzazione

in pazienti altrimenti sani sono un fenomeno estremamente raro da osservare. Prova ne sia che, come visto, la letteratura in merito è piuttosto scarsa, ancor più se si restringe il campo agli studi che considerano l'associazione di questo fenomeno con i PM.

Infine, abbiamo dimostrato una correlazione tra il sottoslivellamento ST e/o l'inversione dell'onda T dinamici da sforzo e le varianti isolate dei PM, ma restano aperte le seguenti questioni:

- in primis, quale sia il significato clinico-prognostico di questi modelli dei PM. Per comprenderlo, come detto in precedenza, sarebbe opportuno sottoporre i pazienti ad un follow-up a lungo termine;
- se, con il detraining, l'ipertrofia dei PM regredisca e, con essa, anche le alterazioni della ripolarizzazione. Un follow-up combinato ad un protocollo di de-allenamento, quindi, potrebbe chiarire se l'eziologia dell'ipertrofia isolata dei PM risieda nell'adattamento cardiaco al condizionamento atletico;
- quali siano le derivazioni elettrocardiografiche maggiormente impattate. Quest'informazione aggiuntiva consentirebbe di costruire un algoritmo diagnostico più rigoroso, sfruttabile nella pratica clinica.

Per rispondere a questi quesiti sono fondamentali nuovi studi su casistiche più ampie.



## 6 CONCLUSIONI

Il presente studio dimostra che gli atleti giovani asintomatici con cuore strutturalmente normale che mostrano all'ECG da sforzo anomalie dinamiche della ripolarizzazione, più specificatamente sottoslivellamento del tratto ST e/o inversione dell'onda T, riconoscono un substrato morfologico comune. Questo è rappresentato da due varianti dei PM: l'ipertrofia isolata e l'impianto non fisiologico a livello della parete ventricolare sinistra.

Nonostante il significato clinico di tali modelli dei PM resti da chiarire, si può supporre che nella popolazione atletica costituiscano una condizione anatomico-clinica benigna e comunque non meritevole di squalifica sportiva.

Questi risultati hanno un risvolto significativo nella pratica clinica: implementando la valutazione sistematica dei PM durante le indagini di imaging in questi pazienti, si potrebbe trovare la motivazione alle alterazioni della ripolarizzazione finora rimaste ingiustificate. La diretta conseguenza di ciò sarebbe il risparmio di indagini di approfondimento non esenti da rischi, oltre che costose e ripetute nel tempo.

## 7 BIBLIOGRAFIA

1. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res.* maggio 2001;50(2):290–300.
2. 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.* 3 dicembre 2003;42(11):1959–63.
3. Harmon KG, Drezner JA, Wilson MG, Sharma S. Incidence of sudden cardiac death in athletes: a state-of-the-art review. *Heart.* 15 agosto 2014;100(16):1227–34.
4. Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota High School athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1 dicembre 1998;32(7):1881–4.
5. Corrado D, Zorzi A. Sudden death in athletes. *Int J Cardiol.* 15 giugno 2017;237:67–70.
6. Harmon KG, Asif IM, Klossner D, Drezner JA. Incidence of Sudden Cardiac Death in National Collegiate Athletic Association Athletes. *Circulation.* 19 aprile 2011;123(15):1594–600.
7. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier MC, Mustafic H, et al. Sports-Related Sudden Death in the General Population. *Circulation.* 9 agosto 2011;124(6):672–81.
8. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1 gennaio 1986;7(1):204–14.
9. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in Sudden Cardiovascular Death in Young Competitive Athletes After Implementation of a Preparticipation Screening Program. *JAMA.* 4 ottobre 2006;296(13):1593–601.
10. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and Epidemiology of Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: From the United States National Registry. *Am J Med.* 1 novembre 2016;129(11):1170–7.
11. D'Ascenzi F, Valentini F, Pistori S, Frascaro F, Piu P, Cavigli L, et al. Causes of sudden cardiac death in young athletes and non-athletes: systematic

- review and meta-analysis: Sudden cardiac death in the young. *Trends Cardiovasc Med.* 1 luglio 2022;32(5):299–308.
12. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: Pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol.* 1 agosto 2000;31(8):988–98.
  13. Goff ZD, Calkins H. Sudden death related cardiomyopathies – Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, arrhythmogenic cardiomyopathy, and exercise-induced cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis.* 1 maggio 2019;62(3):217–26.
  14. Heymans S, Lakdawala NK, Tschöpe C, Klingel K. Dilated cardiomyopathy: causes, mechanisms, and current and future treatment approaches. *The Lancet.* 16 settembre 2023;402(10406):998–1011.
  15. van Waning JI, Caliskan K, Hoedemaekers YM, van Spaendonck-Zwarts KY, Baas AF, Boekholdt SM, et al. Genetics, Clinical Features, and Long-Term Outcome of Noncompaction Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 20 febbraio 2018;71(7):711–22.
  16. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med.* 9 aprile 2009;360(15):1526–38.
  17. Kline J, Costantini O. Inherited Cardiac Arrhythmias and Channelopathies. *Med Clin North Am.* 1 settembre 2019;103(5):809–20.
  18. Brugada J, Campuzano O, Arbelo E, Sarquella-Brugada G, Brugada R. Present Status of Brugada Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 28 agosto 2018;72(9):1046–59.
  19. Bourrier F, Denis A, Cheniti G, Lam A, Vlachos K, Takigawa M, et al. Early Repolarization Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Approach. *Front Cardiovasc Med.* 27 novembre 2018;5:169.
  20. Rosso R, Kogan E, Belhassen B, Rozovski U, Scheinman MM, Zeltser D, et al. J-Point Elevation in Survivors of Primary Ventricular Fibrillation and Matched Control Subjects: Incidence and Clinical Significance. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 7 ottobre 2008 [citato 1 marzo 2024]; Disponibile su: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2008.07.010>
  21. Barra SNC, Providência R, Paiva L, Nascimento J, Marques AL. A Review on Advanced Atrioventricular Block in Young or Middle-Aged Adults. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(11):1395–405.

22. Basso C, Perazzolo Marra M, Rizzo S, De Lazzari M, Giorgi B, Cipriani A, et al. Arrhythmic Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 18 agosto 2015;132(7):556–66.
23. Sethi KK, Dhall A, Chadha DS, Garg S, Malani SK, Mathew OP. WPW and preexcitation syndromes. *J Assoc Physicians India*. aprile 2007;55 Suppl:10–5.
24. Khairy P, Silka MJ, Moore JP, DiNardo JA, Vehmeijer JT, Sheppard MN, et al. Sudden cardiac death in congenital heart disease. *Eur Heart J*. 7 giugno 2022;43(22):2103–15.
25. Sherwin ED, Abrams DJ. Ebstein Anomaly. *Card Electrophysiol Clin*. 1 giugno 2017;9(2):245–54.
26. Peng T, Derry LT, Yogeswaran V, Goldschlager NF. Commotio Cordis in 2023. *Sports Med Auckl Nz*. 2023;53(8):1527–36.
27. Mont L, Pelliccia A, Sharma S, Biffi A, Borjesson M, Terradellas JB, et al. Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: Position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APHRS, HRS, and SOLAECE. *EP Eur*. 1 gennaio 2017;19(1):139–63.
28. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, et al. Exercise Increases Age-Related Penetrance and Arrhythmic Risk in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy–Associated Desmosomal Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. ottobre 2013;62(14):1290–7.
29. La Gerche A, Robberecht C, Kuiperi C, Nuyens D, Willems R, de Ravel T, et al. Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin. *Heart Br Card Soc*. agosto 2010;96(16):1268–74.
30. Pigozzi F, Spataro A, Alabiso A, Parisi A, Rizzo M, Fagnani F, et al. Role of exercise stress test in master athletes. *Br J Sports Med*. agosto 2005;39(8):527–31.
31. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. giugno 2008;15(3):239–46.

32. Corrado D, Schmied C, Basso C, Borjesson M, Schiavon M, Pelliccia A, et al. Risk of sports: do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? *Eur Heart J*. 1 aprile 2011;32(8):934–44.
33. 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*. 3 dicembre 2003;42(11):1959–63.
34. Maron BJ, Levine BD, Washington RL, Baggish AL, Kovacs RJ, Maron MS. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 2: Preparticipation Screening for Cardiovascular Disease in Competitive Athletes. *Circulation*. dicembre 2015;132(22):e267–72.
35. Maron BJ, Friedman RA, Kligfield P, Levine BD, Viskin S, Chaitman BR, et al. Assessment of the 12-Lead Electrocardiogram as a Screening Test for Detection of Cardiovascular Disease in Healthy General Populations of Young People (12–25 Years of Age): A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 7 ottobre 2014;64(14):1479–514.
36. Corrado D, Pelliccia A, Bjørnstad HH, Vanhees L, Biffi A, Borjesson M, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol: Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1 marzo 2005;26(5):516–24.
37. Seto CK, Pendleton ME. Preparticipation Cardiovascular Screening in Young Athletes: Current Guidelines and Dilemmas. *Curr Sports Med Rep*. aprile 2009;8(2):59.
38. 544.pdf [Internet]. [citato 18 marzo 2024]. Disponibile su: <https://www.fisb.it/sendremo/544>
39. Thiene G, Corrado D, Rigato I, Basso C. Why and how to support screening strategies to prevent sudden death in athletes. *Cell Tissue Res*. 1 maggio 2012;348(2):315–8.
40. Wheeler MT, Heidenreich PA, Froelicher VF, Hlatky MA, Ashley EA. Cost effectiveness of pre-participation screening for prevention of sudden cardiac death in young athletes. *Ann Intern Med*. 2 marzo 2010;152(5):276–86.
41. Seto CK. Preparticipation cardiovascular screening. *Clin Sports Med*. 1 gennaio 2003;22(1):23–35.

42. Brosnan MJ. Athlete's ECG - Simple Tips for Navigation. *Heart Lung Circ.* settembre 2018;27(9):1042–51.
43. Zorzi A, Vessella T, De Lazzari M, Cipriani A, Menegon V, Sarto G, et al. Screening young athletes for diseases at risk of sudden cardiac death: role of stress testing for ventricular arrhythmias. *Eur J Prev Cardiol.* febbraio 2020;27(3):311–20.
44. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J.* 1 gennaio 2010;31(2):243–59.
45. Drezner JA, Sharma S, Baggish A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM, et al. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes: Consensus statement. *Br J Sports Med.* 1 maggio 2017;51(9):704–31.
46. Drezner JA, Fischbach P, Froelicher V, Marek J, Pelliccia A, Prutkin JM, et al. Normal electrocardiographic findings: recognising physiological adaptations in athletes. *Br J Sports Med.* 1 febbraio 2013;47(3):125–36.
47. Sheikh N, Papadakis M, Ghani S, Zaidi A, Gati S, Adami PE, et al. Comparison of Electrocardiographic Criteria for the Detection of Cardiac Abnormalities in Elite Black and White Athletes. *Circulation.* 22 aprile 2014;129(16):1637–49.
48. Zorzi A, De Lazzari M, Mastella G, Niero A, Trovato D, Cipriani A, et al. Ventricular Arrhythmias in Young Competitive Athletes: Prevalence, Determinants, and Underlying Substrate. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 9 giugno 2018;7(12):e009171.
49. Graziano F, Mastella G, Merkely B, Vago H, Corrado D, Zorzi A. Ventricular arrhythmias recorded on 12-lead ambulatory electrocardiogram monitoring in healthy volunteer athletes and controls: what is common and what is not. *Europace.* 17 agosto 2023;25(9):euad255.
50. Corrado D, Drezner JA, D'Ascenzi F, Zorzi A. How to evaluate premature ventricular beats in the athlete: critical review and proposal of a diagnostic algorithm. *Br J Sports Med.* ottobre 2020;54(19):1142–8.
51. Biffi A, Maron BJ, Verdile L, Fernando F, Spataro A, Marcello G, et al. Impact of physical deconditioning on ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1 settembre 2004;44(5):1053–8.
52. Delise P, Lanari E, Sitta N, Centa M, Allocca G, Biffi A. Influence of training on the number and complexity of frequent VPBs in healthy athletes. *J Cardiovasc Med.* marzo 2011;12(3):157.

53. Garner KK, Pomeroy W, Arnold JJ. Exercise Stress Testing: Indications and Common Questions. *Am Fam Physician*. 1 settembre 2017;96(5):293-299A.
54. Löllgen H, Leyk D. Exercise Testing in Sports Medicine. *Dtsch Arztebl Int*. giugno 2018;115(24):409–16.
55. Shah BN. On the 50th anniversary of the first description of a multistage exercise treadmill test: re-visiting the birth of the ‘Bruce protocol’. *Heart*. 15 dicembre 2013;99(24):1793–4.
56. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 1 gennaio 2001;37(1):153–6.
57. Sofi F, Capalbo A, Pucci N, Giuliattini J, Condino F, Alessandri F, et al. Cardiovascular evaluation, including resting and exercise electrocardiography, before participation in competitive sports: cross sectional study. *The BMJ*. 12 luglio 2008;337(7661):88–92.
58. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, Dugmore D, Sharma S, Halle M, et al. Cardiovascular evaluation of middle-aged/senior individuals engaged in leisure-time sport activities: position stand from the sections of exercise physiology and sports cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 1 giugno 2011;18(3):446–58.
59. Fletcher GF, Flipse TR, Kligfield P, Malouf JR. Current status of ECG stress testing. *Curr Probl Cardiol*. 1 luglio 1998;23(7):353–423.
60. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57(5):443–53.
61. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired Heart Rate Response to Graded Exercise. *Circulation*. 15 aprile 1996;93(8):1520–6.
62. Cornelissen VA, Verheyden B, Aubert AE, Fagard RH. Effects of aerobic training intensity on resting, exercise and post-exercise blood pressure, heart rate and heart-rate variability. *J Hum Hypertens*. marzo 2010;24(3):175–82.
63. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation*. 16 ottobre 2001;104(16):1911–6.

64. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 28 ottobre 1999;341(18):1351–7.
65. Marieb MA, Beller GA, Gibson RS, Lerman BB, Kaul S. Clinical relevance of exercise-induced ventricular arrhythmias in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 15 luglio 1990;66(2):172–8.
66. Elhendy A, Chandrasekaran K, Gersh BJ, Mahoney D, Burger KN, Pellikka PA. Functional and prognostic significance of exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 15 luglio 2002;90(2):95–100.
67. Verdile L, Maron BJ, Pelliccia A, Spataro A, Santini M, Biffi A. Clinical significance of exercise-induced ventricular tachyarrhythmias in trained athletes without cardiovascular abnormalities. *Heart Rhythm.* gennaio 2015;12(1):78–85.
68. Cipriani A, Zorzi A, Sarto P, Donini M, Rigato I, Bariani R, et al. Predictive value of exercise testing in athletes with ventricular ectopy evaluated by cardiac magnetic resonance. *Heart Rhythm.* 1 febbraio 2019;16(2):239–48.
69. Refaat MM, Hotait M, Tseng ZH. Utility of the Exercise Electrocardiogram Testing in Sudden Cardiac Death Risk Stratification. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc.* luglio 2014;19(4):311.
70. Frolikis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med.* 27 febbraio 2003;348(9):781–90.
71. La Gerche A, Baggish AL, Knuuti J, Prior DL, Sharma S, Heidbuchel H, et al. Cardiac Imaging and Stress Testing Asymptomatic Athletes to Identify Those at Risk of Sudden Cardiac Death. *JACC Cardiovasc Imaging.* 1 settembre 2013;6(9):993–1007.
72. Hanna EB, Glancy DL. ST-segment depression and T-wave inversion: classification, differential diagnosis, and caveats. *Cleve Clin J Med.* giugno 2011;78(6):404–14.
73. Kligfield P, Lauer MS. Exercise Electrocardiogram Testing. *Circulation.* 7 novembre 2006;114(19):2070–82.
74. D'Ascenzi F, Anselmi F, Adami PE, Pelliccia A. Interpretation of T-wave inversion in physiological and pathological conditions: Current state and future perspectives. *Clin Cardiol.* 7 aprile 2020;43(8):827–33.



75. Ilodibia TF, Riding N. Anterior T-wave inversion in black athletes: an African perspective. *Br J Sports Med* [Internet]. 30 gennaio 2024 [citato 24 febbraio 2024]; Disponibile su: <https://bjsm.bmj.com/content/early/2024/01/30/bjsports-2023-107585>
76. Pambo P, Scharhag J. Electrocardiographic and Echocardiographic Findings in Black Athletes: A General Review. *Clin J Sport Med*. maggio 2021;31(3):321.
77. Wilson MG, Sharma S, Carré F, Charron P, Richard P, O'Hanlon R, et al. Significance of deep T-wave inversions in asymptomatic athletes with normal cardiovascular examinations: practical solutions for managing the diagnostic conundrum. *Br J Sports Med*. novembre 2012;46(Suppl\_1):i51–8.
78. Chung EH. Brugada ECG patterns in athletes. *J Electrocardiol*. 1 luglio 2015;48(4):539–43.
79. Miner B, Grigg WS, Hart EH. Wellens Syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citato 25 febbraio 2024]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482490/>
80. de Zwaan C, Bär FWHM, Wellens HJJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J*. 1 aprile 1982;103(4, Part 2):730–6.
81. Gossios T, Savvatis K, Zegkos T, Ntelios D, Rouskas P, Parcharidou D, et al. Deciphering hypertrophic cardiomyopathy with electrocardiography. *Heart Fail Rev*. 1 luglio 2022;27(4):1313–23.
82. Drezner JA, Ashley E, Baggish AL, Börjesson M, Corrado D, Owens DS, et al. Abnormal electrocardiographic findings in athletes: recognising changes suggestive of cardiomyopathy. *Br J Sports Med*. 1 febbraio 2013;47(3):137–52.
83. Aimo A, Milandri A, Barison A, Pezzato A, Morfino P, Vergaro G, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients with cardiomyopathies. *Heart Fail Rev*. 2024;29(1):151–64.
84. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari MD, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 15 novembre 2020;319:106–14.
85. Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, Baldinger SH, Akdis D, Saguner AR, et al. Electrocardiographic features of disease progression in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *BMC Cardiovasc Disord*. 19 gennaio 2015;15:4.

86. Milman A, Keren G. Diagnostic and Clinical Significance of T Wave Inversion in Athletes. *Isr Med Assoc J IMAJ*. febbraio 2018;20(2):114–8.
87. Malhotra A, Dhutia H, Gati S, Yeo TJ, Dores H, Bastiaenen R, et al. Anterior T-Wave Inversion in Young White Athletes and Nonathletes: Prevalence and Significance. *J Am Coll Cardiol*. 3 gennaio 2017;69(1):1–9.
88. Migliore F, Zorzi A, Michieli P, Perazzolo Marra M, Siciliano M, Rigato I, et al. Prevalence of Cardiomyopathy in Italian Asymptomatic Children With Electrocardiographic T-Wave Inversion at Preparticipation Screening. *Circulation*. 24 gennaio 2012;125(3):529–38.
89. Sharma S, Whyte G, Elliott P, Padula M, Kaushal R, Mahon N, et al. Electrocardiographic changes in 1000 highly trained junior elite athletes. *Br J Sports Med*. ottobre 1999;33(5):319–24.
90. Papadakis M, Basavarajaiah S, Rawlins J, Edwards C, Makan J, Firoozi S, et al. Prevalence and significance of T-wave inversions in predominantly Caucasian adolescent athletes. *Eur Heart J*. luglio 2009;30(14):1728–35.
91. Brosnan M, La Gerche A, Kalman J, Lo W, Fallon K, MacIsaac A, et al. Comparison of frequency of significant electrocardiographic abnormalities in endurance versus nonendurance athletes. *Am J Cardiol*. 1 maggio 2014;113(9):1567–73.
92. Brosnan MJ, Claessen G, Heidbuchel H, Prior DL, La Gerche A. Right Precordial T-Wave Inversion in Healthy Endurance Athletes Can Be Explained by Lateral Displacement of the Cardiac Apex. *JACC Clin Electrophysiol*. 1 marzo 2015;1(1):84–91.
93. Zaidi A, Sheikh N, Jongman JK, Gati S, Panoulas VF, Carr-White G, et al. Clinical Differentiation Between Physiological Remodeling and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Athletes With Marked Electrocardiographic Repolarization Anomalies. *J Am Coll Cardiol*. 30 giugno 2015;65(25):2702–11.
94. Calore C, Zorzi A, Sheikh N, Nese A, Facci M, Malhotra A, et al. Electrocardiographic anterior T-wave inversion in athletes of different ethnicities: differential diagnosis between athlete's heart and cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 21 agosto 2016;37(32):2515–27.
95. Walder LA, Spodick DH. Global T wave inversion. *J Am Coll Cardiol*. 1 giugno 1991;17(7):1479–85.
96. Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant

- negative T waves (apical hypertrophy): Ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol.* 1 settembre 1979;44(3):401–12.
97. Jacobson D, Schrire V. Giant T wave inversion. *Br Heart J.* novembre 1966;28(6):768–75.
98. Schnell F, Riding N, O'Hanlon R, Axel Lentz P, Donal E, Kervio G, et al. Recognition and Significance of Pathological T-Wave Inversions in Athletes. *Circulation.* 13 gennaio 2015;131(2):165–73.
99. Pelliccia A, Di Paolo FM, Quattrini FM, Basso C, Culasso F, Popoli G, et al. Outcomes in Athletes with Marked ECG Repolarization Abnormalities. *N Engl J Med.* 10 gennaio 2008;358(2):152–61.
100. Y-Hassan S. The pathogenesis of reversible T-wave inversions or large upright peaked T-waves: Sympathetic T-waves. *Int J Cardiol.* 15 luglio 2015;191:237–43.
101. Chen W, Zhang CH, Yan W. An Underrecognized Cause of Diffuse T-Wave Inversion. *JAMA Intern Med.* 1 dicembre 2021;181(12):1654–5.
102. Dash S, Kumar A. Hyperventilation Leading to Transient T-wave Inversion Mimicking Unstable Angina. *Cureus.* 13(1):e12980.
103. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Beukema WP. An unusual cause of T-wave inversion. *Neth Heart J.* marzo 2007;15(3):112.
104. McHenry PL, Cogan OJ, Elliott WC, Knoebel SB. False positive ECG response to exercise secondary to hyperventilation: Cineangiographic correlation. *Am Heart J.* 1 maggio 1970;79(5):683–7.
105. Lary D, Goldschlager N. Electrocardiographic changes during hyperventilation resembling myocardial ischemia in patients with normal coronary arteriograms. *Am Heart J.* 1 marzo 1974;87(3):383–90.
106. Thompson WP. The electrocardiogram in the hyperventilation syndrome. *Am Heart J.* 1 marzo 1943;25(3):372–90.
107. Alexopoulos D, Christodoulou J, Toulgaridis T, Sitafidis G, Manias O, Hahalis G, et al. Repolarization abnormalities with prolonged hyperventilation in apparently healthy subjects: incidence, mechanisms and affecting factors. *Eur Heart J.* 1 settembre 1996;17(9):1432–7.
108. Wasserburger RH, Siebecker KL, Lewis WC, Lloyd CJ. The Effect of Hyperventilation on the Normal Adult Electrocardiogram. *Circulation.* giugno 1956;13(6):850–5.

109. Wasserburger RH, Lorenz TH. The effect of hyperventilation and probanthine on isolated RS-T segment and T-wave abnormalities. *Am Heart J.* 1 maggio 1956;51(5):666–83.
110. Furbrg C, Tengb CF. Adrenergic Beta-Receptor Blockade and the Effect of Hyper Ventilation on the Electrocardiogram. *Scand J Clin Lab Invest.* 1 gennaio 1966;18(5):467–72.
111. Biberman L, Sarma RN, Surawicz B. T-wave abnormalities during hyperventilation and isoproterenol infusion. *Am Heart J.* 1 febbraio 1971;81(2):166–74.
112. McHenry PL, Richmond HW, Weisenberger BL, Rodway JS, Perry GF, Jordan JW. Evaluation of abnormal exercise electrocardiogram in apparently healthy subjects: Labile repolarization (ST-T) abnormalities as a cause of false positive responses. *Am J Cardiol.* 1 maggio 1981;47(5):1152–60.
113. Schüttler D, von Stülpnagel L, Rizas KD, Bauer A, Brunner S, Hamm W. Effect of Hyperventilation on Periodic Repolarization Dynamics. *Front Physiol.* 18 settembre 2020;11:542183.
114. Williams GC, Dunnington KM, Hu MY, ZIMMERMAN Jr TR, Wang Z, Hafner KB, et al. The Impact of Posture on Cardiac Repolarization: More Than Heart Rate? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17(4):352–8.
115. Markendorf S, Lüscher TF, Gerds-Li JH, Schönraath F, Schmied CM. Clinical impact of repolarization changes in supine versus upright body position. *Cardiol J.* 2018;25(5):589–94.
116. Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Kay J, Igel G. Effect of Posture and Isoproterenol on Beat-to-Beat Heart Rate and QT Variability. *Neuropsychobiology.* 2000;41(3):113–23.
117. Neill WA, Judkins MP, Dhindsa DS, Metcalfe J, Kassebaum DG, Kloster FE. Clinically suspect ischemic heart disease not corroborated by demonstrable coronary artery disease: Physiologic investigations and clinical course. *Am J Cardiol.* 1 febbraio 1972;29(2):171–9.
118. Friesinger GC, Biernp RO, Likar I, Mason RE. Exercise electrocardiography and vasoregulatory abnormalities. *Am J Cardiol.* 1 novembre 1972;30(7):733–40.
119. Yanowitz F, Preston JB, Abildskov JA. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. Production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone. *Circ Res.* aprile 1966;18(4):416–28.

120. Lehmann KG, Shandling AH, Yusi AU, Froelicher VF. Altered ventricular repolarization in central sympathetic dysfunction associated with spinal cord injury. *Am J Cardiol.* 15 giugno 1989;63(20):1498–504.
121. Rajiah P, Fulton NL, Bolen M. Magnetic resonance imaging of the papillary muscles of the left ventricle: normal anatomy, variants, and abnormalities. *Insights Imaging.* 19 agosto 2019;10:83.
122. Ferreira C, Delgado C, Vázquez M, Trinidad C, Vilar M. Isolated papillary muscle hypertrophy: A gap in our knowledge of hypertrophic cardiomyopathy? *Rev Port Cardiol.* 1 giugno 2014;33(6):379.e1-379.e5.
123. De Lazzari M, Zorzi A, Bettella N, Cipriani A, Pilichou K, Cason M, et al. Papillary Muscles Abnormalities in Athletes With Otherwise Unexplained T-Wave Inversion in the ECG Lateral Leads. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 26 gennaio 2021;10(3):e019239.
124. Kobashi A, Suwa M, Ito T, Otake Y, Hirota Y, Kawamura K. Solitary Papillary Muscle Hypertrophy as a Possible Form of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Jpn Circ J.* 1998;62(11):811–6.
125. Suwa M, Kobashi A. Differentiation of Solitary Papillary Muscle Hypertrophy From Apical Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 11 aprile 2000;101(14):e159–e159.
126. Correia AS, Pinho T, Madureira AJ, Araujo V, Maciel MJ. Isolated papillary muscle hypertrophy: a variant of hypertrophic cardiomyopathy? Do not miss a hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1 marzo 2013;14(3):296.
127. Solitary Papillary Muscle Hypertrophy: A New Echo-Electrocardiographic Syndrome? A Case Report [Internet]. [citato 21 maggio 2024]. Disponibile su: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1177/0003319706291159>
128. Shim CY, Ha JW, Hong SJ, Kim J, Choi EY, Chung N, et al. Uncommon variation in the papillary muscles presenting with ST elevation and T-wave inversion. *Eur Heart J.* 1 novembre 2008;29(21):2633.
129. Fulton N, Rajiah P. Utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of left ventricular thickening. *Insights Imaging.* aprile 2017;8(2):279–93.
130. Maron BJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart: a clinical problem of increasing magnitude and significance. *Heart.* novembre 2005;91(11):1380–2.

131. Ker J. Solitary Papillary Muscle Hypertrophy: A New Echo-Electrocardiographic Syndrome? A Case Report. *Angiology*. 1 agosto 2007;58(4):502–3.
132. Hakacova N, Robinson AMC, Olson CW, Selvester RH, Wagner GS. The relationship between mitral papillary muscles positions and characteristics of the QRS complex. *J Electrocardiol*. 1 novembre 2008;41(6):487–90.
133. Abnormality of the U Wave and of the T-U Segment of the Electrocardiogram [Internet]. [citato 18 maggio 2024]. Disponibile su: <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/01.CIR.14.6.1129>
134. Kobashi A, Suwa M, Ito T, Otake Y, Hirota Y, Kawamura K. Solitary Papillary Muscle Hypertrophy as a Possible Form of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Jpn Circ J*. 1998;62(11):811–6.
135. Kwon DH, Setser RM, Thamilarasan M, Popovic ZV, Smedira NG, Schoenhagen P, et al. Abnormal papillary muscle morphology is independently associated with increased left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 1 ottobre 2008;94(10):1295–301.
136. Teo EP, Teoh JG, Hung J. Mitral valve and papillary muscle abnormalities in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. settembre 2015;30(5):475.
137. Harrigan CJ, Appelbaum E, Maron BJ, Buros JL, Gibson CM, Lesser JR, et al. Significance of Papillary Muscle Abnormalities Identified by Cardiovascular Magnetic Resonance in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1 marzo 2008;101(5):668–73.
138. Lee SP, Park K, Kim HK, Kim YJ, Sohn DW. Apically displaced papillary muscles mimicking apical hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 1 febbraio 2013;14(2):128–34.
139. Kim SS, Choi WH, Kim HY, Kim SH, Bang DH, Kang KW, et al. Clinical Implications of T-Wave Inversion in an Asymptomatic Population Undergoing Annual Medical Screening (from the Korean Air Forces Electrocardiogram Screening). *Am J Cardiol*. 1 maggio 2014;113(9):1561–6.
140. Janjua J, Burdowski J, Tickoo S, Galin I. Papillary muscle abnormality as an electrocardiographic mimicker of apical hypertrophic cardiomyopathy: a case report. *Eur Heart J Case Rep*. 6 aprile 2023;7(4):ytad163.
141. Sheikh N, Papadakis M, Wilson M, Malhotra A, Adamuz C, Homfray T, et al. Diagnostic Yield of Genetic Testing in Young Athletes With T-Wave Inversion. *Circulation*. 18 settembre 2018;138(12):1184–94.