

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIO-TORACO-VASCOLARI
E DI SANITÀ PUBBLICA

Direttore: Ch.mo Prof. Federico Rea

TESI DI LAUREA

**Prescrizione di esercizio fisico e di un programma di allenamento
in sicurezza in pazienti con cardiomiopatie: due anni di esperienza
del centro di riferimento regionale per lo sport nei giovani con
cardiopatìa.**

RELATORE: Ch.mo Prof. Alessandro Zorzi

CORRELATORI: Dott. Patrizio Sarto, Dott.ssa Teresina Vessella

Laureando: Alberto Pandolfo

Matricola n. 1193791

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
CARDIOMIOPATIE	5
DEFINIZIONE DI CARDIOMIOPATIA.....	5
CLASSIFICAZIONE DELLE CARDIOMIOPATIE.....	5
FENOTIPI DI CARDIOMIOPATIA	8
CLINICA DEI PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIA.....	18
ITER DIAGNOSTICO NEL PAZIENTE CON SOSPETTA CARDIOMIOPATIA	26
GESTIONE E TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON CARDIOMIOPATIA	35
CARDIOMIOPATIE ED ESERCIZIO FISICO.....	42
SPECIFICI FENOTIPI DI CARDIOMIOPATIA	44
PRESCRIZIONE DELL'ESERCIZIO FISICO	58
LA MEDICINA DELLO SPORT IN ITALIA.....	58
IL SECONDO TEMPO DI JULIAN ROSS	59
CRITICITÀ NELLA PRESCRIZIONE DI ESERCIZIO FISICO.....	62
SCOPO DELLO STUDIO	63
MATERIALI E METODI	65
RISULTATI	73
DISCUSSIONE	97
CONCLUSIONI	101
BIBLIOGRAFIA	103

RIASSUNTO

Presupposti dello studio. La prescrizione di esercizio fisico e la determinazione delle appropriate intensità e frequenze di allenamento nel paziente con cardiomiopatia sono state a lungo un argomento di dibattito in cardiologia dello sport, e ancora oggi le evidenze a riguardo sono limitate. Il Centro di Riferimento Regionale per lo sport nei giovani con cardiopatia nasce dalla volontà di creare una soluzione a metà strada tra la sedentarietà, fattore di rischio per diverse patologie croniche, e lo sport agonistico, che può esporre il paziente al rischio di eventi aritmici maggiori. Ai pazienti afferenti al Centro viene fornita una presa in carico completa (medica, psicologica e sportiva) che termina con un periodo di training monitorato e il ritorno all'attività sportiva con modalità e intensità compatibili con la patologia del paziente.

Scopo. L'obiettivo dello studio è verificare la sicurezza della prescrizione di un programma di esercizio fisico personalizzato nel paziente ex-atleta con cardiomiopatia in termini di eventi maggiori durante il follow-up. Si vuole inoltre valutare l'impatto di tale modalità di allenamento in termini di capacità funzionale (misurata con il test da sforzo cardiopolmonare) e di progressione di patologia (esaminata tramite ecocardiografia ed ECG dinamico secondo Holter). Un ulteriore obiettivo dello studio è la valutazione dell'aderenza dei pazienti al programma.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 59 pazienti con cardiomiopatie, (47 uomini e 12 donne), di cui 23 con cardiomiopatia ipertrofica ed età mediana 49 anni (30.5, 56.5), 27 con cardiomiopatia aritmogena ed età mediana 26 anni (17, 54) e 9 con cardiomiopatia dilatativa ed età mediana 19 anni (15, 22). Dopo un'accurata stratificazione del rischio, due momenti di counselling, l'esecuzione di un test da sforzo cardiopolmonare e un periodo di training monitorato presso la palestra del nostro Centro, ogni paziente ha ricevuto una prescrizione di esercizio fisico personalizzata ed è stato seguito con follow-up a cadenza regolare. I dati sono stati raccolti tramite la piattaforma REDCap. Il test dei segni per ranghi di Wilcoxon è stato utilizzato per valutare la differenza dei parametri continui alla prima e seconda visita, rispetto alla baseline.

Risultati. Durante il periodo di allenamento supervisionato e il successivo follow-up della durata mediana di 18 mesi (8.50, 37.00), non sono stati registrati eventi cardiovascolari maggiori. Tra i pazienti che si sono attenuti scrupolosamente alle nostre raccomandazioni, nessuno ha mostrato un peggioramento delle proprie condizioni in termini di burden aritmico (BEV in percentuale rispetto al totale all'ECG dinamico secondo Holter) e funzione ventricolare (frazione di eiezione, frazione d'accorciamento del ventricolo destro e TAPSE misurati all'ecocardiogramma). Inoltre, durante il follow-up non si è registrato un peggioramento della capacità funzionale dei pazienti (misurata come consumo d'ossigeno massimo, sia assoluto che percentuale, e alle soglie al test da sforzo cardiopolmonare). 12 pazienti hanno interrotto precocemente il percorso.

Conclusioni. La prescrizione di esercizio fisico e di un programma di allenamento in sicurezza in pazienti con cardiomiopatia sembra non portare a esiti avversi e non determinare un peggioramento statisticamente significativo delle caratteristiche morfo-funzionali cardiache e della capacità funzionale, sebbene questi dati debbano essere confermati da studi con follow-up di maggiore durata e con numerosità campionarie maggiori.

ABSTRACT

Background. The prescription of physical exercise and the determination of appropriate training intensities and frequencies in patients with cardiomyopathy have long been a topic of debate in sports cardiology, and evidence on the matter remains limited. The Regional Reference Center for Sports in Young People with Heart Disease was established with the goal of creating a middle ground between a sedentary lifestyle, a risk factor for various chronic diseases, and competitive sports, which can expose patients to the risk of major arrhythmic events. Patients referred to the Center receive comprehensive care (medical, psychological, and sports-related), which culminates in a monitored training period and a return to sports activities with modalities and intensities compatible with the patient's condition.

Aim of the study. The study aims to verify the safety of prescribing a personalized exercise program in ex-athletes with cardiomyopathy in terms of major events during follow-up. Additionally, the study seeks to evaluate the impact of such training on functional capacity (measured with cardiopulmonary exercise testing) and disease progression (examined through echocardiography and Holter monitoring). Another objective of the study is to assess patients' adherence to the program.

Materials and Methods. A total of 59 patients with cardiomyopathy were enrolled (47 men and 12 women), including 23 with hypertrophic cardiomyopathy with a median age of 49 years (30.5, 56.5), 27 with arrhythmogenic cardiomyopathy with a median age of 26 years (17, 54), and 9 with dilated cardiomyopathy with a median age of 19 years (15, 22). After thorough risk stratification, two counseling sessions, cardiopulmonary exercise testing, and a monitored training period at our Center's gym, each patient received a personalized exercise prescription and was followed up regularly. Data were collected using the REDCap platform. The Wilcoxon signed-rank test was used to assess the difference in continuous parameters at the first and second visits compared to baseline.

Results. During the supervised training period and the subsequent follow-up with a median duration of 18 months (8.50, 37.00), no major cardiovascular events were recorded. Among the patients who strictly adhered to our recommendations, none

showed a worsening of their condition in terms of arrhythmic burden (PVC percentage on Holter monitoring) and ventricular function (ejection fraction, FAC, and TAPSE measured by echocardiogram). Additionally, there was no recorded deterioration in patients' functional capacity (measured as maximum oxygen consumption, both absolute and percentage, and thresholds in cardiopulmonary exercise testing) during the follow-up. Twelve patients discontinued the program early.

Conclusions. The prescription of physical exercise and a safe training program for patients with cardiomyopathy appears not to result in adverse outcomes or statistically significant deterioration in cardiac morpho-functional characteristics and functional capacity. However, these findings should be confirmed by studies with longer follow-ups and larger sample sizes.

INTRODUZIONE

CARDIOMIOPATIE

DEFINIZIONE DI CARDIOMIOPATIA

Con il termine “cardiomiopia” si definisce una patologia del miocardio caratterizzata da anomalie strutturali e funzionali del muscolo cardiaco, in assenza di patologia del circolo coronarico, ipertensione, patologie valvolari o patologie cardiache congenite di entità tale da spiegare le anomalie del miocardio osservate.

(1)

Questa definizione si applica sia alla fascia pediatrica sia alla fascia adulta della popolazione, e comporta l’inclusione all’interno del vasto ed eterogeneo gruppo delle cardiomiopatie sia di forme ad eziologia familiare/genetica sia di forme acquisite (2).

CLASSIFICAZIONE DELLE CARDIOMIOPATIE

Al giorno d’oggi, l’approccio preferenzialmente adottato dalla comunità scientifica internazionale nella classificazione delle cardiomiopatie permette di individuare alcuni fenotipi principali, prendendo in considerazione le seguenti caratteristiche morfologiche e funzionali che vengono riscontrate nel muscolo cardiaco del paziente in esame:

- Ipertrofia ventricolare (sinistra e/o destra);
- Dilatazione ventricolare (sinistra e/o destra);
- *Scarring* e/o infiltrazione fibroadiposa ventricolare di natura non ischemica e altre caratteristiche del tessuto miocardico osservate alla RMN cardiaca;
- Disfunzione sistolica ventricolare (globale e regionale);
- Disfunzione diastolica ventricolare (fisiologia restrittiva) (2).

La valutazione dei cinque parametri sopracitati permette, quindi, di inserire il paziente con cardiomiopia in uno di cinque principali fenotipi, indipendentemente dall’eziologia della sua malattia cardiaca.

I cinque fenotipi di cardiomiopatia identificati dalle più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (2023) sono (Figura 1):

- Cardiomiopatia ipertrofica (o HCM), caratterizzata da un'ipertrofia del ventricolo sinistro che può o può non essere accompagnata da un'ipertrofia del ventricolo destro;
- Cardiomiopatia dilatativa (o DCM), caratterizzata da dilatazione e disfunzione sistolica globale o regionale del ventricolo sinistro;
- *Non-dilated left ventricular cardiomyopathy* (o NDLCV), caratterizzata dalla presenza di tessuto cicatriziale (*scarring*) a distribuzione non ischemica o sostituzione adiposa nella parete del ventricolo sinistro in assenza di dilatazione e indipendentemente dalla presenza di anomalie della cinetica globali o segmentarie, oppure dalla presenza di ipocinesia ventricolare sinistra globale in assenza di *scarring*;
- Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (o ARVC), classicamente caratterizzata da atrofia miocardica progressiva con sostituzione fibroadiposa del miocardio del ventricolo destro (da definizione fornita da Marcus *et al.* nel lavoro pubblicato nel 2010 sullo *European Heart Journal*). Le lesioni possono essere presenti anche sul miocardio sinistro;
- Cardiomiopatia restrittiva (o RCM), caratterizzata da un irrigidimento della parete di uno o entrambi i ventricoli (2,3).

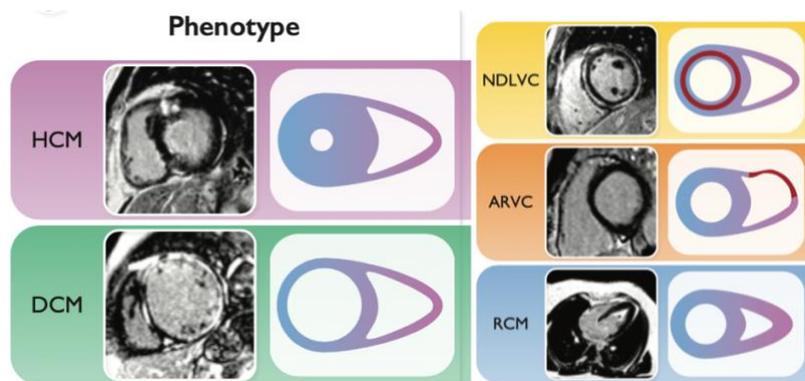


Figura 1: i cinque fenotipi di cardiomiopatia. Per ciascun fenotipo viene proposta un'immagine acquisita tramite risonanza magnetica cardiaca e un'illustrazione atta a raffigurare le principali caratteristiche morfologiche e funzionali riscontrate nel fenotipo in esame. HCM, cardiomiopatia ipertrofica; DCM, cardiomiopatia dilatativa; NDLCV, Non-Dilated Left Ventricular Cardiomyopathy (traducibile come "cardiomiopatia non dilatativa del ventricolo sinistro"); ARVC, cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro; RCM, cardiomiopatia restrittiva. Da Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3503–626.

In seguito alle conoscenze acquisite da indagini post-mortem, studi di correlazione genotipo-fenotipo e analisi di caratterizzazione tissutale del miocardio tramite risonanza magnetica cardiaca con utilizzo di mezzo di contrasto, è stato osservato che il fenotipo noto come “cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro” (ARVC) presenta spesso un coinvolgimento anche o esclusivamente del ventricolo sinistro. Di conseguenza, è stata proposta una modifica della nomenclatura della patologia in “*scarring/arrhythmogenic cardiomyopathy*” (S/ACM), traducibile in italiano in “cardiomiopatia aritmogena/cicatrizziale”, così da riflettere in maniera più adeguata il concetto in costante evoluzione di una patologia del muscolo cardiaco che può presentarsi con forme a predominanza destra, a predominanza sinistra o biventricolari (4).

Questa recente proposta si scontra con le linee guida per la gestione e il trattamento delle cardiomiopatie della Società Europea di Cardiologia del 2023, che, come visto in precedenza, mantiene un fenotipo di cardiomiopatia con sostituzione di tessuto miocardico sano con tessuto fibroadiposo/cicatrizziale del ventricolo destro (ARVC) e individua un secondo fenotipo di cardiomiopatia con sostituzione di tessuto miocardico sano con tessuto fibroadiposo/cicatrizziale del ventricolo sinistro (NDLVC). Il fenotipo NDLVC rappresenta una recentissima iterazione, non presente nelle linee guida precedentemente emanate dalla Società Europea di Cardiologia, aggiunta con l’obiettivo di includere all’interno dei pazienti affetti da cardiomiopatia i soggetti con danno miocardico identificabile tramite esami di imaging cardiaco e/o analisi istologica ma non sufficientemente esteso per soddisfare i criteri diagnostici degli altri fenotipi di cardiomiopatia, in particolar modo per i fenotipi aritmogeno e dilatativo. Ciò nonostante, la letteratura scientifica ad oggi disponibile è scarsa, e i primi lavori non mostrano differenze statisticamente significative in seguito alla rivalutazione dei pazienti secondo il modello con cinque fenotipi (2,5) (Figura 2).

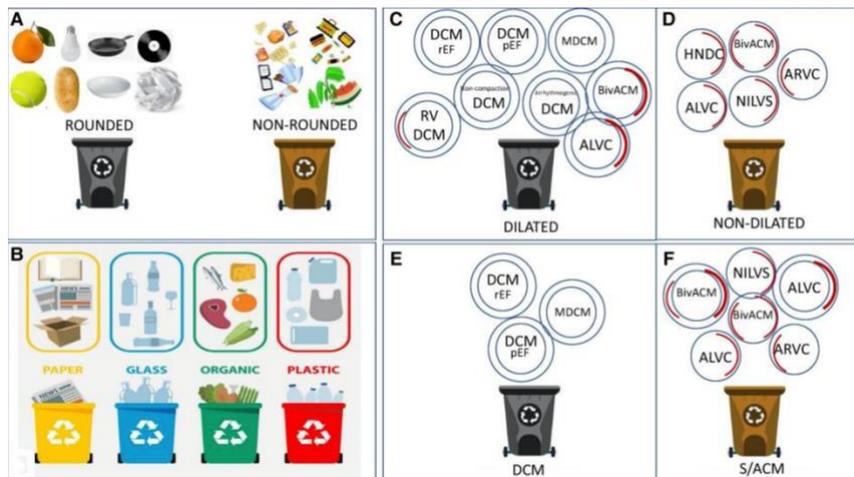


Figura 2: analogia metaforica tra la selezione dei rifiuti e la classificazione delle cardiomiopatie, atta a simboleggiare come la classificazione delle cardiomiopatie possa portare ad errori classificativi se esclusivamente basata sulla presenza/assenza di dilatazione del ventricolo sinistro. Invece, la classificazione dovrebbe basarsi sulle caratteristiche biologiche, patologiche e funzionali delle patologie del muscolo cardiaco, ad oggi studiabili soprattutto tramite risonanza magnetica cardiaca. Da Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, Bauce B, Bariani R, Brunetti G, et al. Scarring/arrhythmogenic cardiomyopathy. *European Heart Journal Supplements*. 2023 Apr 26;25 (Supplement_C):C144–54.

In virtù di quanto enunciato nei precedenti paragrafi, all'interno di questo lavoro si è scelto di identificare quattro fenotipi di cardiomiopatia: la cardiomiopatia ipertrofica, la cardiomiopatia aritmogena (nelle forme a predominanza destra, a predominanza sinistra e ad interessamento biventricolare), la cardiomiopatia dilatativa e la cardiomiopatia restrittiva.

FENOTIPI DI CARDIOMIOPATIA

Cardiomiopatia ipertrofica

La cardiomiopatia ipertrofica (anche nota con gli acronimi HCM o, in italiano, CMI) è definita come una patologia caratterizzata da un incremento dello spessore parietale e/o della massa del ventricolo sinistro (con o senza ipertrofia del ventricolo destro) che non può essere spiegata esclusivamente da un aumento anomalo del post-carico (1).

A causa di alcuni stimoli che possono essere fisiologici o patologici, infatti, il cuore è portato a adattarsi all'aumento del post-carico con un aumento dello spessore di parete e della massa del ventricolo sinistro, andando quindi incontro ad un'ipertrofia compensatoria. A seconda dell'eziologia dell'ipertrofia e delle

caratteristiche del ventricolo sinistro ipertrofico, è possibile distinguere due forme principali di ipertrofia compensatoria, ovvero l'ipertrofia eccentrica e l'ipertrofia concentrica.

L'ipertrofia eccentrica è caratterizzata dall'aggiunta in serie di sarcomeri, ovvero le unità contrattili dei cardiomiociti, che determina un allungamento dei cardiomiociti e delle fibre miocardiche. In questo caso, l'ispessimento della massa muscolare determina un effettivo aumento della capacità contrattile cardiaca, atto a consentire l'adattamento del cuore alle condizioni che hanno comportato aumento del carico di lavoro.

L'ipertrofia eccentrica consegue ad un sovraccarico volumetrico cronico, il quale si osserva in alcune condizioni patologiche quali l'insufficienza valvolare aortica e l'insufficienza valvolare mitralica. Ciò nonostante, il pattern ipertrofico eccentrico si riscontra anche nelle donne in gravidanza, la quale rappresenta un periodo della vita in cui lo stress cardiovascolare aumenta considerevolmente. È stato infatti osservato che le dimensioni, lo spessore parietale e la massa del ventricolo sinistro aumentano fisiologicamente e parallelamente all'aumento di peso corporeo della donna, e questi cambiamenti regrediscono nelle settimane successive al parto (6,7).

L'ipertrofia concentrica, invece, è caratterizzata dall'aggiunta in parallelo di sarcomeri che non si traduce in un aumento della capacità di pompa, dato che si associa ad una riduzione del diametro interventricolare e della capacità di distensione ventricolare, data dall'irrigidimento della parete stessa. È tipicamente una conseguenza di un sovraccarico pressorio cronico, il quale si osserva, per esempio, in pazienti affetti da ipertensione arteriosa o da stenosi valvolare aortica. (7,8).

Anche l'esercizio fisico rappresenta una possibile causa fisiologica di ipertrofia, specialmente quando si tratta di esercizio aerobico intenso e prolungato (o "esercizio fisico isotonico"), come avviene negli sport di *endurance*; gli atleti di fondo, quali i corridori di lunghe distanze e i ciclisti, affrontano periodi sostenuti in cui il precarico aumenta a causa dell'aumentato ritorno venoso, e questo, a lungo termine, determina l'aggiunta di sarcomeri in serie e quindi lo sviluppo di ipertrofia eccentrica. In questo cambiamento fisiologico, che comunemente prende il nome di "cuore d'atleta", rientrano anche altre modificazioni, quali l'aumento del volume

sistolico e un calo della frequenza cardiaca a riposo, che esita in bradicardia sinusale (9,10).

Inoltre, l'esercizio fisico sembra rappresentare una possibile causa fisiologica di ipertrofia concentrica negli atleti che competono negli sport in cui sono richiesti sforzi brevi ed esplosivi (ovvero, un "esercizio fisico isometrico"), quali il sollevamento pesi. Ciò nonostante, la correlazione tra allenamento della forza e sviluppo di un pattern concentrico di ipertrofia non è stata adeguatamente dimostrata tanto quanto è avvenuto per la correlazione tra allenamento aerobico e sviluppo di ipertrofia eccentrica (7,8) (Figura 3).

	PATHOLOGIC LV HYPERTROPHY (HCM)	PHYSIOLOGIC LV HYPERTROPHY (ATHLETE'S HEART)
Focal pattern of LV hypertrophy	+	0
LV cavity < 45 mm	+	0
LV cavity > 55 mm	0	+
Left atrium enlargement	+	0
Bizarre ECG patterns	+	+
Abnormal LV filling pattern	+	0
Family history of HCM	+	0
Decreased LV thickness with deconditioning	0	+
VO ₂ increase > 110%	0	+
Late gadolinium enhancement	+	0
Pathogenic sarcomere mutation	+	0

*Wall thickness 13 to 15 mm in males and 11 to 12 mm in females.

Figura 3: elementi distintivi di cuore d'atleta e di ipertrofia ventricolare sinistra patologica (cardiomiopatia ipertrofica). Si noti come l'ipertrofia patologica insorga con un pattern focale e venga accompagnata da un pattern di riempimento ventricolare anormale e da ingrandimento atriale sinistro, nonché come possa essere associata a storia familiare di patologia e a mutazione genetica. Invece, nel cuore d'atleta l'ipertrofia interessa l'intero muscolo cardiaco, si associa ad un incremento di VO₂ superiore al 110% ed è reversibile nel caso in cui il soggetto interrompa l'allenamento. ECG, elettrocardiogramma; HCM, cardiomiopatia ipertrofica; LV, ventricolo sinistro; VO₂, consumo d'ossigeno di picco; +, presente; 0, assente. Modificata da Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2013;381, 242-255.

Nel contesto della cardiomiopatia ipertrofica, invece, l'ipertrofia (simmetrica o asimmetrica) origina come meccanismo compensatorio alla forza contrattile ridotta della singola fibra, la quale è geneticamente determinata in almeno il 50% dei casi. Inoltre, oltre a provocare un ispessimento del miocardio, nella cardiomiopatia ipertrofica si verifica anche una disposizione disorganizzata dei cardiomiociti ("disarray"), la quale favorisce lo sviluppo di aritmie. La cardiomiopatia ipertrofica

può essere considerata principalmente come una patologia del sarcomero, dovuta ad una mutazione dei geni che codificano l'apparato contrattile; in più del 75% dei casi in cui è possibile identificare una mutazione genetica, essa viene riscontrata nel gene che codifica per la catena pesante della beta-miosina (MYH7) o per la *myosin binding protein C* (MYBPC3). Le mutazioni che riguardano altri geni, tra tutti i due geni codificanti per le troponine (TNNT2 e TNNI3) e il gene codificante per alfa-tropomiosina (TPM1), sono invece meno frequenti (11).

Essendo una patologia autosomica dominante, ogni figlio di un individuo affetto da cardiomiopatia ipertrofica geneticamente determinata ha una probabilità del 50% di sviluppare la patologia, e si suppone che la patologia colpisca in ugual misura donne e uomini. Ciò nonostante, i dati in letteratura mostrano una sostanziale predominanza nel genere maschile (60%), e questo sembra essere dovuto ad una sottostima della patologia nelle donne, le quali ricevono la diagnosi meno frequentemente e in età più avanzata rispetto agli uomini (12–14).

Dal punto di vista epidemiologico, il calcolo delle misure di frequenza delle cardiomiopatie è decisamente complesso. Innanzitutto, la distribuzione geografica delle varianti genetiche patogenetiche influenza la stima della prevalenza nelle diverse popolazioni, etnie, regioni e nazioni. Inoltre, i criteri diagnostici di alcune cardiomiopatie possono introdurre limiti nella valutazione della reale prevalenza della patologia nella popolazione generale. Infine, frequentemente i dati epidemiologici non sono raccolti in maniera sistematica a livello nazionale ed internazionale. Ciò nonostante, i dati di più recente acquisizione suggeriscono che la cardiomiopatia ipertrofica abbia una prevalenza nella popolazione caucasica adulta dello 0.2%, e un'incidenza nella popolazione pediatrica compresa tra lo 0.002% e lo 0.005%. Negli afroamericani, invece, si stima una prevalenza maggiore rispetto alla popolazione di etnia caucasica, anche se questi dati provengono da studi con una numerosità campionaria ridotta, per cui devono essere confermati tramite studi più grandi (15–18).

Cardiomiopatia aritmogena

La cardiomiopatia aritmogena (o ACM) è una patologia del muscolo cardiaco geneticamente determinato, il cui marker patologico è la sostituzione fibroadiposa del miocardio del ventricolo destro. È una malattia ereditaria del muscolo cardiaco

con trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da una penetranza incompleta ed un'insorgenza tipicamente dall'adolescenza, dovuta principalmente a mutazioni che interessano numerosi geni codificanti per le proteine desmosomiali. La maggioranza delle mutazioni avviene su geni codificanti proteine quali placofilina-2 (PKP2), desmogleina 2 (DSG2) e desmoplachina (DSP), ma possono essere coinvolti anche molti altri geni, tra cui i geni codificanti per desmocollina (DSC2), placoglobina (JUP) e lamina (LMNA) (1,2,19–28).

I desmosomi sono giunzioni cellulari fondamentali per il legame intercellulare e per conferire resistenza meccanica alle sollecitazioni tissutali di varie tipologie di cellule, tra cui i miocardiociti. Nei soggetti affetti da cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, la mutazione di uno o più dei geni precedentemente elencati comporta un difetto nell'interazione tra le proteine desmosomiali e un'interruzione dell'adesione cellulare, in particolar modo in condizioni di elevata sollecitazione meccanica, con conseguente morte cellulare. Inoltre, le proteine desmosomiali mutate determinano un'aberrazione nella via di signalling Wnt, normalmente inattivata nei cardiomiociti differenziati ma in grado di riattivarsi in risposta a stimoli di stress patologico. L'infiammazione derivante dai difetti di interazione tra le proteine desmosomiali determina quindi la riattivazione aberrante della via di signalling Wnt, con conseguente rimodellamento cardiaco patologico, trasformazione dei miocardiociti in adipociti, deposizione di tessuto fibrotico e, in ultima istanza, progressione di malattia (29–32).

Quest'entità clinica è stata originariamente denominata “displasia aritmogena del ventricolo destro” in quanto era stata osservata una predisposizione ad episodi di aritmia anche fatali a causa della presenza di sostituzione fibroadiposa principalmente in tre siti del ventricolo destro, formanti il “triangolo della displasia”: l'infundibolo anteriore, l'apice e la parete inferiore/diaframmatica. Sono state successivamente identificate quattro fasi clinico-patologiche principali: (i) una prima fase subclinica in cui le alterazioni patologiche non sono ancora visibili e la morte improvvisa può rappresentare la prima manifestazione della cardiomiopatia; (ii) una seconda fase durante la quale le anomalie ventricolari sono riscontrabili all'imaging e possono determinare lo sviluppo di aritmie talvolta sintomatiche, pur senza causare disfunzione ventricolare destra; (iii) una terza fase in cui il ventricolo destro va incontro a scompenso a causa della progressiva perdita di miocardio funzionante, con grave dilatazione e disfunzione sistolica, senza coinvolgimento

del ventricolo sinistro; (iv) infine, una quarta fase, con disfunzione biventricolare che mima la cardiomiopatia dilatativa e può necessitare, in alcuni casi, anche di trapianto (33,34).

Tuttavia, in seguito a studi su probandi e su modelli animali, è stato osservato che spesso i cuori interessati da questa patologia presentano una precoce degenerazione fibroadiposa anche del ventricolo sinistro, determinando le cosiddette forme “biventricolari”. Inoltre, una piccola percentuale dei casi presenta un coinvolgimento prevalentemente del ventricolo sinistro e un interessamento del ventricolo destro virtualmente assente. Questo suggerisce che le varie forme clinico-patologiche riscontrate potrebbero rappresentare varie tappe all’interno di un “continuum” di fenotipi di malattia, non necessariamente con costante interessamento precoce del ventricolo destro e tardivo del ventricolo sinistro, bensì caratterizzato da ampia variabilità interindividuale, dalla forma classica con coinvolgimento prevalente del ventricolo destro ad una forma biventricolare sin dalle sue fasi iniziali. Questo ha comportato la proposta di modificare il nome di questa patologia in “cardiomiopatia aritmogena” (ACM) per riflettere l’evoluzione concettuale di una patologia del miocardio che coinvolga non solo il ventricolo destro, ma anche il ventricolo sinistro, nonché numerose modifiche dei criteri diagnostici necessari per l’identificazione di questa patologia, così da consentire una più agevole diagnosi anche delle forme non classiche (3,4,35–37).

La cardiomiopatia aritmogena era un tempo considerata una patologia endemica nel Nord-Est italiano, e in quanto tale era anche nota oltreoceano con il termine “Venetian Disease”, ovvero “malattia veneta”. Inoltre, pochi anni dopo l’identificazione dell’entità clinica isolata, ne fu anche scoperta una variante sindromica, descritta per la prima volta sull’isola greca di Naxos, alla quale deve il suo nome. La malattia di Naxos è una forma di ARVC autosomica recessiva, che coinvolge geni codificanti per la placoglobina e presenta una penetranza familiare del 90%. Essa rientra tra le varianti sindromiche poiché all’interessamento cardiaco sono sempre associati capelli lanosi e cheratosi palmoplantare, e il decorso clinico ricalca la storia naturale dell’ARVC classica, pur prevedendo una displasia mediamente a più grave e rapida progressione (36,38).

Ad oggi, questa patologia è ben riconosciuta nella maggior parte delle popolazioni globali, anche se esistono delle aree geografiche in cui si concentra un’elevata

prevalenza di casi, come il già citato Nord-Est italiano. Ciò nonostante, i criteri diagnostici ad oggi accreditati per consentire la diagnosi di ARVC sono molto complessi, e questo rappresenta un limite per la raccolta di dati riguardanti la diffusione nei vari Paesi. Le più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) riportano una prevalenza dello 0.078%, con una sensibile variabilità geografica anche all'interno dello stesso Paese (39–41).

Cardiomiopatia dilatativa

La cardiomiopatia dilatativa (o CMD) primaria è definita come la presenza di una dilatazione e di una disfunzione sistolica globale o segmentaria del ventricolo sinistro, le quali non possono essere spiegate esclusivamente da condizioni che comportino un sovraccarico emodinamico del ventricolo stesso, quali l'ipertensione arteriosa o deficit valvolari primitivi, o condizioni quali coronaropatie e difetti cardiaci congeniti. Nel caso in cui, invece, le condizioni precedentemente elencate rappresentino la causa eziologica della patologia, si parla di cardiomiopatia dilatativa secondaria (1).

In alcuni pazienti è riscontrabile una dilatazione del ventricolo sinistro con frazione d'eiezione conservata che non può essere conseguente ad un rimodellamento da esercizio fisico o ad altri fattori ambientali. Si preferisce non identificare questa entità clinica come cardiomiopatia ma, dato che potrebbe rappresentare una manifestazione precoce di cardiomiopatia dilatativa, si utilizza il termine "dilatazione ventricolare sinistra isolata" (2).

La principale causa di cardiomiopatia dilatativa acquisita è senza dubbio la miocardite, ovvero la patologia infiammatoria del muscolo cardiaco, la quale nella maggior parte dei casi è indotta da un'infezione virale. Tra i virus cardiotropici più comunemente causa di miocardite infettiva si ricordano gli Enterovirus (in particolare, Coxsackie B), gli Adenovirus, Parvovirus B19, la famiglia *Herpesviridae*, il virus dell'influenza e della parainfluenza. I virus rappresentano gli agenti patogeni più frequentemente responsabili di miocardite, la quale può, tuttavia, anche essere causata da un'infezione di natura batterica (per esempio, dalla spirocheta *Borrelia* spp., agente eziologico della malattia di Lyme), protozoica (come il *Trypanosoma cruzi*) e alcune specie di funghi. Tra le cause meno frequenti di miocardite rientrano anche patologie autoimmuni (quali l'artrite reumatoide e il

lupus eritematoso sistemico) e l'abuso di droghe e farmaci, che sembrano rappresentare il principale fattore di rischio per lo sviluppo di cardiomiopatia dilatativa correlata a miocardite linfocitica. Si stima che circa il 20% dei pazienti con miocardite possano sviluppare cardiomiopatia dilatativa entro 1 anno dall'evento infiammatorio, anche se gli effettivi dati riguardo alla progressione rimangono intrisi di incertezza a causa della difficoltà diagnostica delle miocarditi e della loro causa eziologica (42,43).

Altre possibili cause più rare di cardiomiopatia dilatativa acquisita sono le tossine, tra cui rientrano le sostanze d'abuso; se si esclude l'azione tossica dell'alcol, che sembra causare un processo infiammatorio parzialmente o totalmente reversibile con l'astensione, l'abuso cronico delle droghe ricreative (in particolar modo, amfetamine e cocaina) può provocare danni irreversibili e/o fibrosi al muscolo cardiaco, e per questo gli eventi cardiovascolari occupano il secondo posto tra le cause più frequenti di morte di soggetti tossicodipendenti (42,44).

Infine, anche alcuni farmaci oncologici sono gravati da cardiotoxicità: la classe farmacologica di chemioterapici più nota per questo effetto avverso sono le antracicline, le quali, infatti, presentano una dose cumulativa massima che non può essere superata durante il trattamento, ma anche Trastuzumab e alcuni inibitori dei checkpoint immunitari possono essere responsabili di danno cardiaco a breve e lungo termine (42,45,46).

Una discreta percentuale (10-20%) delle cardiomiopatie dilatative sporadiche o acquisite presentano una causa monogenica identificabile, e la frazione sale al 25-40% nel caso delle forme familiari. Le varianti troncanti della titina (o TTNtv) rappresentano le mutazioni genetiche più frequentemente riscontrate nei pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa. La titina è la proteina più estesa dell'organismo umano e riveste un ruolo fondamentale nell'integrità strutturale e funzionale del sarcomero; le sue varianti troncanti riducono la quantità di titina normale e determinano un'abbondanza di peptidi tronchi, i quali impediscono la miofibrillogenesi e ostacolano la normale funzionalità del sarcomero (47-50).

Meno frequentemente, le mutazioni possono riguardare geni codificanti per altre proteine del sarcomero, tra cui lamina A/C (LMNA), la catena pesante della beta-miosina (MYH7), filamina C (FLNC), desmoplachina (DSP) e le troponine (TNNT1 e TNNT2). In ultima istanza, tutte le mutazioni determinano un calo della

funzionalità del sarcomero e gravi alterazioni metaboliche, con uno shift metabolico verso un maggiore consumo di glucosio e un aumento dello stress ossidativo per i cardiomiociti, causando un rimodellamento ventricolare (51).

Va sottolineato che alcune mutazioni genetiche che riguardano proteine del sarcomero possono essere responsabili di due o più fenotipi diversi di cardiomiopatie. Per esempio, una mutazione nei geni codificanti per le troponine TNNT1 e TNNT2 può manifestarsi clinicamente sia come cardiomiopia ipertrofica sia come cardiomiopia dilatativa; oppure, una mutazione del gene della desmoplachina (DSP) può determinare una presentazione clinica con sovrapposizione di elementi di cardiomiopia dilatativa e di cardiomiopia aritmogena; inoltre, familiari con la stessa mutazione possono sviluppare fenotipi differenti di cardiomiopia. Questo suggerisce che in diversi fenotipi di cardiomiopatie ci può essere una sovrapposizione perlomeno parziale di pathway molecolari, e nelle fasi avanzate di patologia spesso le cardiomiopatie ipertrofica, aritmogena e restrittiva condividono alcuni elementi con la cardiomiopia dilatativa (42,52–54).

La cardiomiopia dilatativa è il fenotipo in assoluto più frequentemente riscontrato nella popolazione generale, con una prevalenza dello 0.036-0.4% nella popolazione adulta e dello 0.026% nella popolazione pediatrica; inoltre, si stima che nel 40% dei casi la cardiomiopia dilatativa rappresenti la causa di scompenso cardiaco con ridotta frazione d'eiezione nei pazienti che vengono arruolati in trial clinici. Questi valori supportano l'ipotesi che la cardiomiopia dilatativa rappresenti la probabile via finale di molte patologie che danneggiano il miocardio. Ciò nonostante, le reali prevalenze ed incidenze della cardiomiopia dilatativa potrebbero essere sottostimate a causa delle numerose eziologie che possono comportare una dilatazione del ventricolo sinistro (talvolta anche non diagnosticata) e per il fatto che ci può essere frequentemente una sovrapposizione con altri fenotipi di cardiomiopia (18,42,55).

Cardiomiopia restrittiva

Si definisce “cardiomiopia restrittiva” una patologia del miocardio caratterizzata da una fisiopatologia restrittiva di uno o entrambi i ventricoli, in presenza di uno o entrambi i volumi diastolici e/o sistolici normali o ridotti, e di spessori delle pareti

ventricolari normali. L'elemento patologico più caratterizzante della cardiomiopatia restrittiva è la disfunzione diastolica, la quale deriva da una malattia del miocardio che rende le pareti ventricolari più rigide rispetto al normale, in assenza di un aumento di spessore, comportando un ostacolo al fisiologico riempimento di sangue del ventricolo (1).

Nella maggior parte dei casi di cardiomiopatia restrittiva, le dimensioni e le funzionalità sistoliche di entrambi i ventricoli rimangono normali o ai limiti inferiori di normalità fino a quando non si raggiungono le fasi avanzate della patologia. Ciò nonostante, è raro che la contrattilità ventricolare sia completamente conservata anche nelle fasi precoci (56).

Le possibili cause di cardiomiopatia restrittiva sono numerose, e la principale classificazione eziologia adottata attualmente prevede una suddivisione di queste in quattro gruppi: malattie infiltrative, malattie da accumulo, malattie non infiltrative e malattie endomiocardiche. Tra queste, la causa in assoluto più comune di cardiomiopatia restrittiva è l'amiloidosi, seguita dalla sarcoidosi e l'emocromatosi ereditaria (56–58).

I pazienti che presentano una cardiomiopatia restrittiva causata esclusivamente da una mutazione genetica rappresentano una piccola minoranza del totale. Così come accade nei restanti fenotipi di cardiomiopatia, le mutazioni più frequenti coinvolgono geni codificanti per proteine del sarcomero, tra cui le troponine T (TNNT2) ed I (TNNT1), l'actina (ACTC) e la catena pesante della beta-miosina (56,59,60).

Sulla base dei dati attualmente disponibili, la cardiomiopatia restrittiva è il fenotipo meno frequentemente riscontrato, con un'incidenza stimata dello 0.0003% nella popolazione pediatrica. Ciò nonostante, è complesso offrire delle misure di frequenza puntuali, a causa della natura eterogenea dell'origine della cardiomiopatia e delle intrinseche difficoltà che si verificano nella diagnosi di queste patologie (17,56).

CLINICA DEI PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIA

I segni e sintomi di cardiomiopatia possono originare a qualunque età, ma il sospetto può nascere in contesti anche molto diversi tra loro. Il paziente con cardiomiopatia può presentare sintomi indicativi di patologia cardiovascolare, quali dispnea, dolore toracico, cardiopalmo, sincope o pre-sincope; questi sintomi, generalmente, portano il paziente a richiedere assistenza sanitaria di primo livello, ovvero si recano dal medico di medicina generale, dal pediatra di libera scelta oppure in pronto soccorso. In alcuni casi, il paziente viene ricoverato per scompenso cardiaco, per arresto cardiaco e/o per sospetta miocardite e, in seguito ad alcuni accertamenti, viene fatta la diagnosi di cardiomiopatia. Ciò nonostante, una discreta percentuale dei pazienti rimane completamente asintomatica fino ad una diagnosi incidentale, che avviene in seguito ad accertamenti richiesti come conseguenza di anomalie riscontrate a controlli di routine o programmi di screening, quali la visita di idoneità sportiva o la visita dal medico di medicina generale, oppure come conseguenza della diagnosi o della morte improvvisa di un familiare (2).

Dispnea

Si definisce “dispnea” un'esperienza soggettiva di disagio respiratorio che consiste in sensazioni qualitativamente distinte con intensità variabili. Quest'esperienza di disagio respiratorio deriva dall'interazione di molti possibili fattori fisiologici, psicologici, sociali ed ambientali, e può indurre delle risposte fisiologiche e comportamentali secondarie (61).

Così come il dolore, la dispnea è considerata un sintomo estremamente soggettivo che può essere percepito esclusivamente dalla persona che ne sta facendo esperienza, per cui una valutazione adeguata si può fondare esclusivamente sull'anamnesi del paziente e sulla sua testimonianza dell'evento. Inoltre, essendo un sintomo difficilmente identificabile in maniera univoca, spesso i pazienti tentano di definirlo con vari termini tra cui “fame d'aria”, “mancanza di fiato”, “fiato corto” o “difficoltà respiratoria” (61).

Le possibili cause di dispnea sono molto numerose e solo in una parte dei pazienti questo sintomo è riconducibile esclusivamente a problematiche di natura polmonare, quali infezioni o presenza di corpi estranei nelle vie aeree, ipossia

ambientale, asma, BPCO o edema polmonare acuto. Spesso, la dispnea può essere una conseguenza di una patologia cardiovascolare, quali l'infarto miocardico acuto, lo scompenso cardiaco congestizio o l'embolia polmonare. Infine, anche patologie quali le anemie e le emoglobinopatie, i disturbi d'ansia e gli attacchi di panico, alcune patologie che causano debolezza dei muscoli respiratori (come la miastenia gravis e il gruppo delle miopatie congenite) e alcuni stati fisiologici come la gravidanza o uno scarso livello di fitness cardiovascolare possono essere possibili cause di dispnea (62).

La significatività della dispnea è inversamente proporzionale all'intensità dell'esercizio fisico che è stata necessaria per provocare il sintomo. Per esempio, gli atleti d'élite possono svolgere esercizio fisico ad altissima intensità per lunghi periodi di tempo senza provare eccessivo disagio respiratorio, e la sensazione di "fiato corto" che viene percepita al termine dello sforzo è considerata assolutamente fisiologica. Al contrario, nei soggetti sedentari la dispnea potrebbe verificarsi dopo breve tempo a causa della scarsa abitudine al movimento, la quale determina un precoce e rapido aumento dei livelli di acido lattico nel sangue e un conseguente aumento dello stimolo ventilatorio. Nei pazienti con patologie cardiopolmonari e neuromuscolari, inoltre, il disagio respiratorio è generalmente più fastidioso e tende a comparire anche per sforzi di bassa intensità che fanno parte della routine quotidiana (come salire le scale o fare i lavori di casa) o, nei casi più gravi, essere presente anche a riposo. Questo rappresenta un segnale d'allarme per patologie molto avanzate e impone un attento studio del paziente, il quale potrebbe anche dover essere sottoposto a ricovero ospedaliero ai fini di migliorare il suo stato di salute (61,63,64).

Dolore toracico

Il dolore toracico rappresenta una delle principali ragioni d'accesso al Pronto Soccorso a livello globale, ed è un termine utilizzato da pazienti e medici per indicare un sintomo caratterizzato da varie possibili sensazioni spiacevoli o dolorose localizzate nella parte anteriore del torace (in posizione "retrosternale") che fanno temere un problema di origine cardiaca al soggetto che prova questo sintomo (65,66).

Nonostante la definizione di cui sopra faccia presupporre una sintomatologia prevalentemente dolorosa, i pazienti con problemi di natura cardiaca spesso riportano anche sensazioni di pesantezza, costrizione, pressione e bruciore a livello toracico, talvolta non localizzate esclusivamente in sede retrosternale, bensì irradiate a localizzazioni anche extra-toraciche quali le spalle, gli arti superiori, il collo, la schiena, l'addome superiore o la mandibola. Inoltre, il disagio toracico è spesso accompagnato da ulteriori sintomi indicativi ma non specifici per problemi di natura cardiaca, quali dispnea, nausea, astenia, diaforesi e senso di morte imminente.

È raccomandato che il paziente con dolore toracico acuto venga immediatamente condotto al Pronto Soccorso per accertamenti e, se necessario, per il trattamento della condizione che ha causato la sintomatologia. Tra i pazienti con dolore toracico che accedono ai reparti di Medicina d'Emergenza e Urgenza, tuttavia, solamente il 5.1% riceverà diagnosi di sindrome coronarica acuta, e in oltre il 50% dei pazienti la causa del dolore toracico non sarà riconducibile ad una problematica di natura cardiaca, bensì a patologie di diversa origine, tra le quali rientrano l'ulcera peptica, l'embolia polmonare, la dissecazione aortica e le polmoniti (65,67).

Per questo, l'accurata anamnesi del paziente con dolore toracico è di fondamentale importanza per guidare la diagnosi differenziale, e deve essere volta alla caratterizzazione della clinica del paziente nella maniera più precisa possibile: in particolare, è necessario indagare accuratamente riguardo la comparsa, la durata, le caratteristiche soggettive, la localizzazione e l'irradiazione del dolore, nonché i fattori precipitanti e alleviati (come il miglioramento o peggioramento dei sintomi con una modifica della posizione del paziente o nel corso delle diverse fasi della ventilazione) e i sintomi eventualmente associati al dolore toracico. Per esempio, il dolore toracico nella tipica posizione retrosternale e che non viene esacerbato o alleviato con i vari atti del respiro è indicativo di sindrome coronarica acuta, laddove un dolore toracico pungente e che peggiora con l'inspirazione e quando il paziente si trova in posizione supina è indicativo di pericardite (65,67–70).

A meno che non sia evidente che la causa del dolore toracico non è di natura cardiaca, ogni paziente con dolore toracico acuto dovrebbe essere sottoposto ad un elettrocardiogramma a 12 derivazioni. Questa semplice valutazione, che dovrebbe

essere completata entro dieci minuti dall'arrivo del paziente alla struttura sanitaria, unita all'accurata anamnesi, all'esame obiettivo e al dosaggio degli enzimi cardiaci del paziente, è fondamentale per poter indirizzare correttamente l'iter diagnostico e terapeutico del paziente. Va, inoltre, ricordato che un unico ECG non patologico non è sufficiente per escludere l'ipotesi diagnostica della sindrome coronarica acuta, per cui, se questa non riuscisse ad essere scartata con ulteriori accertamenti, l'ECG andrebbe ripetuto ad intervalli ravvicinati e regolari, e dovrebbe essere sempre confrontato con ECG precedenti, se disponibili. Ulteriori eventuali indagini che risultano spesso utili per chiarire il quadro clinico del paziente con dolore toracico sono la radiografia del torace e l'ecocardiografia (65).

Nel paziente con cardiomiopatia, il dolore toracico è generalmente di natura anginosa, ovvero compare quando le richieste metaboliche del miocardio malato aumentano e si verifica una temporanea riduzione della sua perfusione, la quale, tuttavia, non perdura sufficientemente a lungo per provocare danno cardiaco permanente. Nella maggior parte dei casi, inoltre, questo avviene in assenza di significativa aterosclerosi del circolo coronarico, la quale rappresenta, invece, la principale causa di infarto del miocardio acuto nella popolazione (65,71).

Dal punto di vista fisiopatologico, il dolore toracico che viene provato dal paziente con cardiomiopatia può essere riconducibile a diversi meccanismi a seconda del fenotipo di patologia considerato. Per esempio, l'ischemia che si verifica nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica è dovuta all'incapacità del circolo arteriolare coronarico di adattarsi efficacemente all'aumento di massa muscolare del ventricolo, esitando quindi in una perfusione subottimale. Invece, il dolore toracico che si verifica nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena sembra essere dovuto all'infiammazione tissutale, la quale rappresenta un fattore in grado di accelerare la progressione di malattia, causando un peggioramento dell'adesione cellulare. In rari casi, i pazienti con cardiomiopatia aritmogena vanno incontro alle cosiddette "*hot phases*", ovvero presentazioni cliniche caratterizzate da dolore toracico acuto e rilascio di enzimi miocardici che vengono poste in diagnosi differenziale con infarto del miocardio acuto e miocarditi (19,71-73).

Sincope

Con il termine “sincope” si intende un’improvvisa e transitoria perdita di coscienza e di tono muscolare, provocata da un altrettanto improvviso e transitorio crollo della perfusione cerebrale e seguita da un rapido e completo recupero spontaneo, che può dipendere da molteplici cause.

Si riconoscono, infatti, tre categorie principali di sincope: le sincopi riflesse/neuromediate (tra cui rientrano le forme vasovagali, le forme senocarotidiche e le situazionali), le sincopi da ipotensione ortostatica (le quali possono essere causate da farmaci, da deplezione di volume circolante o da insufficienza autonoma) e le sincopi di origine cardiaca (74).

Dato che, nella maggior parte dei casi, la sincope avviene quando il paziente non si trova in una struttura sanitaria, l’anamnesi accurata e l’esame obiettivo rappresentano il naturale punto di partenza dello studio del paziente in esame. Il primo obiettivo dell’inquadramento clinico-diagnostico è rappresentato dalla imprescindibile distinzione di una vera sincope da altre condizioni capaci di riprodurre un quadro clinico di perdita di coscienza transitoria (o “TLOC”). Con il termine “perdita di coscienza transitoria” si intende uno stato di perdita di coscienza reale o apparente con perdita di consapevolezza, caratterizzato da amnesia per il periodo di incoscienza, controllo motorio anormale, perdita di reattività e breve durata; tra le possibili cause, oltre alla già citata sincope, rientrano anche le crisi epilettiche generalizzate, i traumi cranici, le pseudosincopi psicogene e patologie più rare quali i TIA vertebro-basilarie o le emorragie subaracnoidee (74,75).

Elementi che corroborano l’ipotesi diagnostica di sincope di origine cardiaca sono: sincope avvenuta durante lo sforzo fisico o in posizione supina, sincope immediatamente preceduta da cardiopalmo, anamnesi familiare positiva per morte improvvisa inspiegata, anamnesi patologica remota positiva per patologie cardiache strutturali o per patologie coronariche, ECG di base patologico e suggestivo di sincope a causa aritmica (74).

Le sincopi di origine cardiaca sono tipicamente secondarie ad un’aritmia che altera la conduzione elettrica attraverso il miocardio oppure ad un difetto cardiaco meccanico e/o strutturale, più frequentemente cardiopatia ischemica e disturbi delle valvole cardiache (in particolare stenosi aortica). Tra i due, il meccanismo aritmico è riconosciuto come il più frequentemente responsabile di sincopi di origine

cardiaca, anche se è opportuno affermare che i due processi sono spesso correlati, dato che un difetto cardiaco meccanico e/o strutturale può spesso indurre fenomeni aritmici.

Sia le aritmie sia i difetti cardiaci strutturali portano alla sincope secondo lo stesso meccanismo, ovvero determinando un calo della gittata cardiaca alla quale consegue una transitoria ipoperfusione cerebrale e, in conclusione, alla perdita di coscienza. Le bradiaritmie determinano un rallentamento patologico del battito cardiaco dal quale deriva un importante calo del flusso sistolico, mentre le tachiaritmie determinano un'accelerazione esagerata, tale per cui la fase diastolica è troppo breve per consentire un adeguato riempimento ventricolare. I difetti strutturali, invece, possono provocare un calo della gittata cardiaca secondo varie modalità, tra cui l'ostruzione meccanica cronica all'efflusso ventricolare o l'ipotensione dovuta ad un'alterazione del riempimento in caso di riduzione del precarico in presenza di disfunzione diastolica (76,77).

Nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, la sincope inspiegata rappresenta un predittore indipendente per morte improvvisa cardiaca (SCD, "sudden cardiac death") e per shock appropriato del defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD). Per quanto riguarda i restanti fenotipi, tra cui la cardiomiopatia aritmogena e dilatativa, i dati attualmente disponibili in letteratura riguardanti la prevalenza di sincope di origine cardiaca e il conseguente rischio di morte improvvisa sono più limitati. Ciò nonostante, le linee guida della Società Europea di Cardiologia per la diagnosi e la gestione della sincope raccomandano di valutare l'impianto di ICD in questi pazienti in accordo con le loro caratteristiche cliniche e i risultati ottenuti tramite l'ausilio di alcuni score predittivi del rischio di morte improvvisa cardiaca (2,74).

Cardiopalmo

Si definisce cardiopalmo (o palpitazioni) la spiacevole sensazione soggettiva del proprio battito cardiaco, il quale non è generalmente presente al di fuori di peculiari situazioni di stress emotivo o di intenso sforzo fisico. Si distinguono diversi tipi di cardiopalmo: il cardiopalmo ansioso, il cardiopalmo tachicardico e il cardiopalmo extrasistolico (78).

Il cardiopalmo ansioso è generalmente accusato da soggetti che riferiscono uno stato di angoscia e preoccupazione in corrispondenza o immediatamente in precedenza di momenti particolarmente stressanti. Questo cardiopalmo non è accompagnato da un aumento importante della frequenza cardiaca, è quello più comunemente riscontrato e ha una natura benigna (78).

Il cardiopalmo tachicardico, invece, si caratterizza per una comparsa e una scomparsa improvvisi, ed è accompagnato da un significativo aumento della frequenza cardiaca. Questo tipo di cardiopalmo può essere associato a tachicardie prodotte da patologie sistemiche quali l'ipertiroidismo o l'abuso di sostanze illecite (quali cocaina o amfetamine), ma può essere anche riscontrato in occasione di aritmie sopraventricolari o ventricolari (78).

Il cardiopalmo extrasistolico, infine, viene percepito dalla maggior parte dei pazienti come un "battito mancante" e si associa frequentemente ad extrasistoli sopraventricolari e/o ventricolari (78).

Nella maggior parte dei soggetti sani dal punto di vista cardiovascolare, l'occasionale riscontro di cardiopalmo è benigno e, in seguito ad anamnesi accurata, non pone indicazione ad eventuali approfondimenti. Nei soggetti con cardiopatie morfologiche e/o strutturali, invece, il medesimo raffronto rappresenta un potenziale segnale d'allarme in quanto potrebbe essere causato da eventi aritmici molto pericolosi. La palpitazione di origine sconosciuta viene considerata ad alto rischio qualora il paziente presentasse uno o più tra una sospetta o accertata cardiopatia, ECG patologico, familiarità per morte improvvisa, età avanzata, associazione con sincope o altri sintomi di impegno emodinamico e caratteristiche tachicardiche. In questi casi, e in tutti i casi in cui la raccolta anamnestica non risultasse sufficiente per accertare la benignità del sintomo, devono essere eseguiti esami di secondo livello volti alla diagnosi di un'eventuale cardiopatia strutturale e alla documentazione del ritmo cardiaco in occasione degli episodi di cardiopalmo (78,79).

A seconda della patologia strutturale sospettata, l'iter di accertamenti richiesti può essere modificato. L'ECG dinamico delle 24 ore secondo Holter è un'opzione valida e di facile accesso per la registrazione del ritmo cardiaco durante gli episodi di cardiopalmo nei pazienti che riferiscono episodi frequenti, ma diventa poco sensibile nei soggetti con sintomatologia sporadica; in questi casi, si tende a

preferire l'utilizzo di *loop recorder* (anche impiantabili) in caso di sintomatologia almeno settimanale o addirittura mensile (78,80).

Arresto cardiaco improvviso e morte improvvisa cardiaca

Nei casi più drammatici, la prima presentazione clinica è un arresto cardiaco, che può avvenire a riposo, durante lo sforzo fisico oppure nel sonno; questi pazienti, generalmente giovani e rimasti asintomatici fino all'evento, non sempre vengono rianimati con successo, per cui la morte cardiaca improvvisa rappresenta il loro primo e unico sintomo.

La morte cardiaca improvvisa si definisce come una morte inaspettata, non traumatica, che sopraggiunge entro un'ora dall'inizio o dal peggioramento della sintomatologia (arresto cardiaco testimoniato) o, se non testimoniato, entro 24h dall'ultima volta che il paziente è stato visto vivo. La morte cardiaca improvvisa può essere preceduta da sintomi quali dolore toracico, dispnea, palpitazioni, presincope e sincope, ma molti soggetti non presentano alcuna avvisaglia prima dell'evento infausto (81).

Per definizione, un paziente che va incontro a morte improvvisa cardiaca non sopravvive; in caso contrario, si parla di morte improvvisa cardiaca abortita, oppure di arresto cardiaco improvviso (81).

La morte improvvisa da arresto cardiaco è uno dei maggiori problemi di salute pubblica internazionale e rappresenta circa il 15-20% di tutte le cause di morte. La maggior parte di queste si verifica nella popolazione adulta e meno dell'1% delle morti improvvise cardiache colpisce individui di età inferiore a 35 anni; ciò nonostante, all'interno popolazione giovane le morti improvvise rappresentano una percentuale maggiore relativamente al numero totale delle morti (81).

Si stima che la cardiomiopatia ipertrofica sia responsabile del 40% delle morti improvvise nell'atleta negli Stati Uniti, mentre in Veneto questo primato spetta alla cardiomiopatia aritmogena, la quale è, inoltre, la seconda causa di morte improvvisa nel giovane (19,40,82-86).

ITER DIAGNOSTICO NEL PAZIENTE CON SOSPETTA CARDIOMIOPATIA

Le più recenti linee guida sulle cardiomiopatie della Società Europea di Cardiologia raccomandano che tutti i pazienti con sospetta o confermata diagnosi di cardiomiopatia vengano sottoposti ad una valutazione sistematica utilizzando un approccio multiparametrico. Questa valutazione dovrebbe includere un'accurata anamnesi personale e familiare, con uno studio della genealogia del paziente esteso perlomeno fino ai familiari di terzo grado (bisnonni), l'esame obiettivo del paziente, uno o più ECG a 12 derivazioni, la registrazione del ritmo cardiaco tramite ECG dinamico delle 24 ore secondo Holter, vari test di laboratorio a seconda della specifica patologia sospettata e metodiche di diagnostica per immagini (2,87–90).

I due obiettivi principali della valutazione sistematica sono: (i) stabilire e caratterizzare la presenza di uno dei cinque principali fenotipi di cardiomiopatia; (ii) identificare, se possibile, l'agente eziologico alla base della patologia (91).

Lo scheletro della valutazione sistematica rimane invariato anche nel caso in cui il sospetto di cardiomiopatia origini in un bambino dato che, fatta eccezione per le forme ad esordio infantile (<1 anno di vita), le cardiomiopatie pediatriche hanno caratteristiche sovrapponibili alle patologie con presentazione in età adulta o adolescenziale. Ciò nonostante, le cardiomiopatie ad insorgenza in età pediatrica spesso rappresentano gli estremi opposti dello spettro delle patologie del muscolo cardiaco: si possono, infatti, presentare come l'espressione fenotipica di un determinato fenotipo di cardiomiopatia, spesso asintomatica e identificato grazie allo screening familiare, oppure sotto forma di una patologia grave ad esordio precoce, con una rapida progressione di malattia e prognosi scarsa, in linea con le presentazioni in età adulta più avanzate. Tuttavia, data la rarità delle varie cardiomiopatie nella popolazione pediatrica, i dati presenti in letteratura riguardanti l'iter diagnostico e gestionale del bambino sono più limitati (2,92).

Anamnesi ed esame obiettivo

Come descritto in precedenza, i sintomi più frequentemente riportati dal soggetto con cardiomiopatia sono dispnea, dolore toracico, sincope e cardiopalmo, di conseguenza la raccolta anamnestica dovrebbe indagare la presenza di questi nella storia personale del paziente. Ciò nonostante, la loro assenza non consente

un'esclusione aprioristica dell'ipotesi diagnostica di cardiomiopatia, dato che numerosi individui con cardiomiopatia non lamentano sintomi fino alla diagnosi.

Esistono alcuni elementi clinici che, inoltre, possono indirizzare fortemente addirittura la diagnosi eziologica della patologia. Per esempio, come detto in precedenza, l'associazione di capelli lanosi e cheratosi palmoplantare ai fenotipi aritmogeno e dilatativo suffragano l'ipotesi diagnostica, rispettivamente, di malattia di Naxos e di sindrome di Carvajal (2,38,93).

Nell'acquisizione di dati riguardanti l'eventuale familiarità del paziente per cardiomiopatia, invece, si dovrà porre particolare attenzione ad eventuali morti improvvise (che potrebbero essere anche scambiate per morti accidentali, quali morti in incidenti stradali con circostanze non del tutto chiarite o morti per annegamento), trapianti di cuore, necessità di impianto di defibrillatore o pacemaker in paziente altrimenti sano dal punto di vista cardiologico, scompenso cardiaco inspiegato ed elementi suggestivi per patologie sistemiche (2).

Infine, deve essere sempre considerata l'età alla quale sono comparsi i primi sintomi suggestivi di problematiche di natura cardiaca. Come enunciato in precedenza, i segni e sintomi di cardiomiopatia possono essere presenti a qualunque età, ma se la patologia è già manifesta alla nascita o nel primo anno di vita aumenta la probabilità che questa sia dovuta a patologie metaboliche ereditarie (quali le patologie da accumulo) o a sindromi caratterizzate da deficit malformativi (2).

Esami ematochimici

Gli esami di laboratorio di primo livello sono test raccomandati in tutti i pazienti con cardiomiopatia sospetta o confermata ai fini di ottenere maggiori informazioni riguardanti l'eziologia della cardiopatia, valutarne la gravità e identificare puntualmente eventuali manifestazioni extracardiache e disfunzioni d'organo secondarie alla cardiomiopatia. Gli esami di primo livello suggeriti dalle linee guida per la gestione e il trattamento delle cardiomiopatie pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia nel 2023 differiscono a seconda del fenotipo considerato, ma nella maggior parte dei casi includono l'emocromo, i test atti alla valutazione della funzionalità epatica, renale e tiroidea, nonché creatinichinasi (CK/CPK), NT-proBNP e la troponina T ad alta sensibilità (hs-cTnT) per una valutazione preliminare della funzionalità del muscolo cardiaco (2).

Gli esami di laboratorio di secondo livello, invece, dovrebbero essere considerati in pazienti con cardiomiopatia e segni di patologia extracardiaca per indirizzare il riscontro di una causa metabolica o sindromica di cardiomiopatia (2).

Elettrocardiogramma

L'elettrocardiogramma a 12 derivazioni rappresenta spesso il primo test in grado di suggerire una possibile cardiomiopatia nel soggetto in esame e, nonostante possa risultare completamente normale in una piccola percentuale di soggetti, il riscontro di anomalie all'ECG è comune in tutti i fenotipi di cardiomiopatia. Inoltre, nei soggetti asintomatici le anomalie all'ECG possono precedere le manifestazioni cliniche anche di diversi anni.

Per questo, è raccomandato sottoporre ad ECG un paziente con cardiomiopatia sospetta o confermata in occasione di ogni prima visita; inoltre, è consigliato ripetere l'ECG ogniqualvolta si verifichi un'alterazione della sintomatologia nel paziente con diagnosi accertata (2).

Senza l'adeguato contesto clinico, le caratteristiche di un ECG di un paziente con cardiomiopatia potrebbero suggerire la presenza di patologie differenti, tra tutte la cardiomiopatia ischemica. Invece, se eseguita in combinazione con gli elementi riscontrati con la storia clinica del paziente e con le metodiche di diagnostica per immagini quali l'ecocardiogramma e la risonanza magnetica cardiaca, l'interpretazione del quadro elettrocardiografico permette di sbilanciare la diagnosi verso l'ipotesi della cardiomiopatia (2).

Le anomalie elettrocardiografiche in un paziente con cardiomiopatia sono spesso aspecifiche. Ciò nonostante, esistono alcune caratteristiche le quali, se riscontrate, possono indirizzare l'ipotesi diagnostica verso uno specifico fenotipo di cardiomiopatia. Per esempio, un pattern suggestivo di ipertrofia ventricolare sinistra (con deviazione assiale sinistra, voltaggi precordiali aumentati e anomalie dell'intervallo ST e dell'onda T) associato o meno ad anomalie delle onde Q, spesso strette e profonde, con un pattern *dagger-like* nelle derivazioni laterali (I, aVL, V5-V6) e/o inferiori (DII, DIII e aVF) dovrebbe far originare un sospetto di cardiomiopatia ipertrofica (2,94).

Ulteriori caratteristiche indicative di cardiomiopatia ipertrofica possono essere l'onda P mitralica, segni di sindrome di Wolff-Parkinson-White (intervallo PR corto e/o onda delta, soprattutto nelle patologie da accumulo), onde T invertite “giganti” nelle derivazioni precordiali e aritmie di diversa natura (prevalentemente fibrillazione atriale e tachicardie sopraventricolari) (2,94) (Figura 4).



Figura 4: ECG indicativo di ipertrofia ventricolare settale asimmetrica in paziente con cardiomiopatia ipertrofica. Si osservano voltaggi precordiali aumentati e onde Q profonde e strette (<40 ms) nelle derivazioni I, aVL, V5-V6. Da Kelly BS, Mattu A, Brady WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: electrocardiographic manifestations and other important considerations for the emergency physician. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2023 Jun 6];25(1):72–9.

Il tipico quadro elettrocardiografico del paziente con cardiomiopatia aritmogena presenta un ritardo destro atipico associato a onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3). L'inversione dell'onda T può interessare anche V4-V6 nel caso in cui ci fosse un coinvolgimento del ventricolo sinistro, e questo è tipicamente accompagnato dal riscontro di bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche. Può essere anche riscontrata un'anomalia della depolarizzazione piuttosto suggestiva di quadri avanzati di cardiomiopatia aritmogena, nota come “onda epsilon”, identificabile sul tracciato elettrocardiografico come indentatura del primo tratto del segmento ST con una forma che ricorda la lettera greca. Infine, i pazienti con cardiomiopatia aritmogena presentano spesso frequenti battiti ectopici ventricolari (BEV) e/o tachicardia ventricolare (sostenuta e non) con morfologia a blocco di branca sinistra (2,37,94) (Figure 5-6).

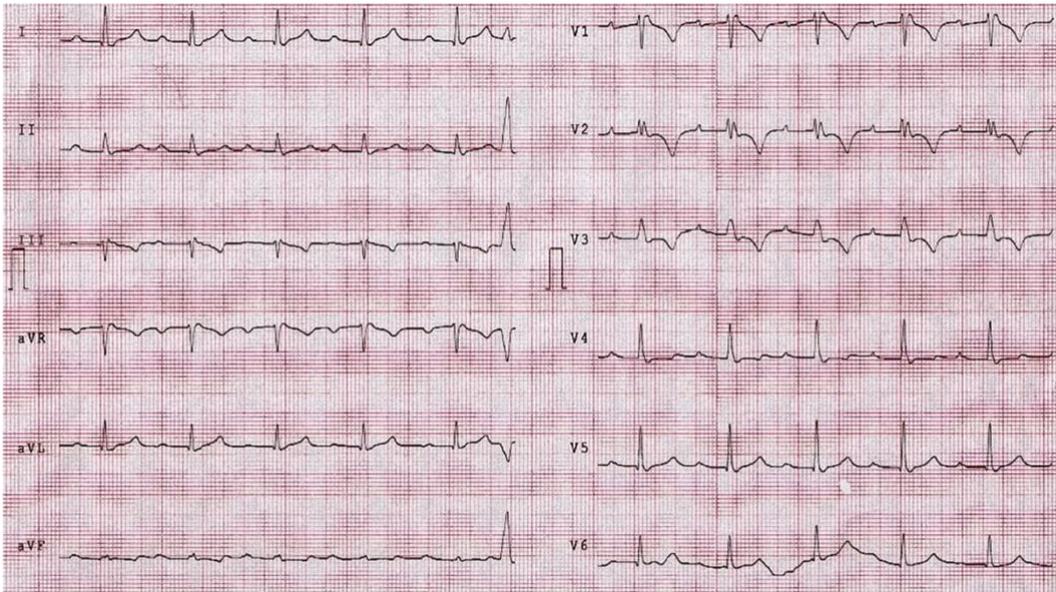


Figura 5: ECG a riposo di un paziente con cardiomiopatia aritmogena con prevalenza destra. Si osservano onde T invertite nelle derivazioni precordiali V1-V3, nonché la caratteristica onda epsilon in V1. Da Calò L, Oliviero G, Crescenzi C, Romeo F, Martino A, Bressi E, et al. *Electrocardiogram in arrhythmogenic cardiomyopathy*. *European Heart Journal Supplements: Journal of the European Society of Cardiology* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Mar 21];25(Suppl C):C169.

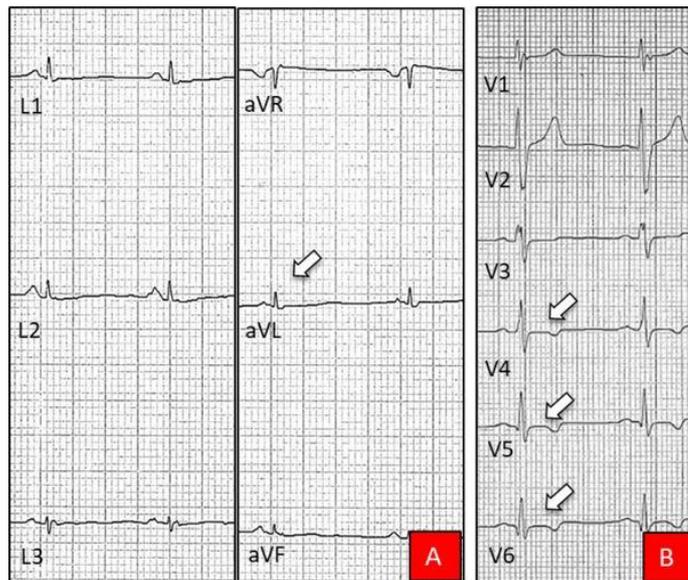


Figura 6: elementi elettrocardiografici caratteristici di cardiomiopatia aritmogena con prevalenza sinistra. Bassi voltaggi ($QRS < 0.5 \text{ mV}$) nelle derivazioni periferiche (A), T invertite nelle derivazioni precordiali V4-V6 (B). Modificata da Corrado D, Basso C. *Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy*. *Heart*. 2021 Jul 13;heartjnl-2020-316944.

Per quanto riguarda la cardiomiopatia dilatativa, i pazienti con ritmo sinusale presentano spesso delle anomalie dell'onda P compatibili con dilatazione atriale sinistra o biatriale.

Nella maggior parte dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa avanzata, inoltre, l'elettrocardiogramma mostra disturbi aspecifici della conduzione atrioventricolare e intraventricolare quali BAV di I grado, blocco fascicolare sinistro, allargamento aspecifico dei complessi QRS e blocchi di branca sinistra incompleti o completi (2,94).

ECG dinamico secondo Holter

L'ECG dinamico secondo Holter rappresenta una metodica di monitoraggio del ritmo cardiaco del paziente tramite una rilevazione continua del tracciato elettrocardiografico mediante un dispositivo ambulatoriale portatile. La registrazione può essere continua (di una durata minima di 8-12 ore) o più raramente intermittente qualora il paziente venisse istruito ad attivare la registrazione non appena inizia la percezione dei sintomi. Nella maggior parte dei casi, la registrazione ha una durata di circa 24 o 48 ore (95).

Il riscontro di rari BESV e BEV isolati alla registrazione ECG prolungata secondo Holter è comune sia nei soggetti sedentari sia negli individui che svolgono regolare esercizio fisico. Ciò nonostante, i BEV rappresentano una possibile spia di malattia a rischio di morte improvvisa, per cui ogni riscontro durante un ECG a riposo o sotto sforzo dovrebbe essere adeguatamente approfondito e contestualizzato nel singolo paziente. In particolare, l'eventuale associazione dei BEV con una cardiopatia risulta essere il principale elemento influenzante la prognosi dell'individuo, mentre invece questa non pare essere influenzata in assenza di patologia cardiaca sottostante. Nell'interpretazione degli ECG dinamici secondo Holter del nostro studio abbiamo ricercato le seguenti informazioni:

- Numero totale di battiti registrati;
- Ritmo prevalente documentato nelle 24 ore;
- Frequenza cardiaca minima, massima, media diurna e media notturna;
- Numero e morfologia degli eventuali battiti ectopici ventricolari registrati, oltre che delle eventuali coppie, triplette e run di tachicardia ventricolare;
- Numero e durata delle eventuali pause sinusali o associate a blocco atrio-ventricolare documentate durante la registrazione;
- Eventuali alterazioni dinamiche del tratto ST-T;
- Eventuali alterazioni dinamiche dell'intervallo QT (96–100).

Ecocardiogramma

L'ecocardiogramma transtoracico è il primo esame di imaging che viene proposto ai fini di approfondimento nei pazienti con sospetta cardiomiopatia perché è un test di rapida esecuzione, non invasivo, con un rischio minimo di complicanze per il paziente e relativamente economico. Inoltre, in buona parte dei casi, l'esecuzione di ecocardiogramma consente di suffragare fortemente o addirittura confermare l'ipotesi diagnostica. Ciò nonostante, l'ecocardiogramma rientra nei test "operatore-dipendenti", dato che sia la fase di acquisizione sia la fase di interpretazione di immagini dipendono dal posizionamento di una sonda emittente onde sonore da parte di un operatore. Di conseguenza, l'operatore responsabile dell'esecuzione del test deve essere adeguatamente formato sia nell'acquisizione sia nell'interpretazione di immagini, così da ottenere risultati i più accurati possibili.

L'obiettivo primario dell'esaminazione tramite esame ecocardiografico è la valutazione delle caratteristiche strutturali e funzionali dell'intero cuore. È importante ricordare che i valori considerati normali per le diverse caratteristiche strutturali e funzionali del cuore acquisite tramite ecocardiogramma risentono di moltissime variabili non modificabili dell'individuo. Per questo, nell'interpretazione di questi dati è sempre opportuno tenere in considerazione il genere, l'area di superficie corporea (BSA) e l'età del soggetto in esame (101).

Nonostante le numerose informazioni che permette di acquisire, l'ecocardiogramma presenta diversi importanti limiti, soprattutto riguardanti la caratterizzazione tissutale miocardica e la valutazione di eventuali aree di fibrosi. In questo contesto, è necessario valutare lo studio del cuore tramite risonanza magnetica cardiaca, esame di terzo livello che rappresenta il gold standard diagnostico per la valutazione dei parametri sopracitati (102).

Risonanza magnetica nucleare cardiaca

La risonanza magnetica nucleare è un metodo di imaging che basa il suo funzionamento sulla generazione di forti campi magnetici e di onde a radiofrequenza. La risonanza magnetica cardiaca rappresenta una declinazione di questo principio sempre più diffusa e che trova indicazione in un numero molto elevato di contesti clinici, tra cui le cardiomiopatie. L'esecuzione di una risonanza

magnetica cardiaca con mezzo di contrasto è, infatti, raccomandata dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia in tutti i pazienti con sospetta o accertata cardiomiopatia che vengano sottoposti ad una prima valutazione (2).

Come detto in precedenza, la RM cardiaca riveste un ruolo fondamentale come metodica di terzo livello nell'eventuale approfondimento di alcune caratteristiche di patologia che non possono essere adeguatamente valutate con metodiche di primo o secondo livello: oltre alla non-invasività, caratteristica condivisa con l'ecocardiogramma, la risonanza magnetica cardiaca non necessita dell'acquisizione di una finestra acustica e permette di ottenere un'ottima caratterizzazione tissutale, la quale risulta particolarmente preziosa nel contesto delle cardiomiopatie (2).

La valutazione iniziale di un paziente con cardiomiopatia che effettua una risonanza magnetica cardiaca dovrebbe includere immagini acquisite con diverse tipologie di sequenze, tra cui le cosiddette "cine-imaging" (che permettano di visualizzare il cuore nelle varie fasi del ciclo cardiaco), le sequenze T1 e T2 pesate e il *late gadolinium enhancement*, che valuta l'eventuale accumulo di mezzo di contrasto dovuto all'aumento di spazio intercellulare (nella maggior parte dei casi dovuto alla presenza di aree necrotiche e/o fibrotiche o a patologie infiltrative del miocardio), le quali determinano un mancato *wash-out* del mezzo di contrasto (2,103,104).

Ciò nonostante, esistono ancora diversi limiti che possono rendere più difficoltoso l'accesso alla prestazione, quali il costo elevato dell'apparecchio e dell'esecuzione dell'esame, nonché la disponibilità di professionisti adeguatamente istruiti e preparati all'utilizzo del macchinario e all'interpretazione dei risultati (102,105).

Test genetico

Le forme familiari di cardiomiopatia possono presentare diverse modalità di trasmissione, ma nella maggior parte dei casi è presente un'ereditarietà di tipo autosomico dominante, mentre i rimanenti pattern di ereditarietà rappresentano una minoranza del totale (2).

Le cardiomiopatie sono caratterizzate da una marcata eterogeneità genetica e allelica, per cui molte varianti genetiche in molti geni diversi possono causare il medesimo fenotipo di cardiomiopatia. Le varianti patogenetiche più rare, inoltre,

sembrano presentare più frequentemente i fenomeni della penetranza incompleta ed età-correlata, nonché dell'espressività variabile. Questo significa che non sempre tutti gli individui con una determinata mutazione genetica in grado di causare lo sviluppo di cardiomiopatia andranno incontro a manifestazione della patologia, e che ci può essere un'ampia variabilità in termini di età di esordio e di gravità della patologia in coloro che la manifesteranno. Quest'ampia variabilità potrebbe essere dovuta a diversi fattori, tra cui l'eterogeneità tra le diverse mutazioni genetiche causative, il contributo di fattori esterni (tra cui l'esercizio fisico) e fattori genetici aggiuntivi (2,52,106–108).

La ricerca di mutazioni genetiche responsabili di cardiomiopatie ereditarie a trasmissione mendeliana rappresenta un ausilio diagnostico ormai ben sedimentato nella gestione clinica delle famiglie in cui queste patologie sono state identificate. Tra i principali benefici del test genetico rientrano la possibilità di una conferma diagnostica e di una migliore definizione prognostica, nonché l'acquisizione di maggiori informazioni per quanto riguarda la gestione terapeutica del paziente. Inoltre, il risultato del test genetico potrebbe influenzare le decisioni in ambito riproduttivo del paziente (2,109).

Nel caso in cui si giungesse ad un riscontro genetico convincente nel paziente considerato, è possibile offrire test genetici "a cascata" ai familiari di primo grado a rischio di sviluppare la cardiomiopatia considerata. Questa raccomandazione non è, invece, indicata nel caso in cui la variante identificata fosse di significato incerto (2).

Il counselling genetico è un processo condotto da professionisti che hanno ricevuto una specifica formazione che dovrebbe essere proposto ai pazienti e alla loro famiglia al fine di comprendere e adattarsi all'impatto medico, psicosociale e familiare che una patologia genetica può avere. In tutti i pazienti con patologia genetica, tra cui coloro con cardiomiopatia ereditaria, il counselling genetico può migliorare la consapevolezza della propria malattia e ridurre le ripercussioni psicofisiche (2,110–115).

GESTIONE E TRATTAMENTO DEL PAZIENTE CON CARDIOMIOPATIA

Scompenso cardiaco

In alcuni casi, il paziente con cardiomiopatia può rimanere completamente asintomatico e mantenere un'aspettativa e una qualità della vita sovrapponibili a quelle della popolazione generale, in particolar modo se i deficit strutturali e/o funzionali sono di lieve entità. Ciò nonostante, la maggior parte dei pazienti va gradualmente incontro allo sviluppo dei sintomi precedentemente enunciati, ovvero dispnea, dolore toracico, sincope e cardiopalmo, e spesso questo accade alcuni anni dopo la comparsa di elementi suggestivi di cardiomiopatia all'elettrocardiogramma e all'ecocardiografia (2).

In alcuni pazienti, la disfunzione cardiaca diventa talmente marcata da determinare la comparsa di quadri conclamati di scompenso cardiaco, con l'aggiunta di segni e sintomi caratteristici quali la dispnea a riposo, l'affaticabilità, gli edemi declivi, il turgore delle giugulari e la ridotta tolleranza allo sforzo. Nelle fasce infantili della popolazione, inoltre, lo scompenso cardiaco può manifestarsi con tachipnea, scarso appetito e difficoltà durante l'alimentazione, sudorazione eccessiva e deficit/ritardi dello sviluppo (2,116).

Come raccomandato dalle più recenti linee guida riguardo la gestione e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia, generalmente l'eziologia dello scompenso cardiaco non dovrebbe influenzare la gestione del paziente. Per questo motivo, il trattamento dello scompenso cardiaco nel paziente con cardiomiopatia è indipendente dal fenotipo di cardiomiopatia, e il principale determinante nelle decisioni terapeutiche è la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro. Il paziente con scompenso cardiaco può, infatti, rientrare all'interno di tre diverse categorie:

- Scompenso cardiaco a frazione d'eiezione conservata (o *HFpEF*, acronimo inglese che sta per “*Heart Failure with preserved Ejection Fraction*”), nel caso in cui $LVFE \geq 50\%$);
- Scompenso cardiaco a frazione d'eiezione moderatamente ridotta (o *HFmrEF*, “*Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction*”), nel caso in cui $LVFE$ è compresa tra 41-49%;

- Scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta (o *HFrEF*, "*Heart Failure with reduced Ejection Fraction*"), nel caso in cui $LVFE \leq 40\%$) (116).

Nella maggior parte dei casi, i pazienti con cardiomiopatia avanzata presentano una disfunzione sistolica importante e rientrano quindi all'interno della terza categoria. La terapia medica nello scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta si basa su trial randomizzati controllati con coorti molto ampie, e include ACE inibitori, inibitori del recettore dell'angiotensina/della neprilisina (ARNI), beta-bloccanti, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e gli inibitori del trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i). Ciò nonostante, la risposta individuale alla terapia può dipendere da molti fattori, quali l'età, la mutazione genetica e contesti particolari, tra cui la gravidanza, di conseguenza in alcune occasioni è necessario tenere conto di accortezze gestionali diverse a seconda del diverso sottotipo di patologia (2,116).

Il trapianto di cuore ortotopico dovrebbe essere considerato nel paziente con cardiomiopatia e scompenso cardiaco gravato da sintomi moderati o severi e refrattari alla terapia farmacologica (NYHA III-IV) che soddisfano i criteri di inclusione. Inoltre, viene valutato come opzione terapeutica anche nei pazienti con aritmia ventricolare intrattabile e refrattaria alla terapia medica, invasiva e alla *device therapy* (utilizzo di pacemaker o ICD), in assenza di controindicazioni (2,116–119).

Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale è il più comune tipo di aritmia riscontrato nei pazienti con cardiomiopatia, con una prevalenza del 28.2% alla diagnosi e del 31.1% durante il follow-up. È associata ad un rischio aumentato di eventi cardioembolici, scompenso cardiaco e morte, e nei pazienti con cardiomiopatia la fibrillazione atriale è più frequentemente associata a sintomi più gravi e ad una prevalenza maggiore di fattori di rischio cardiovascolari e di comorbidità. Inoltre, è stato osservato che i pazienti con cardiomiopatia affetti da fibrillazione atriale hanno un'incidenza di stroke e TIA (*transient ischemic attack*) tre volte maggiore rispetto ai pazienti con sola fibrillazione atriale o flutter atriale, oltre ad una prognosi peggiore (2,120–125).

La terapia anticoagulante dovrebbe essere considerata per tutti i pazienti affetti da fibrillazione atriale o flutter atriale, e il rischio di ictus ischemico ed eventi cerebrovascolari nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare viene stimato

tramite il CHA₂DS₂-VASc score. Questo punteggio multiparametrico, ciò nonostante, non è stato testato specificatamente in pazienti con cardiomiopatie, e studi retrospettivi suggeriscono un'efficienza subottimale in questa categoria di soggetti cardiopatici, con conseguente sottostima del rischio. Per questo motivo, la terapia anticoagulante profilattica viene raccomandata in classe IB dalle più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia per la gestione e il trattamento delle cardiomiopatie nei pazienti affetti dai fenotipi di cardiomiopatie in cui il rischio di stroke è particolarmente elevato, ovvero la cardiomiopatia ipertrofica e la cardiomiopatia restrittiva (specialmente se causata da amiloidosi). Per i restanti fenotipi di cardiomiopatia, invece, si raccomanda di seguire le indicazioni contenute all'interno delle linee guida della Società Europea per la diagnosi e la gestione della fibrillazione atriale, anche in questo caso in classe di evidenza IB (2,121,124,126–133).

Nella popolazione generale, gli anticoagulanti orali ad azione diretta (noti anche con gli acronimi NAO o DOACs) vengono tipicamente preferiti agli antagonisti della vitamina K (VKAs) nella prevenzione di eventi tromboembolici in pazienti con fibrillazione atriale senza stenosi mitrale severa e/o protesi valvolari meccaniche perché hanno effetti sovrapponibili e un rischio di emorragia intracranica inferiore. Non esistono sufficienti dati randomizzati per confrontare NAO e VKAs nei pazienti con cardiomiopatia, ma le evidenze ad oggi disponibili suggeriscono un comportamento simile a ciò che accade nella popolazione generale (2,124,134–140).

Oltre alla terapia anticoagulante, nei pazienti con cardiomiopatie e fibrillazione atriale viene anche raccomandata una strategia di controllo della frequenza cardiaca, dato che studi osservazionali suggeriscono che in questi pazienti frequenze cardiache più elevate siano associate ad un maggior rischio di scompenso cardiaco e a peggiori outcome. Un controllo della frequenza cardiaca più "indulgente" (FC a riposo <110 bpm) è accettabile come approccio iniziale, ma il target dovrebbe essere ulteriormente ridotto (FC a riposo <80 bpm) qualora i sintomi persistessero o comparisse evidenza di disfunzione cardiaca indotta da tachicardia (2,116,141,142).

Il numero di dati riguardanti le alternative farmacologiche utilizzabili per il controllo della frequenza cardiaca nei pazienti con cardiomiopatie è esiguo. I beta-bloccanti rappresentano il farmaco di scelta nei pazienti con cardiomiopatia, data la sicurezza dimostrata negli anni in presenza di disfunzione del ventricolo sinistro. La digossina rappresenta una valida alternativa ai pazienti che presentino intolleranza e/o controindicazioni ai beta-bloccanti, e tra i pazienti con cardiomiopatia e fibrillazione atriale non sono state evidenziate differenze nella qualità della vita a sei mesi dall'inizio della terapia se confrontate con il bisoprololo. Un'ulteriore alternativa, soprattutto nei pazienti refrattari alla terapia farmacologica, è l'ablazione del nodo atrioventricolare (2,124,143,144).

In aggiunta, nel paziente con fibrillazione atriale con cardiomiopatia è raccomandato adottare una strategia di controllo del ritmo cardiaco, così da evitare lo scompenso emodinamico e clinico che può derivare dalla disfunzione diastolica qualora il ritmo cardiaco non fosse sinusale. L'ablazione transcateretere è un'alternativa superiore e più sicura ai farmaci antiaritmici, e ha comportato un mantenimento del ritmo sinusale in fino al 66% dei pazienti, a seconda dei registri presi in considerazione. Il suo ruolo terapeutico è particolarmente riconosciuto nelle cardiomiopatie ipertrofiche, ma tutti i pazienti con cardiomiopatia presentano un rischio maggiore di ricorrenza di fibrillazione atriale in seguito ad ablazione, ragion per cui spesso è comunque necessario ripetere la procedura o affiancarla alla terapia antiaritmica farmacologica (2,145–155).

Aritmie ventricolari

Le aritmie ventricolari contribuiscono in maniera significativa all'incremento del rischio di morbilità e mortalità nei pazienti con cardiomiopatie. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della morte improvvisa cardiaca non contengono indicazioni specifiche per i pazienti con cardiomiopatie, a causa della quantità di dati limitati in merito; ciò nonostante, è comunque possibile estrarre delle raccomandazioni generali applicabili nei pazienti con cardiomiopatia (2,156).

Innanzitutto, dovrebbero essere identificati e rimossi i fattori precipitanti e le cause reversibili di aritmie ventricolari, quali squilibri elettrolitici, ischemia, ipossiemia, droghe e farmaci. Successivamente, dovrebbero essere condotti tutti i test necessari

per identificare la causa di aritmia ventricolare nello specifico soggetto e la sua relazione con la cardiomiopatia sottostante, poiché questo può influenzare la scelta del trattamento (2,156).

La scelta del trattamento iniziale dipende da molti fattori, tra cui l'eziologia dell'aritmia ventricolare, lo stato emodinamico e il profilo del paziente. Le prime alternative considerate sono generalmente i farmaci antiaritmici (beta-bloccanti, sotalolo e amiodarone) e l'ablazione transcateretere. Nel caso in cui le aritmie ventricolari si rivelassero refrattarie alle prime linee terapeutiche, il paziente potrebbe essere indirizzato a centri più esperti in cui essere sottoposto ad una valutazione multidisciplinare, soprattutto se la sua patologia è gravata da una disfunzione ventricolare moderata o severa (2,156).

Device therapy: defibrillatore cardiaco impiantabile

Il defibrillatore cardiaco impiantabile è un'alternativa terapeutica che dovrebbe essere contemplata nei pazienti con cardiomiopatie e aritmie ventricolari, dato che la loro efficacia nella correzione di aritmie ventricolari letali e nella prevenzione di morte improvvisa cardiaca è stata dimostrata in maniera convincente. Infatti, gli ICD riducono la mortalità in pazienti che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco e che hanno fatto esperienza di aritmie ventricolari sostenute con compromissione emodinamica (2,156–159).

Ciò nonostante, gli ICD sono anche associati a diverse potenziali complicanze (tra tutte, lo shock inappropriato), soprattutto nel paziente giovane, che verosimilmente dovrà andare incontro a diverse sostituzioni nell'arco della sua vita. Di conseguenza, la decisione di impianto di ICD può essere finalizzata solamente una volta che il paziente è stato informato e consultato a riguardo, e deve considerare la qualità della vita successiva all'eventuale impianto (2,156–159).

Attualmente vengono utilizzati due tipi di ICD: l'ICD transvenoso (o endocavitario) e l'ICD sottocutaneo. Nel primo caso, il generatore di impulsi viene posizionato sotto la clavicola, e i fili elettrici vengono posizionati sotto guida radiografica attraverso una vena, per poi essere connessi alla parete cardiaca. Nel secondo caso, invece, il generatore di impulsi viene posizionato sul lato sinistro della parete toracica, e l'elettrocateretere viene impiantato sottopelle attraverso lo sterno, senza fili elettrici impiantati nel cuore. Tra i vantaggi dell'ICD sottocutaneo rientrano

soprattutto le complicanze tipiche di un dispositivo medico posizionato all'interno del corpo (quali infezioni sistemiche), la non necessità di rimuovere o sostituire gli elettrocateretri nel cuore e una minore limitazione dei movimenti. Ciò nonostante, l'ICD sottocutaneo, non presentando fili elettrici impiantati nel cuore, non è in grado di fornire una terapia di risincronizzazione cardiaca e non è in grado di assolvere a funzioni di pacemaker (160,161).

In termini di prevenzione primaria, la stratificazione del rischio di morte improvvisa cardiaca è raccomandata in classe d'evidenza IC in tutti i pazienti con cardiomiopatia che non hanno subito arresto cardiaco e/o tachicardia ventricolare sostenuta alla valutazione iniziale e a 1-2 anni da questa. Algoritmi e score validati per la stima del rischio di morte improvvisa cardiaca sono strumenti utili per guidare il processo decisionale di impianto di ICD, e il loro utilizzo è raccomandato in classe IB per la cardiomiopatia ipertrofica, mentre dovrebbe essere considerato (classe d'evidenza IIaB) per i fenotipi dilatativo, aritmogeno e NDLVC (2,162–174).

In termini di prevenzione secondaria, invece, l'impianto di ICD è raccomandato in classe d'evidenza IB in tutti i fenotipi di cardiomiopatia in pazienti che sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco dovuto a tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare, o in classe d'evidenza IC in coloro che hanno subito un'aritmia ventricolare sostenuta spontanea che ha causato sincope o scompenso emodinamico in assenza di cause reversibili. Dovrebbe, invece, essere considerato l'impianto di ICD nei pazienti con cardiomiopatia e tachicardia ventricolare emodinamicamente tollerata, sempre in assenza di cause reversibili (2,175–181).

Supporto psicologico

La diagnosi di cardiomiopatia, soprattutto se ereditaria, può spesso rappresentare un'importante sfida per il benessere psicologico del paziente, in un processo che comporta la presa di consapevolezza di una nuova diagnosi che include, nella maggior parte dei casi, l'esclusione dall'attività sportiva competitiva e una vita con un rischio piccolo ma non eliminabile di morte improvvisa cardiaca. Inoltre, non tutti i pazienti si adattano rapidamente alla vita con un defibrillatore cardiaco impiantabile, soprattutto se la patologia è difficilmente controllata e necessita di shock ripetuti nel tempo. Infine, la morte improvvisa cardiaca di un parente, in

particolar modo se giovane, può comportare forti ripercussioni psicologiche: si stima, infatti, che il 50% dei parenti di un individuo che è andato incontro a morte improvvisa cardiaca soffra di disturbo da stress post-traumatico (PTSD) o di lutto prolungato, in media a 6 anni dal decesso (2,182,183).

Il personale sanitario deve perciò essere consapevole delle possibili conseguenze della diagnosi e della patologia sul benessere psicologico del paziente, e il supporto psicologico del paziente e dei familiari rappresenta una componente importante dell'approccio multidisciplinare della gestione delle cardiomiopatie (2).

Follow-up del paziente con cardiomiopatia

Nella maggior parte dei casi, il paziente con cardiomiopatia richiede un follow-up a vita ai fini di identificare precocemente cambiamenti clinici, valutare con regolarità l'appropriatezza del ritmo cardiaco e della funzione ventricolare, nonché il rischio di eventi avversi. Ciò nonostante, la frequenza del monitoraggio dipende da diversi fattori, tra cui l'età del paziente, la gravità della patologia e l'entità dei sintomi associati (2).

In generale, viene raccomandata una valutazione clinica comprensiva di ECG a 12 derivazioni e di ecocardiogramma transtoracico ogni 1-2 anni, e dovrebbe essere anticipata qualora il paziente dovesse lamentare un peggioramento dei sintomi o l'insorgenza di un nuovo sintomo. Si raccomanda, inoltre, una valutazione elettrocardiografica ambulatoriale ogni 1-2 anni per identificare aritmie asintomatiche e un test da sforzo cardiopolmonare ogni 2-3 anni per ottenere evidenza di peggioramento della patologia. Infine, si dovrebbe considerare una rivalutazione alla risonanza magnetica cardiaca ogni 2-5 anni nei pazienti con patologia progressiva (2).

Screening dei familiari

Uno screening comprensivo di ECG e imaging cardiaco (ecocardiogramma e/o risonanza magnetica cardiaca) dovrebbe essere offerto a tutti i parenti di primo grado dei pazienti con cardiomiopatia. Nelle famiglie in cui è stata identificata una causa genetica alla base della cardiomiopatia, tutti i parenti dovrebbero essere sottoposti a test genetico a cascata affinché possa essere riscontrata la mutazione

anche nei soggetti asintomatici. I parenti in cui il test genetico ha avuto esito negativo dovrebbero comunque essere sottoposti a nuova valutazione nel caso in cui sviluppassero sintomi indicativi di cardiomiopatia e/o qualora emergessero nuove informazioni clinicamente rilevanti all'interno della famiglia (2).

CARDIOMIOPATIE ED ESERCIZIO FISICO

Il regolare svolgimento di attività fisica conferisce numerosi benefici a livello cardiovascolare, psicologico e, in generale, contribuisce al mantenimento di un alto livello di qualità della vita. Infatti, l'esercizio fisico è in grado di contenere lo sviluppo di vari fattori di rischio per l'aterosclerosi, quali obesità, insulino-resistenza, ipertensione e iperlipidemia, determinando una riduzione del rischio fino al 50% per eventi avversi da patologia coronarica. È stimato, inoltre, che i soggetti con una sana abitudine all'esercizio fisico regolare vivano in media 5-7 anni in più rispetto agli individui sedentari, con un ulteriore abbattimento del rischio di andare incontro ad eventi cerebrovascolari e allo sviluppo di alcune tipologie di tumori maligni (184–192).

Le linee guida sulla prevenzione delle patologie cardiovascolari pubblicate nel 2021 dalla Società Europea di Cardiologia raccomandano che tutti gli individui adulti, indipendentemente dall'età, svolgano almeno 150 minuti di esercizio fisico di resistenza ad intensità moderata suddivisi in 5 giorni durante la settimana, o in alternativa 75 minuti di esercizio fisico vigoroso suddivisi in 3 giorni durante la settimana. Inoltre, sono stati dimostrati benefici aggiuntivi raddoppiando il minutaggio dedicato all'esercizio fisico, ovvero portandolo a 300 minuti di esercizio fisico di resistenza ad intensità moderata o 150 minuti ad intensità elevata (193).

La sicurezza cardiovascolare durante gli eventi sportivi deve essere garantita a tutti i partecipanti, indipendentemente dall'età dell'atleta e dal livello della competizione, per cui il tema della prevenzione della morte improvvisa cardiaca è diventato un obiettivo comune di capitale importanza per tutti gli enti governativi medici e sportivi. Ciò nonostante, esistono diversi limiti e discussioni riguardanti il miglior metodo per lo screening cardiovascolare negli atleti agonisti, sia negli atleti giovani (<35 anni) sia negli atleti master (≥ 35 anni) (194–199).

Le cardiomiopatie rappresentano la principale causa di morte improvvisa cardiaca correlata all'esercizio fisico nei giovani dei Paesi occidentali, e questo ha storicamente determinato raccomandazioni molto restrittive per quanto riguarda l'attività fisica di questi pazienti. Conseguentemente, la diagnosi di cardiomiopatia spesso esita in uno stile di vita sedentario a causa del timore di questi pazienti di andare incontro ad arresto cardiaco ed eventuale morte improvvisa cardiaca, con un progressivo accumulo di fattori di rischio cardiovascolare determinanti un peggioramento della prognosi della patologia. Ciò nonostante, l'avvento di strategie in grado di prevenire la morte improvvisa cardiaca in questi pazienti (primo tra tutti l'impianto di ICD) ha determinato un'espansione significativa del numero dei giovani affetti da cardiomiopatia, prevalentemente asintomatici, i quali desiderano svolgere attività fisica. In questi pazienti è fondamentale ricercare ed ottenere un equilibrio tra la necessità di proteggerli dai potenziali effetti avversi dell'esercizio fisico e il rischio di privarli dei potenziali benefici dell'esercizio fisico e dello sport (19,40,193,200–214) (Figura 7).

Recommendations	Class^a	Level^b
All cardiomyopathies		
Regular low- to moderate-intensity exercise is recommended in all able individuals with cardiomyopathy.	I	C
An individualized risk assessment for exercise prescription is recommended in all patients with cardiomyopathy.	I	C

Figura 7: raccomandazioni per l'attività sportiva nel paziente con cardiomiopatia. Secondo le linee guida ESC per la gestione e il trattamento delle cardiomiopatie del 2023, l'esercizio fisico regolare con intensità lieve/moderata è raccomandato in tutti i pazienti con cardiomiopatia in grado di svolgerlo. Modificata da Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3503–626.

L'effetto dell'esercizio fisico sul singolo fenotipo di cardiomiopatia verrà analizzato più precisamente nei paragrafi successivi.

SPECIFICI FENOTIPI DI CARDIOMIOPATIA

Cardiomiopatia ipertrofica

Criteri diagnostici

È possibile fare diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica nell'adulto qualora venisse fatto riscontro di uno spessore di parete ventricolare sinistra maggiore o uguale a 15 mm in uno o più segmenti miocardici non secondario a condizioni di sovraccarico ventricolare. Questa misura può essere ottenuta con qualunque tecnica di diagnostica per immagini, ma generalmente il primo riscontro avviene contestualmente ad un'ecocardiografia. In aggiunta, è possibile anche fare diagnosi con un ispessimento di parete minore (13-14 mm), ma questo richiede la valutazione di altre eventuali caratteristiche cliniche, quali la storia familiare, l'analisi del genoma del paziente e il riscontro di anomalie all'elettrocardiogramma (2).

Nei bambini, la diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica richiede uno spessore della parete del ventricolo sinistro maggiore di almeno 2 deviazioni standard rispetto alla media prevista per quell'età. Le più recenti linee guida pubblicate congiuntamente dall'American Heart Association e dall'American College of Cardiology nel 2024, inoltre, propongono di modificare il cut-off a 2.5 deviazioni standard rispetto alla media prevista per quell'età nei bambini asintomatici e senza storia familiare positiva per cardiomiopatia ipertrofica, mantenendolo a 2 deviazioni standard per i bambini con storia familiare positiva e/o test genetico dirimente (2,215,216).

Gestione del paziente con cardiomiopatia ipertrofica

La maggior parte dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica è asintomatica e presenta un'aspettativa di vita, ma alcuni possono sviluppare sintomi, i quali spesso si manifestano anni dopo le prime evidenze di ipertrofia ventricolare identificate all'ECG e all'ecocardiogramma. La principale suddivisione della cardiomiopatia ipertrofica si basa sulla presenza o meno di un gradiente di picco al tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOTO) ≥ 30 mmHg individuato all'ecocolordoppler. Nel caso in cui si riscontrasse in qualunque circostanza testata (a riposo, in seguito a manovra di Valsalva e/o sotto sforzo) un LVOTO < 30 mmHg, il paziente rientrerà nella forma non ostruttiva; viceversa, in presenza di un LVOTO ≥ 30 mmHg in qualsiasi circostanza testata, il paziente rientrerà nella forma ostruttiva. Questo è

rilevante dal punto di vista gestionale, poiché le cardiomiopatie ipertrofiche ostruttive sono frequentemente associate a sintomi di maggiore peso per quanto riguarda la vita del paziente (2).

Nel paziente con cardiomiopatia ipertrofica, il LVOTO è dinamico e sensibile a variazioni di precarico, postcarico e contrattilità ventricolare; per questo, il gradiente è suscettibile a diversi fattori, tra cui la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa, la volemia del paziente, l'attività fisica, alcune terapie farmacologiche, l'introito alimentare e alcolico. Nel caso in cui i gradienti di picco riscontrati a riposo siano molto bassi (<30 mmHg), è raccomandato il campionamento anche in seguito a manovre di provocazione quali la manovra di Valsalva e in simultanea allo sforzo fisico (217).

Nei pazienti sintomatici con LVOTO, il principale obiettivo della terapia è l'alleviamento dei sintomi legati all'ostruzione del tratto d'efflusso, utilizzando diverse metodiche. Come misure generali, si raccomanda di evitare la disidratazione (in particolar modo in concomitanza dell'esercizio fisico), l'esercizio fisico nell'immediato post-prandiale e il consumo eccessivo di alcolici, e viene incoraggiata la perdita del sovrappeso se questo dovesse essere presente. I farmaci più utilizzati per il controllo dei sintomi sono i beta-bloccanti, raccomandati come prima linea terapeutica in tutti i pazienti con LVOTO a riposo o da sforzo. Nel caso in cui fossero presenti intolleranze o controindicazioni all'utilizzo dei beta-bloccanti, possono essere considerate alternative quali verapamil e diltiazem. Se questi farmaci non dovessero essere sufficienti per controllare i sintomi legati all'ostruzione del tratto d'efflusso, è raccomandato l'utilizzo di disopiramide (2,218–229).

Tra le alternative disponibili per la gestione e il trattamento dell'ostruzione al tratto d'efflusso del ventricolo sinistro esistono anche delle metodiche invasive, quali la chirurgia o l'ablazione settale, ma queste vengono generalmente esplorate quando i valori del gradiente di picco raggiungono o superano i 50 mmHg, ovvero la soglia alla quale, secondo modelli teorici che esaminano la relazione tra il gradiente e la gittata sistolica, questa diventa significativa dal punto di vista emodinamico (2,230–232)

La terapia nei pazienti sintomatici senza LVOTO si concentra principalmente sulla gestione delle aritmie, sulla riduzione delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro e sulla mitigazione dei sintomi di natura anginosa. Tra i farmaci che possono essere utilizzati a questi fini si ritrovano i beta-bloccanti e i calcio-antagonisti non-diidropiridinici (verapamil e diltiazem) precedentemente presentati (2,233).

Prevenzione della morte improvvisa cardiaca nel paziente con cardiomiopatia ipertrofica

La maggior parte delle attuali casistiche riguardanti pazienti adulti con cardiomiopatia ipertrofica riporta un'incidenza di morte cardiovascolare pari circa all'1-2%, e le cause più comuni sono la morte improvvisa cardiaca, lo scompenso cardiaco e gli eventi tromboembolici. Le aritmie fatali più frequentemente riscontrate sono le fibrillazioni ventricolari spontanee, anche se sono state riportate in letteratura altre tipologie di aritmie fatali, tra cui l'asistolia e i blocchi atrio-ventricolari (2,234–239).

La stima del rischio di morte improvvisa cardiaca riveste dunque un ruolo di fondamentale importanza nella gestione del paziente con cardiomiopatia ipertrofica, in particolar modo per quanto riguarda la decisione di impiantare il paziente con un ICD. Ad oggi, non esistono trial randomizzati in grado di guidare con certezza la decisione dell'impianto di un ICD, di conseguenza le più recenti linee guida per la gestione e il trattamento delle cardiomiopatie della Società Europea di Cardiologia raccomandano l'utilizzo di modelli di predizione del rischio di morte improvvisa cardiaca in termini di prevenzione primaria; in particolare, viene raccomandato l'utilizzo dello score HCM Risk-SCD come metodo per la stima del rischio di morte improvvisa cardiaca a 5 anni negli individui con 16 o più anni di vita, e il suo corrispettivo HCM Risk-Kids nella popolazione pediatrica. I parametri che vengono valutati nella versione destinata agli adulti sono:

- Età del paziente;
- Spessore massimo di parete del ventricolo sinistro;
- Diametro dell'atrio sinistro;
- Gradiente di picco del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro (LVOT);
- Storia familiare di morte improvvisa cardiaca;

- Episodio di tachicardia ventricolare non sostenuto;
- Episodio di sincope inspiegata (240).

Si può considerare l'impianto di defibrillatore cardiaco in prevenzione primaria qualora il rischio di morte improvvisa cardiaca a 5 anni fosse compreso tra 4% e 5.99% (classe d'evidenza IIbB), e si dovrebbe considerare l'impianto di defibrillatore cardiaco in prevenzione primaria qualora il rischio di morte improvvisa cardiaca a 5 anni fosse $\geq 6\%$ (classe d'evidenza IIaB) (240).

Un altro calcolatore piuttosto utilizzato è fornito dall'American Heart Association e include i parametri precedentemente elencati, in aggiunta alla $FE \leq 50\%$, alla presenza di aneurismi apicali e di estesa presenza di *late gadolinium enhancement* alla risonanza magnetica cardiaca. Questi ultimi parametri sono considerati anche dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia, pur rivestendo un ruolo meno dirimente a fini prognostici (216).

In termini di prevenzione secondaria, invece, è raccomandato in classe d'evidenza IB l'impianto di ICD nei pazienti sopravvissuti ad arresto cardiaco secondario a tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare, e nei pazienti che hanno avuto un episodio di tachicardia ventricolare sostenuta spontanea con compromissione emodinamica (2,179,181,241–243).

Esercizio fisico nel paziente con cardiomiopatia ipertrofica

Precedenti raccomandazioni imponevano l'esclusione dalle competizioni sportive per i pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, a causa di evidenze circostanziali e di un'ampia raccolta di morte improvvisa cardiaca durante lo sport per i pazienti con cardiomiopatia ipertrofica che suggerivano che l'esercizio fisico ne aumentasse il rischio di morte improvvisa cardiaca. Ciò nonostante, recenti dati preclinici e clinici suggeriscono che l'esercizio fisico regolare ad intensità moderate sia sicuro e benefico nei soggetti con cardiomiopatia ipertrofica (2,209,244).

Inoltre, uno studio di Lampert *et al.* pubblicato nel 2023 non ha evidenziato un aumento statisticamente significativo del rischio di mortalità, di arresto cardiaco, di shock appropriato dell'ICD o di sincope di natura aritmica nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica che svolgevano esercizio fisico vigoroso rispetto ai pazienti con cardiomiopatia ipertrofica che svolgevano esercizio fisico ad intensità

moderata. Questi dati provengono da un singolo studio con numerosità campionaria molto elevata e si scontrano fortemente con la radicata associazione tra esercizio fisico vigoroso e aumento della probabilità delle aritmie nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica che ha guidato per oltre quattro decenni le raccomandazioni delle linee guida. Nonostante questi dati debbano essere confermati da ulteriore ricerca in merito, lo studio di Lampert *et al.* rappresenta un risultato incoraggiante per quanto riguarda una parziale apertura dell'esercizio fisico vigoroso e/o dello sport agonistico ai pazienti con cardiomiopatia ipertrofica. Data l'importante eterogeneità dei quadri clinici e morfologici dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, ad oggi sia le linee guida di Cardiologia di Sport della Società Europea di Cardiologia sia i protocolli italiani per l'idoneità agonistica COCIS prevedono la possibilità dello sport agonistico in casi estremamente selezionati di cardiomiopatia ipertrofica, seppur con un bassissimo livello di evidenza (classe IIC) e non negli atleti giovani (età inferiore a 30 aa) in quanto più a rischio di arresto cardiaco da sforzo (245).

Ciò nonostante, in tutti i pazienti è raccomandata la valutazione a cadenza almeno annuale così da poter monitorare con regolarità l'evoluzione fenotipica della patologia. Inoltre, è raccomandato evitare lo svolgimento di attività sportiva in cui sincopi o arresti cardiaci potrebbero risultare in eventi fatali e rappresentare un pericolo anche per gli altri partecipanti o per gli spettatori, quali l'automobilismo (2,193,211–214,246–252) (Figura 8).

HCM		
High-intensity exercise and competitive sport should be considered in genotype-positive/phenotype-negative individuals who seek to do so. ¹¹²⁴	IIa	C
High-intensity exercise and competitive sport may be considered in asymptomatic low-risk ^c individuals with morphologically mild hypertrophic cardiomyopathy in the absence of resting or inducible left ventricular outflow obstruction and exercise-induced complex ventricular arrhythmias. ^{1107,1113,1125,1126}	IIb	B
High-intensity exercise, including competitive sport, is not recommended in high-risk individuals and in individuals with left ventricular outflow tract obstruction and exercise-induced complex ventricular arrhythmias.	III	C

Figura 8: raccomandazioni specifiche per lo svolgimento di esercizio fisico nel paziente con cardiomiopatia ipertrofica. Si noti come l'esercizio fisico ad alta intensità possa essere considerato in casi estremamente selezionati. Modificata da Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3503–626.

La valutazione iniziale per la prescrizione di esercizio fisico nel paziente con cardiomiopatia ipertrofica dovrebbe comprendere un'accurata anamnesi, l'esame obiettivo, l'analisi del ritmo cardiaco all'ECG a riposo e sotto sforzo, l'ecocardiogramma e il test cardiopolmonare (CPET). Una volta completata questa valutazione, il medico deve considerare diversi fattori prima di prescrivere le corrette forme e intensità di esercizio fisico, tra cui la presenza di sintomi, il punteggio ottenuto all'HCM Risk-SCD, la presenza di LVOT a riposo o indotta dallo sforzo, la risposta emodinamica all'esercizio fisico e la presenza di aritmie a riposo o indotta dall'esercizio fisico. Va sottolineato come l'assenza di tutti questi fattori e, in generale, di tutti i principali fattori di rischio non comporti comunque l'immunità dalla morte improvvisa cardiaca (199,253).

Per minimizzare il rischio di eventi avversi durante l'esercizio fisico, ai pazienti vengono raccomandate alcune accortezze, tra cui mantenere un'adeguata idratazione, non allenarsi nell'immediato post-prandiale, osservare adeguati tempi di riscaldamento e di defaticamento rispettivamente prima e dopo l'esercizio fisico. Inoltre, per il corretto allenamento della forza è fondamentale svolgere il giusto numero di ripetizioni, osservare i giusti tempi di recupero ed effettuare correttamente la respirazione, espirando durante la fase concentrica del movimento al fine di evitare la manovra di Valsalva durante lo sforzo.

Cardiomiopatia aritmogena

Criteri diagnostici

La diagnosi di cardiomiopatia aritmogena non è altrettanto semplice e richiede un approccio quanto più possibile multiparametrico. I numerosi criteri diagnostici proposti dalla Task Force di Marcus *et al.* nel 2010 rappresentano una revisione degli originali criteri diagnostici del 1994 e vengono utilizzati da più di un decennio per guidare la diagnosi di cardiomiopatia aritmogena. Possono essere suddivisi nelle seguenti sei categorie:

- Alterazioni strutturali e/o disfunzioni globali e regionali (per esempio, la presenza di acinesia/discinesia/aneurismi nel ventricolo destro in associazione a dilatazione e/o disfunzione del ventricolo destro visibili tramite ecocardiografia e/o RMC);
- Caratterizzazione tissutale del miocardio, i quali si basano sulla percentuale di miociti che non sono andati incontro a sostituzione fibroadiposa al riscontro biptico;
- Anomalie della ripolarizzazione;
- Anomalie della depolarizzazione;
- Aritmie;
- Storia familiare (3).

Per ciascuna di queste categorie esistono criteri maggiori e criteri minori. La diagnosi è:

- Definitiva in presenza di 2 criteri maggiori, oppure di 1 criterio maggiore + 2 criteri minori, oppure di 4 criteri minori di diverse categorie;
- *Borderline* in presenza di 1 criterio maggiore + 1 criterio minore, oppure di 3 criteri minori di diverse categorie;
- Possibile in presenza di 1 criterio maggiore, oppure di 2 criteri minori di diverse categorie (3).

Più recentemente, è stata proposta un'ulteriore revisione dei criteri della Task Force, noti come "criteri di Padova" data la loro origine patavina. Quest'iterazione mantiene gli ideali dell'approccio multiparametrico dei criteri di Marcus *et al.* e i criteri diagnostici sono suddivisi nelle medesime sei categorie precedentemente enunciate, ma nella proposta patavina ogni categoria (ad eccezione della storia familiare) è suddivisa in una parte di criteri indicativi di patologia del ventricolo

destro e in una seconda parte di criteri indicativi di patologia del ventricolo sinistro. In particolare, i criteri diagnostici che riguardano il ventricolo destro rappresentano un aggiornamento dei criteri della Task Force del 2010, mentre i criteri diagnostici che riguardano il ventricolo sinistro rappresentano una novità assoluta in letteratura. Tra le principali modifiche proposte dal gruppo patavino si trovano:

- Introduzione del riscontro di LGE alla risonanza magnetica cardiaca come criterio maggiore nella categoria “Caratterizzazione tissutale del miocardio”;
- Declassamento da criterio maggiore a criterio minore per l’onda epsilon;
- Rimozione dai criteri diagnostici dei potenziali tardivi.

In questo modo, i criteri diagnostici di Padova si propongono come una guida per identificare tutte e tre le possibili forme di cardiomiopatia aritmogena, ovvero la forma a predominanza destra, la forma a predominanza sinistra e le forme ad interessamento biventricolare (37).

Gestione del paziente con cardiomiopatia aritmogena

La gestione del paziente con cardiomiopatia aritmogena ha come finalità il miglioramento dei sintomi, la prevenzione dell’arresto cardiaco, la prevenzione o il rallentamento della progressione di malattia e la prevenzione di complicanze (2).

I beta-bloccanti rappresentano la prima linea di trattamento farmacologico per ridurre il burden aritmico tramite una riduzione del tono adrenergico, in particolar modo durante l’esercizio fisico. È stato dimostrato che la somministrazione della massima dose tollerabile di beta-bloccante nel paziente con cardiomiopatia aritmogena comporta un aumento della sopravvivenza. Alcune alternative sono l’amiodarone, il sotalolo e la flecainide, ma per questi principi attivi rimangono alcune limitazioni in termini di sicurezza e di efficacia, per cui dovrebbero essere considerati solamente nel caso in cui i beta-bloccanti non fossero tollerati o sufficienti a ridurre il burden aritmico del paziente (2,254–261).

In una parte dei pazienti si rendono necessari trattamenti invasivi, i quali non conferiscono un’adeguata protezione nei confronti della morte improvvisa cardiaca (ad eccezione dell’impianto di ICD) ma possono essere molto utili per alleviare il burden aritmico (261).

Prevenzione della morte improvvisa cardiaca nel paziente con cardiomiopatia aritmogena

La cardiomiopatia aritmogena è caratterizzata da un aumentato rischio di aritmie ventricolari e morti improvvise cardiache e, nonostante sia considerata una patologia rara, viene costantemente riportata come una delle principali cause di morte improvvisa cardiaca in diversi registri a livello globale. Di conseguenza, nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena l'impianto di ICD deve essere attentamente considerato, dato il suo potenziale ruolo salvavita in buona parte di essi (2,259).

Sono stati condotti diversi studi con l'obiettivo di stratificare adeguatamente il rischio di andare incontro ad eventi aritmici letali nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena, ma al giorno d'oggi nessuno dei modelli o dei calcolatori di rischio disponibili ha dimostrato una netta superiorità rispetto agli altri. Questo rappresenta un ostacolo soprattutto nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena in cui l'impianto di ICD viene considerato in ottica di prevenzione primaria, poiché non è possibile individuare una soglia di rischio universalmente riconosciuta oltre la quale raccomandare l'impianto del dispositivo. Ciò nonostante, le linee guida per la gestione e il trattamento delle cardiomiopatie della Società Europea di Cardiologia suggeriscono di considerare la proposta di impianto di ICD nel caso in cui il paziente presentasse determinate caratteristiche ad alto rischio, ovvero episodi di sincope aritmica, di tachicardia ventricolare non sostenuta, la presenza di una RVEF <40% e/o di LVEF <45%, e la rilevazione di tachicardia ventricolare monomorfa sostenuta alla stimolazione elettrica programmata). Inoltre, viene consigliato l'utilizzo del calcolatore di rischio nei pazienti con cardiopatia aritmogena per aiutare a guidare il processo decisionale (2,170,171).

Le evidenze sono maggiori, invece, per quanto riguarda l'impianto di ICD in ottica di prevenzione primaria: è raccomandato in classe di evidenza IA l'impianto di ICD nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena sopravvissuti ad un arresto cardiaco oppure che hanno fatto esperienza e superato un episodio di aritmia ventricolare che ha determinato instabilità emodinamica; inoltre, l'impianto di ICD dovrebbe essere considerato anche nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena che sono andati incontro a tachicardia ventricolare emodinamicamente tollerata (classe di evidenza IIaB) (158).

Esercizio fisico nel paziente con cardiomiopatia aritmogena

La cardiomiopatia aritmogena è una causa riconosciuta di morte cardiaca improvvisa correlata all'esercizio fisico in individui giovani e asintomatici. Inoltre, è stato dimostrato che regolari regimi di esercizio fisico ad alta intensità sono correlati ad accelerazione della progressione di patologia e a peggiori outcome prognostici. Uno studio su un modello sperimentale murino placoglobina-deficiente in eterozigosi ha dimostrato che l'esercizio fisico accelerava la progressione di patologia nel ventricolo destro e aumentava il burden aritmico (2,262).

Diversi studi in vivo sugli esseri umani hanno ottenuto risultati analoghi; in particolar modo, è stato ripetutamente osservato che la disfunzione ventricolare è tanto più probabile quanto maggiori sono l'intensità e i volumi dell'esercizio fisico praticato dal paziente con cardiomiopatia aritmogena. Per esempio, uno studio ad opera di Saberniak *et al.* su una popolazione di 110 soggetti, di cui 65 con diagnosi di cardiomiopatia aritmogena e 45 parenti con mutazione genetica confermata (nella maggior parte dei casi PKP2+), ha dimostrato una maggiore disfunzione ventricolare (destra e sinistra) negli atleti (definiti come coloro che aveva svolto attività fisica con intensità ≥ 6 METs per ≥ 4 ore/settimana per almeno 6 anni) rispetto ai non atleti. Inoltre, gli atleti presentavano una maggior predisposizione allo sviluppo di aritmie ventricolari e una progressione di patologia più rapida. Infine, il trapianto cardiaco è stato necessario solo all'interno della sottopopolazione di atleti, mentre non è mai stato necessario all'interno della sottopopolazione di non atleti (263).

Un lavoro ad opera di Paulin *et al.* su una popolazione di pazienti con cardiomiopatia aritmogena determinata con mutazione p.S358L in TMEM43 ha evidenziato un rischio di oltre 9 volte superiore di andare incontro ad aritmie ventricolari maligne (ed eventuale shock appropriato dell'ICD, nei pazienti impiantati) nei pazienti che svolgevano ≥ 9.0 MET-h/die (livello alto di esercizio fisico) rispetto a coloro che svolgevano < 9.0 MET-h/Die (livello moderato) (264).

Un ulteriore studio di James *et al.* ha dimostrato un significativo calo della sopravvivenza libera da eventi in seguito ad aritmie ventricolari e a scompenso cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena associata a mutazione desmosomale che partecipavano a competizioni di *endurance* rispetto ai pazienti con le stesse tipologie di mutazione ma che non svolgevano attività sportiva

agonistica. Inoltre, sempre questo studio evidenziava che il quartile di pazienti che praticavano più ore annuali di esercizio fisico (>516 ore/anno) aveva una probabilità molto maggiore di sviluppare tachicardie e/o fibrillazioni ventricolari rispetto al rimanente 75% dei pazienti (265).

Un lavoro ad opera di Skjølsvik *et al.* ha evidenziato una tendenza sovrapponibile in un gruppo di pazienti con cardiomiopatia aritmogena causata da mutazioni sui geni della lamina A e C, in cui la percentuale di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra aumentava in maniera direttamente proporzionale al numero di ore di esercizio fisico alla settimana (266).

Una review di Zorzi *et al.* offre un confronto degli studi scientifici che, al maggio 2021, affrontavano il tema del ruolo dell'esercizio fisico nel decorso clinico sia in pazienti con cardiomiopatia aritmogena conclamata sia in pazienti con genotipo positivo ma fenotipo negativo. Tutti i lavori presi in considerazione erano concordi nell'affermare che l'attività fisica intensa e prolungata nel tempo favoriva lo sviluppo di patologia negli individui genotipo positivi/fenotipo negativi, peggiorava la disfunzione ventricolare nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena conclamata e aumentava la probabilità di andare incontro ad aritmie ventricolari sostenute e di necessitare interventi di tipo invasivo, tra tutti l'impianto di defibrillatore endocavitario o sottocutaneo (267).

È stato inoltre osservato che la restrizione dell'esercizio fisico comporta un miglioramento degli outcome clinici dei pazienti con cardiomiopatia aritmogena, per cui in questi pazienti l'attività agonistica o comunque ad alta intensità non è raccomandata dalle ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia. Invece, l'attività fisica ad intensità lieve o moderata per un tetto massimo settimanale di 150 minuti è considerata sicura, e viene raccomandata in classe IIaC nei soggetti con cardiomiopatia aritmogena che riescono a svolgerla, così da limitare anche lo sviluppo di fattori di rischio cardiovascolari dovuti alla sedentarietà (2,40,199,263,268–276) (Figura 9).

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Exercise recommendations		
Participation in 150 min of low-intensity exercise per week should be considered for all individuals.	IIa	C
Participation in low- to moderate-intensity recreational exercise/sports, if desired, may be considered for individuals with no history of cardiac arrest/VA, unexplained syncope, minimal structural cardiac abnormalities, <500 PVCs/24 h and no evidence of exercise-induced complex VAs.	IIb	C
Participation in high-intensity recreational exercise/sports or any competitive sports is not recommended in individuals with ACM, including those who are gene positive but phenotype negative. ^{384,386}	III	B

Figura 9: raccomandazioni specifiche per lo svolgimento di esercizio fisico nel paziente con cardiomiopatia aritmogena. Si noti il limite massimo di 150 minuti a settimana per l'esercizio fisico a bassa intensità, e le numerose limitazioni per lo svolgimento di esercizio fisico a moderata ed elevata intensità, nonché la partecipazione allo sport agonistico. Modificata da Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3503–626.

Cardiomiopatia dilatativa

Criteria diagnostici

Si può fare diagnosi di cardiomiopatia dilatativa in presenza di dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro che non possono essere spiegate esclusivamente da condizioni di sovraccarico anomalo e/o di patologia coronarica (2).

Il ventricolo sinistro presenta una dilatazione patologica quando le sue dimensioni e volumi telediastolici eccedono le 2 deviazioni standard di differenza dalle misure medie riscontrate nelle popolazioni, corrette per BMI, età e/o genere. Negli adulti, questo equivale a diametri telediastolici maggiori di 58 mm negli uomini e di 52 mm nelle donne, e ad un volume telediastolico maggiore o uguale a 75 mL/m² negli uomini e maggiore o uguale a 62 mL/m² nelle donne. Entrambe queste rilevazioni vengono generalmente effettuate con l'ecocardiografia (2,277–279).

Si parla di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, invece, quando la frazione d'iezione è inferiore al 50% (2).

Gestione del paziente con cardiomiopatia dilatativa

La cardiomiopatia dilatativa rappresenta un fenotipo relativamente comune nella popolazione generale, e le sue principali manifestazioni cliniche sono lo scompenso cardiaco, la fibrillazione atriale e le aritmie ventricolari. Le linee guida per la gestione e il trattamento delle cardiomiopatie della Società Europea di Cardiologia raccomandano che il paziente con cardiomiopatia dilatativa venga gestito in accordo con le più recenti linee guida relative alle manifestazioni sopracitate, dato che le indicazioni ivi riportate sono generalmente indipendenti dalla natura eziologica della manifestazione. Per le specifiche, si rimanda al capitolo “*Gestione e trattamento del paziente con cardiomiopatia*” di questo lavoro (2,116,124,156,233).

Prevenzione della morte improvvisa cardiaca nel paziente con cardiomiopatia dilatativa

Le più recenti linee guida sulla gestione e il trattamento delle cardiomiopatie della Società Europea di Cardiologia raccomandano di considerare l’impianto di ICD nel paziente con cardiomiopatia dilatativa, scompenso cardiaco sintomatico e LVEF \leq 35% nonostante una terapia medica ottimale di almeno 3 mesi, al fine ridurre il rischio di morte improvvisa cardiaca e di mortalità per ogni causa in questi pazienti, con una classe d’evidenza IIaA. Inoltre, è presente la raccomandazione di considerare il genotipo del paziente durante la stratificazione del rischio per morte improvvisa cardiaca, dato che recenti studi suggeriscono le mutazioni genetiche in determinati geni, in particolare PLN, DSP, LMNA, FLNC, TMEM43 e RBM20, comportano un rischio sostanzialmente maggiore di andare incontro ad eventi aritmici maggiori rispetto alle altre cause di cardiomiopatia dilatativa (2,162,172,173,280–288).

In termini di prevenzione secondaria, si mantiene la raccomandazione comune anche ai due fenotipi di cardiomiopatia di cui si è discusso precedentemente, ovvero si raccomanda l’impianto di ICD in pazienti con cardiomiopatia dilatativa sopravvissuti ad un arresto cardiaco o ad un’aritmia ventricolare che ha causato instabilità emodinamica, al fine ridurre il rischio di morte improvvisa cardiaca e di mortalità per ogni causa in questi pazienti (classe IB) (177,178).

Esercizio fisico nel paziente con cardiomiopatia dilatativa

L'ingrandimento del ventricolo sinistro in pazienti allenati non associato a disfunzione ventricolare sistolica e a storia familiare di patologia può rappresentare un fisiologico adattamento benigno all'esercizio fisico, in particolar modo se contestualizzato con la tipologia di attività praticata (più frequentemente, sport di *endurance*), con le dimensioni corporee dell'atleta e con l'incremento della frazione d'eiezione all'esame ecocardiografico da sforzo. Al contrario, una frazione d'eiezione moderatamente ridotta (45-50%) in un atleta con un ventricolo sinistro dilatato non deve essere considerato un adattamento fisiologico all'esercizio fisico, bensì dovrebbe rappresentare un segnale d'allarme per una potenziale patologia sottostante (199).

I pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa rientrano all'interno di uno spettro clinico che si estende da un'espressione fenotipica limitata, con asintomaticità totale, dilatazione ventricolare sinistra isolata e FE lievemente diminuita o addirittura conservata, a forme conclamate con sintomi molto impattanti e disfunzionalità ventricolare marcata. Le aritmie ventricolari sono comuni, in particolare nei soggetti con mutazioni dei geni della lamina A/C o della filamina C. Il rischio di morte improvvisa cardiaca nel soggetto con cardiomiopatia dilatativa è 2-3%, e questo aumenta con l'aumentare della classe NYHA del soggetto e con il diminuire della frazione d'eiezione (2,205,276,289,290).

Sono disponibili evidenze in letteratura che l'esercizio fisico ad intensità moderata in questi pazienti possa comportare un miglioramento della capacità funzionale cardiaca, in particolar modo ventricolare, e della qualità della vita, a patto che il trattamento di questi pazienti sia ottimale. Le linee guida ESC per la gestione e il trattamento delle cardiomiopatie pubblicate nel 2023 raccomandano l'astensione dall'esercizio fisico a moderata o alta intensità (incluso lo sport agonistico) in tutti i pazienti con cardiomiopatia dilatativa sintomatica, con LVEF $\leq 40\%$, con aritmie indotte dallo sforzo o con varianti patogenetiche nei geni LMNA o TMEM43. Invece, l'esercizio fisico a moderata ed elevata intensità può essere considerato negli individui con genotipo positivo e fenotipo negativo (ad eccezione dei portatori di varianti patogenetiche nei geni LMNA e TMEM43) (2,205,276,289,290) (Figura 10).

DCM and NDLVC		
Moderate- and high-intensity exercise should be considered in individuals who are gene positive and phenotype negative (with the exception of pathogenic variants in <i>LMNA</i> and <i>TMEM43</i>) who seek to do so. ¹¹²³	IIa	C
High-intensity exercise and competitive sport may be considered in a select group of asymptomatic and optimally treated individuals with a left ventricular ejection fraction $\geq 50\%$ in the absence of exercise-induced complex arrhythmias.	IIb	C
Moderate-intensity exercise may be considered in asymptomatic and optimally treated individuals with a left ventricular ejection fraction of 40–49% in the absence of exercise-induced complex arrhythmias.	IIb	C
High-intensity exercise, including competitive sport, is not recommended in symptomatic individuals, those with a left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$, exercise-induced arrhythmias or pathogenic variants in <i>LMNA</i> or <i>TMEM43</i> .	III	C

Figura 10: raccomandazioni specifiche per lo svolgimento di esercizio fisico nel paziente con cardiomiopatia dilatativa e NDLVC. Si noti come lo svolgimento di esercizio fisico ad intensità moderata e alta (includere le competizioni agonistiche) possa essere considerato solamente in casi selezionati. Modificata da Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3503–626.

PRESCRIZIONE DELL'ESERCIZIO FISICO

LA MEDICINA DELLO SPORT IN ITALIA

La mission principale della Medicina dello Sport in Italia è da sempre la prevenzione della morte improvvisa negli sportivi, e questo avviene tramite i programmi di screening per patologie a rischio di eventi aritmici durante lo sport a cui l'atleta agonista deve sottoporsi a cadenza generalmente annuale per poter prendere parte a competizioni sul territorio nazionale. In uno studio di Sarto *et al.* del 2023, sono state prese in considerazione 65.397 valutazioni medico-sportive in 22.324 atleti in un periodo di tempo di 11 anni. In seguito a multiple valutazioni, sono state fatte 403 diagnosi di patologia, di cui 69 associate a rischio di morte cardiaca improvvisa. Sono state riscontrate, in totale, 15 cardiomiopatie, di cui:

- 4 cardiomiopatie aritmogene;
- 18 NILVS (cicatrici del ventricolo sinistro non ischemiche) con aritmie associate;

- 8 cardiomiopatie ipertrofiche;
- 1 cardiomiopatia dilatativa (compresa nella voce “Other” nella tabella sottostante) (291) (Figura 11).

Diagnoses of cardiovascular diseases at risk of sudden cardiac death over serial screening

	All evaluations n = 65 397	First evaluation n = 22 324	Second evaluation n = 14 155	Third evaluation n = 10 102	Fourth evaluation n = 7819	Fifth evaluation n = 5548	Sixth evaluation n = 3633	Seventh evaluation n = 1816
Anomalous origin of the coronary artery	11	7	—	2	1	1	—	—
Aortic coarctation	1	1	—	—	—	—	—	—
Arrhythmogenic cardiomyopathy	4	1	3	—	—	—	—	—
Brugada syndrome	1	—	—	—	—	—	—	1
NILVS scar with arrhythmias	18	3	3	7	—	1	2	2
Complicated bicuspid aortic valve	1	—	—	1	—	—	—	—
High-risk ventricular preexcitation	4	2	—	1	1	—	—	—
Hypertrophic cardiomyopathy	8	3	2	2	—	—	1	—
Long-QT syndrome ^a	13	5	4	2	2	—	—	—
Marfan syndrome	1	—	1	—	—	—	—	—
Mitral valve prolapse with arrhythmias	3	2	—	1	—	—	—	—
Other ^b	4	1	2	1	—	—	—	—
Total	69	25	15	17	4	2	3	3

Figura 11: diagnosi di patologie cardiovascolari a rischio di morte improvvisa cardiaca nel corso di screening seriale. Da Sarto P, Zorzi A, Merlo L, Vessella T, Pegoraro C, Giorgiano F, et al. Value of screening for the risk of sudden cardiac death in young competitive athletes. Eur Heart J. 2023 Mar 21;44(12):1084–92.

Ciò nonostante, la diagnosi di una cardiopatia e la conseguente non idoneità all’attività sportiva per lo sport amato sono motivi di grande stress per l’atleta, per la sua famiglia e per i suoi affetti, specialmente nel caso in cui si tratti di soggetti giovani.

IL SECONDO TEMPO DI JULIAN ROSS

Il Centro di Riferimento Regionale per lo sport nei giovani con cardiopatia della AULSS2 nasce dalla volontà di offrire ai pazienti con cardiopatia un’alternativa a metà strada tra lo sport agonistico (che può esporli a rischio di importanti eventi cardiovascolari) e la sedentarietà (che invece rappresenta un riconosciuto fattore di rischio per sovrappeso, obesità, ipertensione arteriosa, diabete e malattia aterosclerotica). Questa volontà si realizza, dal punto di vista attuativo, nel percorso “Il secondo tempo di Julian Ross”; tale percorso prevede una presa in carico medica e psicologica, due momenti di counselling, un periodo di training supervisionato e il ritorno all’attività fisica con modalità ed intensità compatibili con la patologia, tenendo in considerazione la disciplina sportiva precedentemente praticata e/o gradita.

All'inizio del percorso è sempre presente una valutazione medica, comprensiva di una dettagliata stratificazione del rischio secondo le linee guida vigenti e con esami strumentali differenti a seconda della patologia considerata (se non già effettuata in precedenza) e di un'eventuale prescrizione o titolazione della terapia in atto.

Durante la valutazione medica viene effettuata una particolareggiata anamnesi sportiva, nella quale vengono raccolte informazioni riguardanti la tipologia dell'attività sportiva praticata dal paziente in passato, nonché anche gli anni di pratica e il volume settimanale ed annuale di sport effettuato. Inoltre, il colloquio è utile anche per capire quali siano le aspettative e i desideri del paziente riguardo l'esercizio fisico da praticare in futuro.

La valutazione del paziente viene completata con la componente clinico-funzionale, la quale consiste nell'esecuzione di un test da sforzo cardiopolmonare (CPET) con prelievo di lattato da sangue capillare.

Il percorso prevede, inoltre, le seguenti tappe fondamentali che vengono completate prima del periodo di training monitorato:

- *Counselling* medico, con l'obiettivo di rendere il paziente consapevole della propria patologia e di ciò che essa comporta. Il medico è incaricato di spiegare al paziente e ai familiari la cardiopatia, in maniera semplice e accessibile, anche con l'ausilio delle immagini e della letteratura scientifica disponibile al momento. Inoltre, è necessario rendere il paziente edotto della terapia, soprattutto per quanto riguarda il meccanismo d'azione dei principi attivi e la loro potenziale interazione con l'esercizio fisico. Infine, viene investito ulteriore tempo perché il paziente comprenda le raccomandazioni comportamentali necessari per poter svolgere esercizio fisico in sicurezza (per esempio, in ambito di idratazione e di profilassi per eventuali endocarditi);
- *Counselling* con lo specialista dell'esercizio. Questo incontro ha l'obiettivo di fornire ai pazienti delle informazioni e dei concetti di base circa l'esercizio fisico e le regole che devono essere rispettate prima, durante e dopo l'allenamento per poter svolgere esercizio fisico in sicurezza. Vengono spiegate le differenze tra esercizio fisico, attività fisica e sport, e vengono illustrati gli sport della tabella A per i quali è prevista la possibilità dell'idoneità agonistica anche in presenza di molte patologie. Inoltre, viene

affrontato il tema dell'allenamento, approfondendo i concetti di frequenza, intensità, tempo e tipo di esercizio. Inoltre, i pazienti vengono addestrati all'utilizzo corretto del cardiofrequenzimetro;

- Presa in carico psicologica.

Successivamente, il paziente va incontro ad un periodo di training monitorato presso il Centro regionale. Nella maggior parte dei casi, vengono effettuate 2-3 sedute settimanali, ciascuna della durata di un'ora e mezza, alle quali partecipano sempre almeno un medico, un infermiere e uno specialista dell'esercizio, per un numero di sedute complessive variabile da paziente a paziente. Durante le sedute di allenamento, il paziente è costantemente monitorato tramite telemetria al fine di mantenere sotto controllo elettrocardiografico la sua attività cardiaca ed individuare eventuali fenomeni aritmici verificatisi durante l'allenamento. Inoltre, vengono misurati la pressione arteriosa sia a riposo sia durante lo sforzo e il valore di lattato mediante prelievo capillare dal lobo dell'orecchio per adeguare gli allenamenti.

Al termine del periodo di training monitorato, al paziente viene rilasciata una prescrizione dell'esercizio fisico, che può prevedere una componente di allenamento della forza (con esercizi quali leg press, leg extension,...) e/o una componente di allenamento aerobico (corsa, ciclismo, nuoto,...). Per ciascuna di queste componenti viene inoltre indicata la frequenza cardiaca massima raggiungibile durante l'allenamento, indi per cui l'importanza per il paziente di saper utilizzare correttamente il cardiofrequenzimetro. Quando possibile (in base alla patologia del paziente e dello sport che desidera svolgere), verrà elaborato un programma di training con gestualità sport-specifiche per permettere al paziente ex-atleta il "ritorno in campo", pur eliminando la componente competitiva e rimanendo all'interno delle frequenze cardiache indicate dalla prescrizione.

Inoltre, in collaborazione con il SUEM dell'AULSS2, all'interno del percorso è stato attivato il corso BLS-D (acronimo di *Basic Life Support Defibrillation*), rivolto ai genitori, ai familiari e ai compagni di allenamento dei pazienti. Il corso prevede l'addestramento dei partecipanti alla rianimazione cardiopolmonare di base con uso di defibrillatore automatico, così da renderli preparati nell'eventualità in cui fosse necessario attuare correttamente le manovre di primo soccorso.

CRITICITÀ NELLA PRESCRIZIONE DI ESERCIZIO FISICO

Nonostante questo alto livello di personalizzazione, durante il percorso di ritorno all'esercizio fisico non è infrequente il riscontro di criticità di diverso tipo. Le criticità cliniche riscontrate sono:

- difficoltà nella comunicazione della diagnosi e della prognosi della cardiopatia;
- difficoltà nella corretta determinazione delle intensità dell'allenamento;
- difficoltà nel monitoraggio dell'attività prescritta;
- influenza dell'orario di terapia sulle frequenze di allenamento.

Dal punto di vista organizzativo, inoltre, sono state rilevate alcune criticità nel testare e monitorare tutte le tipologie di attività prescrivibili; inoltre, spesso le società sportive di appartenenza dei pazienti offrono resistenza quando si tratta di accettare il rientro degli ex-atleti senza il certificato agonistico.

Infine, si verificano spesso criticità a livello psicologico e motivazionale, quali:

- mancata comprensione e completa consapevolezza della patologia;
- problematiche psicologiche connesse alla diagnosi e alla non idoneità;
- difficoltà nell'accettazione di terapia quando necessaria;
- aderenza alla prescrizione;
- mancato gradimento dell'attività fisica prescritta.

SCOPO DELLO STUDIO

Nella letteratura scientifica sono presenti limitate evidenze circa la possibilità di fare esercizio fisico e la determinazione delle appropriate intensità e frequenza di esercizio fisico nel paziente con cardiomiopatia.

Lo scopo del presente studio è verificare la sicurezza della prescrizione di un programma di esercizio fisico monitorato e personalizzato in termini di eventi maggiori e minori durante il follow-up in una popolazione di ex-atleti affetti da cardiomiopatia.

Un ulteriore obiettivo dello studio è valutare l'impatto di una presa in carico completa (clinica, psicologica e sportiva) del paziente ex-atleta con cardiomiopatia; in particolare, si vogliono valutare gli effetti di un programma di esercizio fisico in termini di capacità funzionale e di progressione di patologia.

MATERIALI E METODI

Popolazione in studio e database

Il presente studio retrospettivo ha arruolato una popolazione di pazienti affetti da cardiomiopatia che sono afferiti presso l'U.O.C. di Medicina dello Sport AULSS2 per la prescrizione di un programma di esercizio fisico. Sono stati arruolati 59 pazienti, consistenti di 47 uomini e 12 donne. 23 pazienti erano affetti da cardiomiopatia ipertrofica, di cui 6 con forma ostruttiva e 17 con forma non ostruttiva, con età mediana di 49 anni (30.5, 56.5). 27 pazienti erano affetti da cardiomiopatia aritmogena, di cui 5 con forma con prevalenza destra, 12 con forma prevalenza sinistra e 10 con forma biventricolare, con età mediana di 26 anni (17, 54). 9 pazienti erano affetti da cardiomiopatia dilatativa e la loro età mediana era di 19 anni (15, 22).

Per tutti i pazienti sono stati raccolti i seguenti dati anagrafici: data di nascita, genere, etnia ed età alla diagnosi.

Per tutti i pazienti sono stati raccolti, ad ogni visita, i seguenti dati anamnestici personali: peso, altezza, valori pressori, informazioni su eventuali sintomi e patologie cardiovascolari, informazioni su eventuali patologie non cardiovascolari, storia di arresto cardiaco, impianto di ICD, posizionamento di pacemaker, test genetico ed eventuali mutazioni riscontrate. Per tutti i pazienti sono stati raccolti, ad ogni visita, informazioni riguardo alla presenza di episodi di morte improvvisa e di familiarità per cardiopatia nota a carattere ereditario.

A tutti i pazienti è stato richiesto di compilare un modulo Google ai fini di raccogliere informazioni precise in merito alla storia personale di attività sportiva ed esercizio fisico, fornito dal Centro di Riferimento Regionale per lo sport nei giovani con cardiopatia previo consenso alla raccolta di dati per fini didattici e sperimentali. I dati raccolti riguardano il numero e il tipo di sport praticati prima della diagnosi di cardiomiopatia, gli anni di pratica sportiva, il numero di ore settimanali e annuali di pratica per ciascuno degli sport indicati, lo svolgimento di attività agonistica per ciascuno degli sport indicati, nonché la tipologia, il numero di ore settimanali e annuali di pratica sportiva in seguito alla diagnosi di cardiomiopatia. Ad ogni visita di follow-up sono state richieste informazioni

riguardo alla capacità del paziente di rispettare la lettera di prescrizione di esercizio fisico.

Sono state raccolte informazioni riguardo ad eventuali terapie farmacologiche in atto con farmaci anti-aritmici (flecainide, beta-bloccanti, amiodarone e sotalolo), ACE inibitori, sacubitril + valsartan (Entresto®), diuretici risparmiatori di potassio e inibitori di SGLT2.

Ad ogni visita sono state raccolte dati riguardanti diversi parametri ematochimici: tra i più rilevanti, si citano creatinichinasi (CPK), frammento amino-terminale del peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP), troponine ed elettroliti (tra tutti, sodio, potassio, calcio e magnesio).

Ad ogni visita veniva registrato il tracciato elettrocardiografico a riposo di ciascun paziente. I parametri analizzati comprendono: regolarità del ritmo, asse elettrico cardiaco, voltaggi per ciascuna derivazione, presenza di eventuali frammentazioni del QRS per ciascuna derivazione, presenza di eventuali irregolarità della conduzione atrio-ventricolare e intraventricolare, presenza di eventuali inversioni delle onde T, onde Q patologiche, sottoslivellamento del tratto ST per ciascuna derivazione, valore del QTc medio, presenza di eventuali onde T *notched*, pre-eccitazioni, onde epsilon, ripolarizzazioni precoci e ST sopraslivellato >2mm al punto J V1-V2.

Ad ogni visita ciascun paziente veniva sottoposto a valutazione ecocardiografica. Sono stati raccolti diversi parametri per valutare lo stato morfologico e funzionale del cuore nella sua interezza, di ciascuna delle quattro camere cardiache, di ciascuna delle quattro valvole cardiache e dei principali vasi arteriosi e venosi. Per ogni paziente sono state descritte eventuali cardiopatie congenite complesse, shunt, presenza di miocardio non compatto e origini anomale dei vasi coronarici. Per i pazienti con cardiomiopatia ipertrofica sono state raccolte informazioni più approfondite riguardo alle sedi di ispessimento della parete ventricolare sinistra, ad eventuali movimenti sistolici anteriori del lembo anteriore mitralico (SAM del LAM) ed ad eventuali aneurismi apicali. Per i pazienti con cardiomiopatia aritmogena sono state raccolte informazioni più approfondite riguardo ad eventuali anomalie della cinesi segmentaria del ventricolo destro (ipocinesia, acinesia o *bulging*). Per alcuni pazienti sono stati raccolti dati relativi all'esecuzione di un esame ecocardiografico da sforzo, in particolar modo relativi alla frequenza

massima raggiunta, alla cinetica globale e segmentaria dei ventricoli, ai gradienti di picco raggiunti a riposo, durante lo sforzo e nel recupero e alla presenza di alterazioni del tratto ST e di aritmie durante lo svolgimento dell'esame.

Per quanto riguarda il test da sforzo cardiopolmonare (o CPET), svolto ad ogni visita da ciascun paziente, sono stati raccolti dati relativi al carico massimo raggiunto durante lo sforzo, alla frequenza cardiaca massima raggiunta durante lo sforzo, al quoziente respiratorio (QR o RER) e allo sforzo di picco secondo scala di Borg, al valore di lattato nel sangue a riposo, al picco dello sforzo e durante la fase di recupero, al consumo di ossigeno e alla frequenza cardiaca raggiunti alla prima soglia, alla seconda soglia e al picco ($VO_2\text{max}$). Sono stati inoltre raccolti dati circa il consumo di ossigeno per battito cardiaco (polso di O_2), ai valori di VO_2/work e di VE/VCO_2 globale e ad eventuali alterazioni del tratto ST, anomalie di ripolarizzazione o BEV riscontrati a riposo, durante lo sforzo e durante il recupero.

In merito all'ECG dinamico delle 24 ore secondo Holter, esame eseguito ad ogni visita da ciascun paziente, sono stati raccolti i valori della frequenza cardiaca massima e minima raggiunte durante la registrazione, nonché della frequenza cardiaca media registrata durante il dì e durante la notte. Sono state inoltre descritte le caratteristiche di eventuali BEV registrati durante lo svolgimento dell'esame.

Sono stati raccolti parametri relativi alla risonanza magnetica cardiaca, se presenti, per valutare lo stato morfologico e funzionale del cuore nella sua interezza, di ciascuna delle quattro camere cardiache, di ciascuna delle quattro valvole cardiache e dei principali vasi arteriosi e venosi.

Tutti i pazienti hanno prestato il proprio consenso all'accesso ai dati sanitari.

Prescrizione dell'esercizio fisico

L'esecuzione degli esami strumentali precedentemente elencati è fondamentale per consentire la stratificazione del rischio individuale di ciascun paziente. Non per tutti i pazienti è risultato necessario svolgere tutti gli accertamenti elencati, in quanto parte di essi sono afferiti al Centro di Riferimento Regionale per lo sport nei giovani con cardiopatia in seguito all'esecuzione di alcuni o tutti gli esami strumentali

presso altre sedi. Di conseguenza, si è proceduto all'esecuzione dei soli esami strumentali necessari al completamento della stratificazione del rischio individuale.

La corretta prescrizione di esercizio fisico si fonda su un approccio multiparametrico ed inizia con lo svolgimento di un test da sforzo cardiopolmonare (CPET), atto alla valutazione della capacità funzionale del paziente. Il CPET viene tipicamente eseguito utilizzando un cicloergometro o un tapis roulant, con il primo che è generalmente più sicuro, è più appropriato per una vasta gamma di pazienti consente procedure intra-test più convenienti (monitoraggio dell'ECG, monitoraggio della pressione sanguigna, prelievo di sangue) e fornisce una misurazione accurata del carico di lavoro esterno. Il tapis roulant, invece, viene preferito da alcuni poiché attiva un maggior numero di gruppi muscolari, provoca una maggiore desaturazione dell'ossigeno e produce livelli più elevati di picco di assorbimento di ossigeno. Nel giorno del test, il paziente deve assumere i suoi farmaci abituali, indossare abbigliamento sportivo comodo e calzature atletiche e aver consumato l'ultimo pasto leggero almeno 2-3 ore prima dell'esame. Inoltre, il paziente deve essere clinicamente stabile, privo di infezioni ed evitare di fumare, praticare sport intensivi e consumare alcol per 24 ore prima dell'esame (292).

Come standard, viene utilizzato un protocollo a rampa con incremento continuo (aumento del carico di lavoro, ad esempio, ogni 2-15 secondi) o incrementi minuto per minuto in passi di 5-30 W/min fino al massimo esercizio limitato dai sintomi. Questo offre il vantaggio di un protocollo breve con un basso carico di lavoro iniziale e una breve durata dell'esercizio cardiopolmonare ad alta intensità (292).

Secondo le raccomandazioni attuali la procedura CPET è divisa in quattro parti:

1. Fase iniziale (2-3 min): prevede adattamento della respirazione alla maschera o al boccaglio, inclusa la misurazione di BGA capillare, ECG e pressione sanguigna;
2. Fase senza carico ("baseline attivo", 2-3 min): ciclismo senza resistenza aggiunta;
3. Fase di esercizio incrementale (10 ± 2 min);
4. Fase di recupero (3-5 min): pedalata senza carico (292).

Una spirometria rappresentativa fornisce la base per determinare la ventilazione volontaria massima. Dopo aver selezionato il protocollo di incremento appropriato,

il paziente deve pedalare con una cadenza costante (circa 55-70 rpm). Al termine del test da sforzo, viene registrata la valutazione della dispnea e dello sforzo utilizzando una scala modificata Borg e vengono documentate le cause dell'interruzione della prova (292).

Durante il CPET, le concentrazioni di O₂ e CO₂ dell'aria espirata e la ventilazione vengono continuamente misurate tramite la maschera facciale (o il boccaglio) con sensori di gas e flusso (o volume) collegati. Da queste misurazioni e dal monitoraggio del test da sforzo (frequenza cardiaca e carico di lavoro), possono essere derivate diverse variabili chiave, tra cui:

- Soglia anaerobica (AT), che segnala la transizione dal metabolismo aerobico ad un metabolismo misto (aerobico-anaerobico), poiché rappresenta il punto durante l'esercizio in cui il corpo inizia a produrre acido lattico più velocemente di quanto possa essere rimosso. Esistono diversi metodi per determinare la soglia anaerobica: la misurazione diretta richiede il prelievo continuo di lattato, ma esistono anche dei metodi in grado di stimare questo parametro in base a dati fisiologici. Il metodo del V-Slope è uno dei metodi più utilizzati e si basa sull'analisi delle curve di consumo di ossigeno e di produzione di anidride carbonica. La soglia anaerobica viene identificata come il punto in cui c'è un'inflexione nella relazione tra le due curve;
- Punto di compensazione respiratoria (RCP), che documenta la transizione dal metabolismo misto al metabolismo prevalentemente anaerobico. Esso viene calcolato attraverso l'analisi della relazione tra la produzione di anidride carbonica (CO₂) e la ventilazione polmonare durante l'esercizio;
- *Heart Rate Reserve* (HRR), o riserva della frequenza cardiaca. È una misura che rappresenta la differenza tra la frequenza cardiaca massima (HR_{max}) e la frequenza cardiaca a riposo (HR_{rest}). La HRR viene spesso utilizzata nei protocolli di allenamento e nei test di fitness per determinare le zone di intensità dell'esercizio (292,293).

È, dunque, necessario orientare la prescrizione dell'esercizio fisico su diversi fattori di cruciale importanza, tra cui le caratteristiche della cardiomiopatia raccolte durante la fase di stratificazione del rischio tramite le diverse tipologie di accertamenti elencate, la capacità funzionale del paziente studiata durante il test da sforzo cardiopolmonare e le preferenze personali del paziente in merito allo

svolgimento di esercizio fisico. Tutti i pazienti che hanno partecipato al nostro studio hanno potuto scegliere se includere o meno all'interno del proprio programma una parte di allenamento della forza resistente e una parte di allenamento aerobico, in base alle tipologie di esercizio a loro più gradite. I programmi di allenamento della forza resistente prevedono un numero tendenzialmente elevato di ripetizioni (in genere 15-20) e un'intensità ridotta rispetto al massimale (corrispondente in genere ad un valore di 12-13 sulla scala di Borg), così da poter allenare l'organismo a resistere ad un carico di lavoro protratto nel tempo. Gli esercizi devono essere svolti lentamente, dedicando due secondi alla fase concentrica (quando il muscolo si accorcia) e altrettanti alla fase eccentrica (quando il muscolo si allunga), nonché osservando il corretto tempo di recupero tra una serie e la successiva. Durante l'esecuzione degli esercizi è necessario porre molta attenzione alla respirazione, espirando durante la fase concentrica, e deve essere evitata la manovra di Valsalva.

Ciò nonostante, il solo svolgimento del test da sforzo cardiopolmonare non è sufficiente per rilasciare la corretta prescrizione di esercizio fisico in sicurezza senza un'adeguata fase di monitoraggio e supervisione dell'esercizio fisico. All'interno del nostro studio, in seguito al test da sforzo cardiopolmonare, tutti i pazienti hanno partecipato ad un numero variabile di sedute di allenamento supervisionato presso la palestra del Centro di Riferimento Regionale per i giovani con cardiopatia. Durante queste sedute, i pazienti venivano regolarmente sottoposti a misurazione della pressione sanguigna e al prelievo di lattato da sangue capillare, e il loro allenamento veniva costantemente monitorato in telemetria, così da poter confrontare i dati ottenuti al test da sforzo cardiopolmonare con i dati ottenuti durante l'allenamento, al fine di adeguare l'intensità di ogni allenamento in base alla correlazione tra i due risultati.

Inoltre, il periodo di training monitorato è risultato prezioso anche in termini di identificazione di pericolose aritmie da sforzo che non erano state rilevate durante i precedenti accertamenti, consentendo così un'immediata titolazione della terapia anti-aritmica (in condivisione con gli specialisti di riferimento dei singoli pazienti).

Infine, questo periodo di training supervisionato si è dimostrato utile per valutare il livello di comprensione della prescrizione dell'allenamento da parte del paziente; infatti, uno specialista delle scienze motorie rimane a disposizione del paziente per

tutta la durata della seduta, così da poter risolvere eventuali dubbi e correggere il paziente nello svolgimento degli esercizi.

Al termine di periodo di training monitorato presso la nostra palestra, i pazienti ricevono la prescrizione di esercizio fisico e possono proseguire l'esercizio fisico in autonomia. Alcuni di essi procedono nell'allenamento all'interno delle Palestre della Salute della Regione Veneto, strutture che, oltre ad ospitare le normali attività di palestra, presentano appositi requisiti che le rendono idonee ad accogliere cittadini con patologie croniche non trasmissibili stabilizzate nello svolgimento di programmi di esercizio fisico prescritti dal medico. Ciò nonostante, la frequentazione delle Palestre della Salute della Regione Veneto non è obbligatorio e la scelta è ad appannaggio esclusivo del paziente. Il monitoraggio prosegue anche dopo il periodo di training supervisionato presso la nostra palestra, in quanto il Centro di Riferimento Regionale riceve da ciascun paziente dei report specifici riguardo i loro allenamenti con cadenza mensile. I pazienti che partecipano al programma di prescrizione di allenamento, infine, vengono sottoposti a visite di follow-up generalmente annuali per verificare la sicurezza e l'adeguatezza del programma di allenamento prescritto, e possono contattare il Centro di Riferimento Regionale in ogni momento per segnalare sintomi ed eventi relativi alla propria patologia meritevoli di attenzione medica, così come lo specialista in Scienze Motorie della Palestra della Salute può contattare il Centro di Riferimento Regionale per eventuali dubbi o chiarimenti circa il programma d'allenamento prescritto.

Analisi statistica

Le variabili continue sono descritte come mediana (I e III quartile) o media (deviazione standard e intervalli di confidenza, utilizzando un livello di significatività del 5%), mentre le variabili qualitative sono presentate con frequenze assolute e relative (percentuali). Il test dei segni per ranghi di Wilcoxon è stato utilizzato per valutare la differenza dei parametri continui alla prima e seconda visita, rispetto alla baseline.

I dati dello studio sono stati raccolti ed elaborati utilizzando lo strumento elettronico di rielaborazione REDCap. I pazienti sono stati resi anonimi nel momento dell'estrazione dei dati. L'analisi statistica è stata ottenuta con il software RStudio.

RISULTATI

Il presente studio ha preso in esame 59 pazienti affetti da cardiomiopatia, di cui 47 maschi e 12 femmine. 23 pazienti erano affetti da cardiomiopatia ipertrofica, di cui 6 con forma ostruttiva e 17 con forma non ostruttiva; 27 pazienti erano affetti da cardiomiopatia aritmogena, di cui 5 con forma con prevalenza destra, 12 con forma prevalenza sinistra e 10 con forma biventricolare; 9 pazienti erano affetti da cardiomiopatia dilatativa. Di questi 59 pazienti:

- 4 hanno ricevuto la diagnosi in seguito a sintomi cardiologici correlati alla patologia;
- 5 hanno ricevuto la diagnosi in seguito a sintomi non correlati alla patologia;
- 33 hanno ricevuto la diagnosi in seguito a screening medico-sportivo, di cui 9 con familiarità per cardiomiopatia;
- 1 ha ricevuto la diagnosi in seguito a screening eseguito dalla Medicina del Lavoro;
- 9 hanno ricevuto la diagnosi in seguito ad accertamenti eseguiti a causa della diagnosi di un parente stretto;
- 4 hanno ricevuto la diagnosi in seguito ad arresto cardiaco;
- 4 hanno ricevuto la diagnosi in altro modo.

TABELLA I: Caratteristiche della popolazione oggetto di studio.

	Cardiomiopatie (59)
Età all'arruolamento in anni (mediana, IQR)	32.00 (18.50, 54.50)
Età alla diagnosi in anni (mediana, IQR)	30.00 (16.00, 52.50)
Genere	
M (n, %)	47 (80%)
F (n, %)	12 (20%)
Etnia	
Caucasica (n, %)	57 (97%)
Africana (n, %)	1 (1.7%)
Ispanica (n, %)	1 (1.7%)
Motivo della diagnosi	
Sintomi cardiologici, correlati alla patologia (n, %)	4 (6.8%)
Sintomi aspecifici, non correlati alla patologia (n, %)	5 (8.5%)
Screening medico-sportivo (n, %)	33 (56%)
Screening della Medicina del Lavoro (n, %)	1 (1.7%)

	Cardiomiopatie (59)
Familiarità per cardiopatia (<i>n</i> , %)	9 (15%)
Arresto cardiaco (<i>n</i> , %)	4 (6.8%)
Altro (<i>n</i> , %)	4 (6.8%)

Legenda: *n* = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata, *IQR* = range interquartile.

TABELLA II: Caratteristiche della popolazione oggetto di studio, classificate secondo fenotipo di cardiomiopatia

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
Età all'arruolamento in anni (<i>mediana, IQR</i>)			
	26.00 (17.00, 54.00)	19.00 (15.00, 22.00)	49.00 (30.50, 56.50)
Età alla diagnosi in anni (<i>mediana, IQR</i>)			
	25.00 (15.50, 51.50)	18.00 (15.00, 21.00)	48.00 (23.50, 54.50)
Genere			
M (<i>n</i> , %)	21 (78%)	8 (89%)	18 (78%)
F (<i>n</i> , %)	6 (22%)	21(11%)	5 (22%)
Etnia			
Caucasica (<i>n</i> , %)	27 (100%)	9 (100%)	21 (91%)
Africana (<i>n</i> , %)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.3%)
Ispanica (<i>n</i> , %)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.3%)
Motivo della diagnosi			
Sintomi cardiologici, correlati alla patologia (<i>n</i> , %)	2 (7.4%)	1 (11%)	1 (4.3%)
Sintomi aspecifici, non correlati alla patologia (<i>n</i> , %)	2 (7.4%)	0 (0%)	3 (13%)
Screening medico-sportivo (<i>n</i> , %)	14 (52%)	6 (66%)	13 (56.7%)
Screening della Medicina del Lavoro (<i>n</i> , %)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.3%)
Familiarità per cardiopatia (<i>n</i> , %)	6 (22%)	0 (0%)	3 (13%)

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
Arresto cardiaco (n, %)	3 (11%)	0 (0%)	1 (4.3%)
Altro (n, %)	1 (3.7%)	2 (22%)	1 (4.3%)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata, IQR = range interquartile.

Alla prima visita, 19 pazienti (32%) presentavano sintomi cardiovascolari associati alla patologia, di cui:

- 4 pazienti (6.8%) con sincope non vasovagale;
- 10 pazienti (17%) con cardiopalmo;
- 4 pazienti (6.8%) con dolore toracico;
- 7 pazienti (12%) con dispnea da sforzo.

TABELLA III: Anamnesi cardiologica e parametri all'esame obiettivo della popolazione oggetto di studio

	Cardiomiopatie (59)
Peso in kg (mediana, IQR)	78.00 (67.00, 85.00)
Altezza in cm (mediana, IQR)	176.00 (169.00, 184.00)
Pressione sistolica in mmHg (mediana, IQR)	120.00 (110.00, 125.00)
Pressione diastolica in mmHg (mediana, IQR)	75.00 (70.00, 80.00)
Sintomi cardiovascolari (n, %)	19 (32%)
Sincope non vasovagale (n, %)	4 (6.8%)
Cardiopalmo (n, %)	10 (17%)
Dolore toracico (n, %)	4 (6.8%)
Dispnea da sforzo (n, %)	7 (12%)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata, IQR = range interquartile.

TABELLA IV: Anamnesi cardiologica e parametri all'esame obiettivo della popolazione oggetto di studio, classificate secondo fenotipo di cardiomiopatia

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
Sintomi cardiovascolari (n, %)	7 (26%)	4 (44%)	8 (35%)
Sincope non vasovagale (n, %)	1 (3.7%)	0 (0%)	3 (13%)
Cardiopalmò (n, %)	4 (15%)	2 (22%)	4 (17%)
Dolore toracico (n, %)	1 (3.7%)	0 (0%)	3 (13%)
Dispnea da sforzo (n, %)	2 (7.4%)	3 (33%)	2 (8.7%)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata, IQR = range interquartile.

Inoltre, alla prima visita 8 pazienti (14%) presentavano ulteriori patologie cardiovascolari.

Alla prima visita, 15 pazienti (25%) erano stati impiantati con ICD, di cui 8 (53%) con device endocavitario e 7 (47%) con device sottocutaneo. Nel corso del follow-up, un solo paziente è stato sottoposto ad impianto di ICD.

TABELLA V: Storia di patologia cardiovascolari, arresto cardiaco e impianto di ICD nella popolazione oggetto di studio

	Cardiomiopatie (59)
Ulteriori patologie cardiovascolari (n, %)	8 (14%)
Storia di arresto cardiaco (n, %)	4 (6.8%)
ICD (n, %)	15 (25%)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata, IQR = range interquartile.

TABELLA VI: Storia di patologia cardiovascolari, arresto cardiaco e impianto di ICD nella popolazione oggetto di studio, classificate secondo fenotipo di cardiomiopatia

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
Ulteriori patologie cardiovascolari (n, %)	5 (19%)	0 (0%)	3 (13%)
Storia di arresto cardiaco (n, %)	3 (11%)	0 (0%)	1 (4.3%)

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
ICD (n, %)	11 (41%)	1 (11%)	3 (13%)
Endocavitario (n, %)	6 (55%)	0 (0%)	2 (67%)
Sottocutaneo (n, %)	5 (45%)	1 (100%)	1 (33%)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata, IQR = range interquartile.

Alla prima visita, 37 pazienti (64%) avevano effettuato il test genetico per la ricerca di mutazioni genetiche su geni correlati a sviluppo di cardiomiopatia. In 26 di loro, il test genetico è risultato positivo. Durante i follow-up sono state fatte due nuove diagnosi di mutazione: in un'occasione è stata riscontrata la mutazione di DSG2 in un paziente con cardiomiopatia aritmogena biventricolare; nella seconda occasione, è stata rilevata una mutazione in MYBP53 in un paziente con cardiomiopatia ipertrofica.

TABELLA VII: Test genetico e classe genetica ACMG della mutazione nella popolazione oggetto di studio alla prima visita

	Cardiomiopatie (59)
Test genetico effettuato (n, %)	37 (64%)
Esito negativo (n, %)	11 (30%)
Esito positivo (n, %)	26 (70%)
Classe genetica ACMG della mutazione, se presente (n, %)	
Terza (di incerto significato clinico) (n, %)	5 (19%)
Quarta (probabilmente patogenetica) (n, %)	7 (27%)
Quinta (patogenetica/causativa) (n, %)	14 (54%)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata, IQR = range interquartile.

TABELLA VIII: Test genetico, mutazioni e classe genetica ACMG della mutazione nella popolazione oggetto di studio alla prima visita, classificate secondo fenotipo di cardiomiopatia

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
Test genetico effettuato (n, %)	22 (81%)	5 (56%)	10 (45%)
Esito negativo (n, %)	5 (23%)	1 (20%)	5 (50%)
Esito positivo (n, %)	17 (77%)	4 (80%)	5 (50%)
<i>Mutazione eventualmente riscontrata</i>			
DSP (n, %)	4 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
DSC2 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
DSG2 (n, %)	1 (3.7%)	0 (0%)	0 (0%)
JUP (n, %)	1 (3.7%)	0 (0%)	0 (0%)
PKP2 (n, %)	6 (22%)	0 (0%)	0 (0%)
FLNC (n, %)	3 (11%)	1 (11%)	0 (0%)
PNL (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
LMNA (n, %)	4 (15%)	0 (0%)	0 (0%)
DES (n, %)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)
RBM20 (n, %)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)
BAG3 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TMEM43 (n, %)	1 (3.7%)	0 (0%)	0 (0%)
MYH7 (n, %)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)
MYBPC3 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	4 (17%)
MYL2 eMYL3 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TNNT2 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TNNI3 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TPM1 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ACTC (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TTN (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
KCNQ1 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
KCNH2 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
SCN5A (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CALM 1-2-3 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
RYR2 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CASQ2 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CALM 1-3 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TRDN (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Altro (n, %)	1 (3.7%)	1 (11%)	0 (0%)
Classe genetica ACMG della mutazione, se presente (n, %)			
Terza (di incerto significato clinico) (n, %)	3 (18%)	1 (25%)	1 (20%)
Quarta (probabilmente patogenetica) (n, %)	6 (35%)	1 (25%)	0 (0%)
Quinta (patogenetica/causativa) (n, %)	8 (47%)	2 (50%)	4 (80%)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata.

All'interno della popolazione oggetto del presente studio, 21 pazienti hanno riportato, alla prima visita, una storia di morte improvvisa nel geneliaco. A fini statistici, è stata considerata significativa la presenza di morte improvvisa in parenti fino al terzo grado per via ascendente (genitori, nonni e bisnonni) e in parenti fino al primo grado per via collaterale (cugini). 28 pazienti, invece, hanno riferito alla prima visita familiarità per cardiopatia a carattere ereditario.

TABELLA IX: Anamnesi familiare della popolazione oggetto di studio

	Cardiomiopatie (59)
<i>Storia di morte improvvisa nel geneliaco (fino al terzo grado di parentela diretta e fino al primo grado di parentela indiretta)</i>	21 (36%)
<i>Familiarità per cardiopatia nota a carattere ereditario</i>	28 (48%)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata.

TABELLA X: Anamnesi familiare della popolazione oggetto di studio, classificata secondo fenotipo di cardiomiopatia

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
Storia di morte improvvisa nel genetliaco (fino al terzo grado di parentela diretta e fino al primo grado di parentela indiretta)	10 (37%)	2 (22%)	9 (39%)
Familiarità per cardiopatia nota a carattere ereditario	17 (63%)	4 (44%)	7 (32%)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata.

Al fine di una migliore comprensione degli effetti dell'esercizio fisico sui pazienti affetti da cardiomiopatia, a ciascun paziente appartenente alla popolazione oggetto di studio è stato richiesto di rispondere ad alcune domande riguardanti la rispettiva storia sportiva. È stato rilevato che 21 pazienti (36%) hanno svolto esclusivamente uno sport nel corso della propria vita, 11 pazienti (18%) hanno svolto due sport nel corso della propria vita e 14 pazienti (24%) hanno svolto tre o più sport nel corso della propria vita, prima che venisse completata la diagnosi di cardiomiopatia. La durata mediana della pratica sportiva è stata di 11.50 anni nello sport indicato dai pazienti come principale, di 5.50 anni nello sport indicato come secondo sport più praticato e di 5.00 anni nello sport indicato come terzo sport più praticato.

La mediana delle ore di allenamento settimanali e annuali dedicate all'allenamento è, rispettivamente, di:

- 7.00 ore settimanali e 290.00 ore annuali nello sport principale;
- 3.50 ore settimanali e 100.00 ore annuali nel secondo sport;
- 4.00 ore settimanali e 130.00 ore annuali nel terzo sport.

Nel 71% dei casi, i pazienti con cardiomiopatia hanno svolto almeno una stagione di agonismo nello sport principale, e la percentuale si assesta sul 38% sia per il secondo sia per il terzo sport.

Nel 71% dei casi, inoltre, i pazienti con cardiomiopatia hanno proseguito l'attività fisica anche nel periodo intercorso tra la diagnosi di patologia e la prescrizione di un programma di esercizio fisico in sicurezza. Ciò nonostante, la mediana delle ore settimanali e annuali dedicate all'allenamento si riducono rispetto ai dati

precedentemente riferiti allo sport principale, e in buona parte dei casi i pazienti hanno riferito un calo importante dell'intensità dell'attività fisica.

È significativo osservare i dati evinti dalla raccolta dell'anamnesi sportiva all'interno del sottogruppo di pazienti con cardiomiopatia aritmogena, i quali presentavano una mediana di 10.5 anni, 7.50 ore settimanali e 340.00 ore annuali dedicati alla pratica dello sport da loro indicato come principale. Considerato che la mediana dell'età alla diagnosi del sottogruppo di pazienti con cardiomiopatia aritmogena è di 25.00, è possibile affermare che questi pazienti hanno svolto una quantità elevata di attività sportiva in precedenza al rilevamento della loro patologia.

TABELLA XI: Anamnesi sportiva della popolazione oggetto di studio

	Cardiomiopatie (59)
Numero di sport praticati prima della diagnosi	
Uno sport (<i>n, %</i>)	21 (36%)
Due sport (<i>n, %</i>)	11 (18%)
Tre o più sport (<i>n, %</i>)	14 (24%)
Storia sportiva non disponibile/attendibile (<i>n, %</i>)	13 (22%)
Anni di pratica sportiva	
Sport principale (<i>mediana, IQR</i>)	11.50 (6.25, 20.00)
Secondo sport (se svolto) (<i>mediana, IQR</i>)	5.50 (4.00, 12.00)
Terzo sport (se svolto) (<i>mediana, IQR</i>)	5.00 (3.75, 9.75)
Ore di allenamento settimanali	
Sport principale (<i>mediana, IQR</i>)	7.00 (6.00, 10.00)
Secondo sport (se svolto) (<i>mediana, IQR</i>)	3.50 (2.75, 7.25)
Terzo sport (se svolto) (<i>mediana, IQR</i>)	4.00 (2.50, 6.00)
Ore di allenamento annuali	
Sport principale (<i>mediana, IQR</i>)	290.00 (200.00, 447.50)
Secondo sport (se svolto) (<i>mediana, IQR</i>)	100.00 (71.00, 280.00)

Cardiomiopatie (59)	
Terzo sport (se svolto) (<i>mediana, IQR</i>)	130.00 (71.50, 252.50)
Svolgimento di attività agonistica (si)	
Sport principale (<i>n, %</i>)	30 (71%)
Secondo sport (se svolto) (<i>n, %</i>)	8 (38%)
Terzo sport (se svolto) (<i>n, %</i>)	5 (38%)
Svolgimento di sport dopo la diagnosi (si) (<i>n, %</i>)	
Ore di allenamento settimanali dopo la diagnosi (<i>mediana, IQR</i>)	4.00 (2.25, 6.75)
Ore di allenamento annuali dopo la diagnosi (<i>mediana, IQR</i>)	150.00 (88.00, 280.00)

Legenda: *n* = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata, *IQR* = range interquartile.

TABELLA XII: Anamnesi sportiva della popolazione oggetto di studio, classificata secondo fenotipo di cardiomiopatia

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
Numero di sport praticati prima della diagnosi			
Uno sport (<i>n, %</i>)	9 (33%)	5 (56%)	7 (31%)
Due sport (<i>n, %</i>)	5 (19%)	2 (22%)	4 (17%)
Tre o più sport (<i>n, %</i>)	9 (33%)	1 (11%)	4 (17%)
Storia sportiva non disponibile/attendibile (<i>n, %</i>)	4 (15%)	1 (11%)	8 (35%)
Anni di pratica sportiva			
Sport principale (<i>mediana, IQR</i>)	10.50 (7.50, 20.00)	11.00 (9.25, 12.00)	12.00 (5.00, 20.00)
Secondo sport (se svolto) (<i>mediana, IQR</i>)	6.00 (4.00, 15.00)	4.50 (4.25, 4.75)	10.00 (5.00, 11.00)
Terzo sport (se svolto) (<i>mediana, IQR</i>)	4.50 (2.75, 5.00)	8.00 (8.00, 8.00)	15.00 (11.50, 18.50)
Ore di allenamento settimanali			
Sport principale (<i>mediana, IQR</i>)	7.50 (5.75, 11.25)	6.00 (6.00, 9.00)	6.50 (5.75, 9.25)
Secondo sport (se svolto) (<i>mediana, IQR</i>)	3.00 (2.00, 8.00)	5.00 (4.00, 6.00)	4.00 (3.00, 6.00)

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
Terzo sport (se svolto) (<i>mediana, IQR</i>)	4.00 (2.50, 5.50)	10.00 (10.00, 10.00)	4.00 (3.00, 5.00)
Ore di allenamento annuali			
Sport principale (<i>mediana, IQR</i>)	340.00 (195.00, 532.50)	230.00 (202.50, 422.50)	290.00 (215.00, 362.50)
Secondo sport (se svolto) (<i>mediana, IQR</i>)	100.00 (71.50, 312.50)	143.00 (89.50, 196.50)	150.00 (88.00, 260.00)
Terzo sport (se svolto) (<i>mediana, IQR</i>)	86.00 (65.00, 307.50)	160.00 (160.00, 160.00)	200.00 (145.00, 230.00)
Svolgimento di attività agonistica (si)			
Sport principale (<i>n, %</i>)	15 (68%)	5 (71%)	10 (77%)
Secondo sport (se svolto) (<i>n, %</i>)	5 (38%)	1 (50%)	2 (33%)
Terzo sport (se svolto) (<i>n, %</i>)	3 (33%)	1 (100%)	1 (33%)
Svolgimento di sport dopo la diagnosi (si) (<i>n, %</i>)			
Ore di allenamento settimanali dopo la diagnosi (<i>mediana, IQR</i>)	4.00 (2.75, 7.25)	4.50 (3.25, 5.75)	3.50 (2.00, 7.25)
Ore di allenamento annuali dopo la diagnosi (<i>mediana, IQR</i>)	207.00 (101.00, 390.00)	200.00 (162.50, 200.00)	100.00 (80.00, 260.00)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata, IQR = range interquartile.

Il 69% dei pazienti arruolati all'interno della popolazione oggetto del presente lavoro assumeva un principio attivo anti-aritmico alla prima visita. I farmaci di gran lunga più assunti sono i beta-bloccanti (88% dei pazienti che facevano uso di terapia anti-aritmica); in particolare, il bisoprololo rappresenta il principio attivo più frequentemente somministrato ai pazienti con cardiomiopatia. 8 pazienti (14%) facevano utilizzo di ACE inibitori alla prima visita, mentre solamente 2 pazienti (5.9%) avevano ricevuto una prescrizione per Entresto.

TABELLA XIII: Terapia farmacologica nella popolazione oggetto di studio

	Cardiomiopatie (59)
Terapia anti-aritmica (sì) (n, %)	41 (69%)
Flecainide (n)	0
Betabloccante (n)	36
Amiodarone (n)	2
Sotalolo (n)	4
Principi attivi beta-bloccanti assunti	
Nodalolo (n, %)	2 (5.6%)
Bisoprololo (n, %)	23 (64%)
Metoprololo (n, %)	9 (25%)
Propranololo (n, %)	0 (0%)
Atenololo (n, %)	1 (2.8%)
Carvedilolo (n, %)	1 (2.8%)
Terapia con ACEi (sì) (n, %)	8 (14%)
Terapia con Entresto (sì) (n, %)	2 (5.9%)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata.

TABELLA XIV: Terapia farmacologica nella popolazione oggetto di studio, classificata secondo fenotipo di cardiomiopatia

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
Terapia anti-aritmica (sì)	20 (74%)	5 (56%)	16 (70%)
Flecainide (n, %)	0	0	0
Betabloccante (n, %)	16	5	15
Amiodarone (n, %)	1	1	0
Sotalolo (n, %)	4	0	0
Principi attivi beta-bloccanti assunti			
Nodalolo (n, %)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)
Bisoprololo (n, %)	10 (63%)	4 (80%)	9 (60%)
Metoprololo (n, %)	4 (25%)	0 (0%)	5 (33%)
Propranololo (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
Atenololo (n, %)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6.7%)
Carvedilolo (n, %)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)
Terapia con ACEi (si)	3 (11%)	2 (22%)	3 (13%)
Terapia con Entresto (si)	1 (5.6%)	1 (20%)	0 (0%)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata.

Dei 59 pazienti appartenenti alla popolazione in esame, 35 hanno già svolto almeno una visita di follow-up, e 19 hanno già svolto almeno due visite di follow-up. Alla prima visita di controllo dopo la presa in carico, si verificava aderenza alla lettera di prescrizione in 22 di loro (63%). Alla seconda visita di controllo, invece, si verificava aderenza alla lettera di prescrizione in 7 di loro (39%). La mediana della durata dei follow-up (in mesi) è stata di:

- 28.00 (13.00, 41.50) nei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica;
- 15.00 (6.00, 28.00) nei pazienti affetti da cardiomiopatia aritmogena;
- 15.00 (14.00, 26.00) nei pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa.

La mediana della durata dei follow-up nell'intera popolazione è di 18.00 mesi (8.50, 37.00).

Contestualmente alla prima visita, i pazienti che scelgono di partecipare al programma di prescrizione vengono seguiti per un periodo di tempo all'interno della palestra dell'U.O.C. di Medicina dello Sport A.U.L.S.S. 2. Nella popolazione oggetto del presente studio, 42 pazienti hanno scelto di prendere parte al periodo di training monitorato, di cui 20 con cardiomiopatia aritmogena, 16 con cardiomiopatia ipertrofica e 6 con cardiomiopatia dilatativa. Questo corrisponde al 72% del totale dei pazienti che sono stati sottoposti ad una prima visita. Per tutti i 42 pazienti è stata inserita una parte aerobica all'interno del periodo di training monitorato, e 38 di loro hanno svolto anche allenamenti di forza.

La mediana della concentrazione massima di lattato rilevata nel sangue durante l'allenamento aerobico nel periodo di training monitorato è stata di 1.28 mmol/L nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena e di 2.56 mmol/L sia nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa sia nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica.

TABELLA XV: Periodo di training monitorato in palestra, classificato secondo fenotipo di cardiomiopatia

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
Numero di sedute effettuate (mediana, IQR)	7.50 (6.75, 11.00)	17.00 (13.00, 23.25)	14.50 (9.00, 19.00)
Pazienti che hanno svolto allenamento aerobico durante il periodo di training monitorato (n, %)	20 (100%)	6 (100%)	16 (100%)
Frequenza cardiaca massima raggiunta in bpm (mediana, IQR)	119.00 (100.00, 133.00)	124.00 (122.50, 153.25)	107.00 (100.25, 116.75)
Concentrazione massima di lattato rilevata nel sangue in mmol/L (mediana, IQR)	1.28 (1.16, 2.67)	2.56 (1.69, 3.10)	2.56 (1.58, 2.69)
Pazienti che hanno svolto allenamento di forza durante il periodo di training monitorato (n, %)	18 (90%)	6 (100%)	14 (88%)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata, IQR = range interquartile.

Per 40 pazienti (95.2%), il programma è stato comprensivo di una parte di allenamento aerobico. Nessun paziente ha ricevuto un'intensità massima pari al 40% dell'HRR; 9 pazienti (22.5%) hanno ricevuto un'intensità massima pari al 50% dell'HRR; 23 pazienti (57.5%) hanno ricevuto un'intensità massima pari al 60% dell'HRR; 5 pazienti (12.5%) hanno ricevuto un'intensità massima pari al 70% dell'HRR; 2 pazienti (5%) hanno ricevuto un'intensità massima pari all'84% dell'HRR.

La mediana delle FC massime prescritte è pari a 110.00 bpm. La mediana delle concentrazioni ematiche di lattato massima registrate durante il periodo di training monitorato alle frequenze cardiache prescritte in mmol/L durante l'allenamento aerobico è di 2.02 mmol/L.

17 pazienti (40%) hanno ricevuto un limite di volume di 180 minuti a settimana per quanto concerne l'allenamento aerobico. Tutti questi pazienti sono affetti da cardiomiopatia aritmogena, patologia per la quale è stato dimostrato che questo

limite di volume è indicato per evitare l'impatto dell'esercizio fisico sulla progressione di patologia (2).

Per 6 pazienti (15%), è stato possibile redigere un programma di allenamento sport-specifico con limiti di frequenza cardiaca; di questi, 2 appartengono alla sottopopolazione di pazienti con cardiomiopatia aritmogena e 4 alla sottopopolazione di pazienti con cardiomiopatia dilatativa.

Infine, 2 pazienti sono stati sottoposti ad accertamenti e, nonostante la diagnosi di cardiomiopatia dilatativa, hanno comunque ricevuto l'idoneità agonistica, uno per il calcio e uno per la pallacanestro. Questi pazienti sono stati sottoposti ad un test genetico e in entrambi è stata riscontrata una mutazione a carico del gene MYH7, il quale codifica per un'isoforma beta della catena pesante della miosina. Data la scarsa aggressività della variante genetica in oggetto e la minima espressione fenotipica della patologia, è stato ritenuto possibile rilasciare l'idoneità agonistica ai due pazienti di cui sopra, pur con la raccomandazione di sottoporsi a controlli a cadenza semestrale.

TABELLA XVI: Prescrizione di un programma di allenamento

	Cardiomiopatie (59)
Rilascio di una prescrizione per l'allenamento (n, %)	42 (72%)
Programma comprensivo di allenamento per la forza	
No (n, %)	10 (24%)
Sì (n, %)	32 (76%)
Numero di ripetizioni per gli esercizi di forza	
10 (n, %)	1 (3.1%)
15 (n, %)	15 (46.9%)
20 (n, %)	16 (50%)
25 (n, %)	0 (0%)
Programma comprensivo di allenamento aerobico	
No (n, %)	2 (4.8%)
Sì (n, %)	40 (95.2%)
Intensità massima (HRR) prescritta per l'allenamento aerobico	
40% (n, %)	0 (0%)
50% (n, %)	9 (22.5%)
60% (n, %)	23 (57.5%)
70% (n, %)	5 (12.5%)
84% (n, %)	2 (5%)
Frequenza cardiaca massima da prescrizione per l'allenamento aerobico in bpm (mediana, IQR)	110.00 (98.75, 119.25)

Cardiomiopatie (59)

Pazienti che hanno ricevuto un limite di volume di 180 minuti/settimana per l'allenamento aerobico (<i>n, %</i>)	17 (40%)
Concentrazione ematica di lattato massima registrata durante il periodo di training monitorato alle frequenze cardiache prescritte in mmol/L durante l'allenamento aerobico (<i>mediana, IQR</i>)	2.02 (1.25, 2.52)
Pazienti che hanno ricevuto un programma di allenamento sport-specifico con limiti di frequenza (<i>n, %</i>)	6 (15%)
Pazienti che hanno ricevuto l'idoneità agonistica in seguito ad accertamenti (<i>n, %</i>)	2 (4.8%)

Legenda: *n* = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata, *IQR* = range interquartile.

TABELLA XVII: Prescrizione di un programma di allenamento, classificato secondo fenotipo di cardiomiopatia

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
Rilascio di una prescrizione per l'allenamento (<i>n, %</i>)	17 (65%)	7 (78%)	18 (78%)
Programma comprensivo di allenamento per la forza			
No (<i>n, %</i>)	3 (18%)	2 (17%)	5 (24%)
Sì (<i>n, %</i>)	14 (82%)	5 (83%)	13 (76%)
Programma comprensivo di allenamento aerobico			
No (<i>n, %</i>)	0 (0%)	2 (17%)	0 (0%)
Sì (<i>n, %</i>)	17 (100%)	5 (83%)	18 (100%)
Intensità massima (HRR) prescritta per l'allenamento aerobico			
40% (<i>n, %</i>)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
50% (<i>n, %</i>)	4 (25%)	1 (20%)	4 (22%)
60% (<i>n, %</i>)	10 (63%)	3 (60%)	10 (56%)
70% (<i>n, %</i>)	2 (13%)	0 (0%)	3 (17%)
84% (<i>n, %</i>)	0 (0%)	1 (20%)	1 (5.6%)
Frequenza cardiaca massima da prescrizione per l'allenamento aerobico in bpm (<i>mediana, IQR</i>)	100.00 (96.00, 115.00)	114.00 (110.00, 130.00)	106.50 (102.75, 119.50)
Pazienti che hanno ricevuto un limite di volume di 180	17 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopatia dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
minuti/settimana per l'allenamento aerobico (n, %)			
Pazienti che hanno ricevuto un programma di allenamento sport-specifico con limiti di frequenza (n, %)	2 (12%)	0 (0%)	4 (22%)
Pazienti che hanno ricevuto l'idoneità agonistica in seguito ad accertamenti (n, %)	0 (0%)	2 (29%)	0 (0%)

Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata, IQR = range interquartile.

Sono stati sottoposti ad analisi statistica alcuni parametri ottenuti tramite test da sforzo cardiopolmonare (CPET) al fine di valutare gli effetti della presa in carico completa sulla capacità funzionale dei pazienti. Tra i parametri riguardanti il test da sforzo cardiopolmonare sottoposti ad analisi statistica rientrano VO₂ max (sia espresso in mL/kg/min, sia espresso in %), VO₂ rilevato alla prima soglia (espresso in mL/kg/min), VO₂ rilevato alla seconda soglia (espresso in mL/kg/min), % polso O₂ rispetto al teorico in valore assoluto e VE/VCO₂ globale. Per tutti i parametri considerati è stato applicato il test della t di Wilcoxon con correzione di continuità; la significatività statistica è stata considerata raggiunta per valori p < 0.05.

Pur osservando delle lievi variazioni rispetto al *baseline*, talvolta in senso incrementale, talvolta in senso decrementale, la significatività statistica non è stata raggiunta per nessuno dei parametri considerati.

TABELLA XVIII: Dati statistici dei parametri del test da sforzo cardiopolmonare (CPET) analizzati

	N	Media	DS	IC 95%	p
VO₂ max (mL/kg/min)					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	30	-1.07	5.49	(-3.1, 0.98)	0.3135
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	14	-1.69	5.30	(-4.8, 1.4)	0.3575
VO₂ max (%)					
Confronto tra prima visita e					

	N	Media	DS	IC 95%	p
follow-up n.1	30	-0.80	11.92	(-5.3, 3.7)	0.5536
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	14	-4.57	16.28	(-14, 4.8)	0.4416
VO₂ alla prima soglia (mL/kg/min)					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	29	0.79	3.84	(-0.67, 2.3)	0.247
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	13	-1.52	5.90	(-5.1, 2.0)	0.4973
VO₂ alla seconda soglia (mL/kg/min)					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	24	-0.13	5.15	(-2.3, 2.0)	0.7898
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	11	-2.68	6.98	(-7.4, 2.0)	0.4648
% polso O₂ rispetto al teorico					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	30	0.60	14.09	(-4.7, 5.9)	0.6404
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	14	-3.14	15.79	(-12.0, +6.0)	0.5518
VE/VCO₂ globale					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	27	1.08	3.80	(-0.42, 2.6)	0.06745
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	13	1.79	4.49	(-0.92, 4.5)	0.1677

Legenda: n = numero, DS = deviazione standard, IC = intervallo di confidenza, p = p-value, ottenuto tramite test dei ranghi con segno di Wilcoxon con correzione di continuità.

Sono stati sottoposti ad analisi statistica alcuni parametri ottenuti tramite ECG delle 24h secondo Holter al fine di valutare gli effetti della presa in carico completa sulla progressione di patologia dei pazienti in termini aritmici. L'unico parametro inserito all'interno del presente studio è il parametro dei BEV riscontrati durante l'esame, espressi in percentuale rispetto al totale dei battiti cardiaci rilevati. È stato applicato il test della t di Wilcoxon con correzione di continuità; la significatività statistica è stata considerata raggiunta per valori $p < 0.05$. Il decremento di BEV totali rispetto alla situazione di partenza non è stato considerato statisticamente significativo a causa dei valori p calcolati.

TABELLA XIX: Dati statistici dei parametri dell'ECG delle 24h secondo Holter analizzati

	N	Media	DS	IC 95%	p
BEV totali (%)					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	17	-0.01	0.30	(-0.17, 0.14)	0.9187
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	11	-0.23	0.97	(-0.88, 0.42)	0.944

Legenda: n = numero, DS = deviazione standard, IC = intervallo di confidenza, p = p-value, ottenuto tramite test dei ranghi con segno di Wilcoxon con correzione di continuità.

Sono stati sottoposti ad analisi statistica alcuni parametri ottenuti tramite ecocardiogramma al fine di valutare gli effetti della presa in carico completa sulla progressione di patologia dei pazienti in termini morfologici e funzionali. Per tutti i fenotipi di cardiomiopatia presenti nella popolazione in oggetto di studio sono stati sottoposti ad analisi statistica la frazione d'eiezione (FE) con il metodo Simpson Biplano, la frazione di accorciamento dell'area ventricolare destra (FAC) e l'escursione sistolica dell'anello tricuspideale (TAPSE). Per tutti i parametri, è stato applicato il test della t di Wilcoxon con correzione di continuità; la significatività statistica è stata considerata raggiunta per valori $p < 0.05$. Pur osservando delle lievi variazioni rispetto al *baseline*, talvolta in senso incrementale, talvolta in senso decrementale, la significatività statistica non è stata raggiunta per nessuno dei parametri considerati.

TABELLA XX: Dati statistici dei parametri dell'ecocardiogramma analizzati

	N	Media	DS	IC 95%	p
FE biplano (%)					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	30	1.54	6.17	(-0.76, 3.8)	0.4235
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	16	1.14	8.65	(-3.5, 5.7)	0.782
FAC (%)					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	14	-1.44	7.20	(-5.6, 2.7)	0.8131
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	7	1.14	7.20	(-6.0, 8.3)	0.8125
TAPSE (mm)					

	N	Media	DS	IC 95%	p
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	23	-0.48	3.32	(-1.9, 0.96)	0.4077
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	12	0.42	2.15	(-0.95, 1.8)	0.5713

Legenda: n = numero, DS = deviazione standard, IC = intervallo di confidenza, p = p-value, ottenuto tramite test dei ranghi con segno di Wilcoxon con correzione di continuità.

Sono stati, inoltre, sottoposti ad analisi statistica ulteriori parametri ecocardiografici che assumevano una rilevanza esclusivamente all'interno di una o due delle sottopopolazioni presenti. Per i pazienti con fenotipo ipertrofico è stato scelto di sottoporre ad analisi statistica lo spessore massimo della parete del ventricolo sinistro. Per i pazienti con fenotipi aritmogeno e dilatativo sono stati sottoposti ad altri tre parametri, ovvero il volume telediastolico del ventricolo sinistro indicizzato per BSA, il diametro telediastolico del ventricolo sinistro e l'area telediastolica del ventricolo destro. Per tutti i parametri, è stato applicato il test della t di Wilcoxon con correzione di continuità; la significatività statistica è stata considerata raggiunta per valori $p < 0.05$.

La prescrizione di esercizio fisico è risultata correlata ad un lieve aumento dello spessore massimo della parete del ventricolo sinistro, seppur con una scarsa significatività statistica, dato che il p-value è di poco inferiore al cut-off di 0.05 in entrambi i confronti analizzati.

Per quanto riguarda i parametri presi in considerazione nelle sottopopolazioni di pazienti affetti da fenotipo aritmogeno e dilatativo, invece, pur osservando delle lievi variazioni rispetto al baseline, talvolta in senso incrementale, talvolta in senso decrementale, la significatività statistica non è stata raggiunta per nessuno dei parametri considerati.

TABELLA XXI: Dati statistici dei parametri dell'ecocardiogramma analizzati nel fenotipo ipertrofico

	N	Media	DS	IC 95%	p
Spessore massimo della parete del ventricolo sinistro					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	11	1.50	2.27	(-0.02, 3.0)	0.04106
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	8	2.75	3.24	(0.04, 5.5)	0.04983

Legenda: n = numero, DS = deviazione standard, IC = intervallo di confidenza, p = p-value, ottenuto tramite test dei ranghi con segno di Wilcoxon con correzione di continuità.

TABELLA XXII: Dati statistici dei parametri dell'ecocardiogramma analizzati nei fenotipi aritmogeno e dilatativo

	N	Media	DS	IC 95%	p
VTD/m²					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	19	-4.21	16.83	(-12, 3.9)	0.6794
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	8	5.96	13.53	(-17, 5.4)	0.25
DTD					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	18	0.78	3.75	(-1.1, 2.6)	0.4408
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	8	0.00	4.93	(-4.1, 4.1)	1.00
ATD					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	18	-1.24	5.71	(-4.1, 1.6)	0.3465
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	7	-1.42	3.00	(-4.2, 1.4)	0.2969

Legenda: n = numero, DS = deviazione standard, IC = intervallo di confidenza, p = p-value, ottenuto tramite test dei ranghi con segno di Wilcoxon con correzione di continuità.

Sono stati, infine, sottoposti ad analisi statistica alcuni parametri elettrocardiografici nel paziente sottoposto ad ECG a riposo; in particolare, sono stati considerati i voltaggi massimi (in millimetri) riscontrati nelle sei derivazioni periferiche (DI, DII, DIII, aVR, aVL, AVF), nelle tre derivazioni precordiali destre

(V1-V3) e nella derivazione precordiale V6. Per tutti i parametri, è stato applicato il test della t di Wilcoxon con correzione di continuità; la significatività statistica è stata considerata raggiunta per valori $p < 0.05$.

La prescrizione di esercizio fisico è risultata correlata ad un lieve decremento del voltaggio massimo nelle derivazioni periferiche nel confronto tra *baseline* e primo follow-up, con convincente significatività statistica ($p < 0.0077$). La correlazione, tuttavia, è stata persa nel confronto tra situazione di partenza e secondo follow-up. Per tutti i parametri rimanenti, pur osservando delle lievi variazioni rispetto al *baseline*, talvolta in senso incrementale, talvolta in senso decrementale, la significatività statistica non è stata raggiunta per nessuno dei parametri considerati.

TABELLA XXIII: Dati statistici dei parametri dell'ECG analizzati

	N	Media	DS	IC 95%	p
Voltaggio massimo nelle derivazioni periferiche					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	33	-0.77	2.46	(-1.6, 0.10)	0.0077
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	19	-0.42	3.15	(-1.9, 1.1)	0.3773
Voltaggio massimo nelle derivazioni precordiali destre					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	33	-11.48	60.16	(-33, 9.8)	0.0964
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	19	-19.84	79.62	(-58, 19)	0.1478
Voltaggio massimo in V6					
Confronto tra prima visita e follow-up n.1	33	-1.41	4.21	(-2.9, 0.08)	0.0975
Confronto tra prima visita e follow-up n.2	18	0.53	5.53	(-2.2, 3.3)	0.6224

Legenda: n = numero, DS = deviazione standard, IC = intervallo di confidenza, p = p-value, ottenuto tramite test dei ranghi con segno di Wilcoxon con correzione di continuità.

Durante la presa in carico presso l'U.O.C. di Medicina dello Sport AULSS2, nessun paziente è andato incontro a morte cardiovascolare e arresto cardiaco.

I pazienti che sono andati incontro a shock appropriato dell'ICD sono 2, di cui 1 affetto da cardiomiopatia ipertrofica e 1 affetto da cardiomiopatia aritmogena.

Entrambi i pazienti sono risultati poco collaboranti e aderenti alle indicazioni, nonché poco consapevoli della propria patologia fin dall'inizio della presa in carico, ragion per cui nessuno dei due ha ricevuto una prescrizione di un programma dell'esercizio fisico dall'U.O.C. di Medicina dello Sport AULSS2. Il paziente con cardiomiopatia ipertrofica di cui sopra, inoltre, è andato incontro a shock appropriato dell'ICD in stretta vicinanza con un episodio di sincope da sforzo, originato da diverse circostanze scatenanti (tra cui assunzione di alcol, ambiente caldo-umido ed esercizio nell'immediato post-prandiale). Il paziente con cardiomiopatia aritmogena, invece, presenta una mutazione aggressiva del gene *TMEM43*, continuava a praticare esercizio fisico in aperto contrasto con le prescrizioni e riferiva in anamnesi abuso di cannabinoidi.

1 paziente, affetto da cardiomiopatia aritmogena, è andato incontro a shock inappropriato dell'ICD, dato che il dispositivo ha erogato la scarica in seguito ad un episodio di fibrillazione atriale. Quest'evenienza è un noto inconveniente degli ICD, ampiamente descritta in letteratura; si stima che una percentuale superiore al 10% dei soggetti sottoposti ad impianto di ICD andrà incontro ad almeno un episodio di shock inappropriato (294).

2 pazienti (1 affetto da cardiomiopatia ipertrofica e 1 affetto da cardiomiopatia aritmogena) sono andati incontro ad episodio simil-miocarditico. Nessun paziente è andato incontro a tachicardia ventricolare sostenuta o scompenso cardiaco.

Nessuno degli eventi precedentemente elencati è avvenuto durante il training monitorato all'interno della palestra del Centro di Riferimento Regionale per lo sport nei giovani con cardiomiopatia, né durante il training esterno.

Per 12 pazienti si è verificata un'interruzione precoce del follow-up, di cui:

- 6 pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica (27%);
- 4 pazienti affetti da cardiomiopatia aritmogena (15%);
- 2 pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa (22%).

Tra i motivi più frequentemente indicati alla base della decisione personale compaiono la mancata volontà di svolgere il programma di allenamento proposto, l'incompatibilità del percorso con gli impegni lavorativi o accademici e il trasferimento.

TABELLA XXIV: Eventi maggiori e minori nella popolazione oggetto di studio, classificati per fenotipo di cardiomiopatia

Evento	Cardiomiopatia aritmogena (27)	Cardiomiopati a dilatativa (9)	Cardiomiopatia ipertrofica (23)
Morte cardiovascolare	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Arresto cardiaco	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Shock ICD appropriato	1 (3.7%)	0 (0%)	1 (4.3%)
Shock ICD inappropriato	1 (3.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Sincope da sforzo	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.3%)
Tachicardia ventricolare sostenuta	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Episodio simil-miocardico	1 (3.7%)	0 (0%)	1 (4.3%)
Scompenso cardiaco	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Interruzione fu precoce	4 (15%)	2 (22%)	6 (27%)
<i>Legenda: n = numero, % = percentuale sulla popolazione considerata, IQR = range interquartile.</i>			

DISCUSSIONE

Nella letteratura scientifica permangono aree di incertezza in merito alla possibilità del paziente con cardiomiopatia di svolgere esercizio fisico e alla capacità di individuare le corrette intensità, le corrette frequenze e i corretti volumi di allenamento. La mancanza di univocità all'interno delle principali linee guida deriva dalla presenza di raccomandazioni con classi e livelli d'evidenza bassi, e questo consegue a diversi fattori limitanti, tra cui la scarsità di studi atti ad indagare la sicurezza e l'impatto dell'esercizio fisico in questi pazienti, nonché l'arruolamento di popolazioni di numero esiguo e una breve durata dei follow-up. Inoltre, diversi lavori incentrati sul fenotipo aritmogeno hanno dimostrato che regolari regimi di esercizio fisico ad alta intensità sono correlati ad accelerazione della progressione di patologia e a peggiori outcome prognostici.

L'obiettivo primario del presente studio è stato, quindi, verificare la sicurezza della prescrizione di un programma di esercizio fisico monitorato e personalizzato in termini di eventi maggiori e minori durante il follow-up in una popolazione di ex-atleti affetti da cardiomiopatia. All'interno della popolazione oggetto di studio non si sono verificati eventi di morte cardiovascolare, arresto cardiaco, tachicardia ventricolare sostenuta, scompenso cardiaco e shock appropriati dell'ICD durante il training. I pazienti che sono andati incontro a shock appropriato dell'ICD sono 2, di cui 1 affetto da cardiomiopatia ipertrofica e 1 affetto da cardiomiopatia aritmogena. Entrambi i pazienti sono risultati poco collaboranti e aderenti alle indicazioni, nonché poco consapevoli della propria patologia fin dall'inizio della presa in carico, ragion per cui nessuno dei due ha ricevuto una prescrizione di un programma dell'esercizio fisico dall'U.O.C. di Medicina dello Sport AULSS2. Per questa ragione, i loro eventi non sono stati inclusi all'interno del computo degli eventi accaduti durante il training.

È dunque possibile affermare che, nonostante le evidenze disponibili in letteratura siano ad oggi limitate e non univoche e le limitazioni in termini di numerosità campionaria e di durata del follow-up del nostro studio, i dati ottenuti nel presente studio sono promettenti per quanto riguarda la sicurezza della prescrizione dell'esercizio fisico nel paziente ex-atleta con cardiomiopatia nel caso in cui essa venga condotta secondo la metodologia multiparametrica precedentemente

descritta. L'esecuzione di un test da sforzo cardiopolmonare permette di identificare i range di intensità di esercizio fisico in maniera preliminare, ma questo non è sufficiente per considerare completa la prescrizione di un programma di allenamento. La nostra esperienza ha, infatti, dimostrato la capitale importanza dello svolgimento di un periodo di training supervisionato, così da poter confrontare i dati ottenuti al test da sforzo cardiopolmonare con i dati ottenuti durante l'allenamento monitorato, al fine di adeguare l'intensità di ogni allenamento in base alla correlazione tra i due risultati. Inoltre, il periodo di training monitorato è risultato prezioso anche in termini di identificazione di pericolose aritmie da sforzo che non erano state rilevate durante i precedenti accertamenti, consentendo così un'immediata titolazione della terapia anti-aritmica, e di valutazione del livello di comprensione della prescrizione dell'allenamento da parte del paziente.

L'ulteriore obiettivo dello studio è stato valutare l'impatto di una presa in carico completa (clinica, psicologica e sportiva) del paziente ex-atleta con cardiomiopatia; in particolare, si vogliono valutare gli effetti di detta presa in carico in termini di capacità funzionale e di progressione di patologia.

La capacità funzionale dei pazienti è stata indagata ad ogni visita di follow-up tramite un test da sforzo cardiopolmonare, e l'analisi statistica dei relativi dati non ha dimostrato un peggioramento statisticamente significativo dei parametri presi in esame, ovvero VO_2 max (espressa sia in mL/kg/min che in termini percentuali), VO_2 alla prima soglia e alla seconda soglia.

La progressione di patologia, invece, è stata indagata ad ogni visita di follow-up tramite lo svolgimento di un test ecocardiografico e di un ECG dinamico delle 24 ore secondo Holter. Nella popolazione dei pazienti con cardiomiopatia, l'analisi statistica dei dati presi in considerazione non ha dimostrato un peggioramento statisticamente significativo dei parametri valutati, ovvero la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FE) e dei due parametri considerati per valutare la motilità del ventricolo destro (TAPSE come espressione del movimento longitudinale e FAC come espressione anche della contrazione trasversale).

Non è stato dimostrato un peggioramento statisticamente significativo nemmeno per quanto riguarda i parametri valutati per una miglior caratterizzazione della progressione della patologia esclusivamente nei pazienti con cardiomiopatia aritmogena e dilatativa. Nell'analisi statistica del volume telediastolico del

ventricolo sinistro indicizzato per BSA (VTD/m²), del diametro telediastolico del ventricolo sinistro (DTD) e dell'area telediastolica del ventricolo destro (ATD), infatti, il valore p è sempre risultato maggiore a 0.05.

È stato, invece, evidenziato un aumento statisticamente significativo dello spessore massimo della parete del ventricolo sinistro sia nel confronto tra prima visita e primo follow-up, sia nel confronto tra prima visita e secondo follow-up. Ciò nonostante, in entrambe le occasioni la significatività statistica è risultata scarsa, in quanto caratterizzate da un valore p rispettivamente di 0.04106 e di 0.04983.

Per valutare l'impatto dell'esercizio fisico sul burden aritmico dei pazienti, invece, è stato considerato il parametro dei BEV totali registrati durante l'ECG dinamico delle 24 ore secondo Holter, espressi in percentuale rispetto al totale dei battiti cardiaci registrati. Anche per questo parametro l'analisi statistica ha restituito un p-value >0.05, ragion per cui la variazione tra i follow-up non è stata considerata statisticamente significativa.

Tra le metodiche disponibili per valutare la progressione di patologia nel paziente con cardiomiopatia, soprattutto dal punto di vista morfologico, rientra anche la risonanza magnetica cardiaca. I dati relativi allo svolgimento di questo esame strumentale sono stati raccolti qualora disponibili, ma a causa della loro scarsa numerosità e della breve durata del follow-up è stato deciso di non includere la loro analisi statistica all'interno del presente lavoro.

In virtù di quanto elencato, la prescrizione di un programma di esercizio fisico monitorato e personalizzato non è stata associata in maniera statisticamente significativa ad un peggioramento della capacità funzionale e ad una progressione di patologia in termini morfologici e aritmici.

Sono stati infine valutati i dati relativi all'aderenza al programma. 12 dei 59 pazienti (20.3% del totale) hanno scelto di interrompere precocemente il proprio programma di follow-up; tra i motivi più frequentemente indicati alla base della decisione personale compaiono la mancata volontà di svolgere il programma di allenamento proposto, l'incompatibilità del percorso con gli impegni lavorativi o accademici e il trasferimento.

Dei 59 pazienti appartenenti alla popolazione in esame, 35 hanno già svolto almeno una visita di follow-up, e, alla prima visita di controllo dopo la presa in carico, si verificava aderenza alla lettera di prescrizione in 22 di loro (63%). L'aderenza

veniva indagata durante il colloquio, verificando che il paziente si stesse allenando rispettando la lettera di prescrizione sia in termini di volumi settimanali che in termini di intensità raggiunte. Il dato è buono ma non eccellente, e questo è dovuto sia ad alcuni pazienti che non si collocavano al di sotto dei volumi di allenamento prescritti, sia ad altri pazienti che, invece, superavano i volumi e/o le intensità di allenamento indicate all'interno della lettera di prescrizione.

La non aderenza al programma di allenamento rimane, quindi, un problema: la consegna della lettera di prescrizione e di un programma di allenamento non è garanzia di aderenza allo stesso. La popolazione oggetto di studio era per la maggior parte composta da ex-atleti con una lunga storia di attività fisica e di sport, i quali, in certe occasioni, sono risultati restii all'accettazione della propria patologia e alle implicazioni di natura sportiva che ne derivano. La consapevolezza del paziente rappresenta un obiettivo primario della nostra presa in carico al fine di migliorare l'aderenza e ridurre il rischio di eventi durante il follow-up.

I programmi di esercizio fisico, inoltre, proposti possono risultare non graditi ai pazienti, soprattutto nei giovani e in coloro che hanno svolto per lunghi periodi sport di squadra. La prescrizione di allenamento sport-specifico (con limiti di frequenza) può rappresentare un'alternativa più attraente e deve essere perseguita, quando possibile.

La presa in carico completa offerta dal nostro centro è comprensiva di una valutazione e di un follow-up psicologico operati da specialisti del settore, ma i dati relativi a questo aspetto della presa in carico sono esigui e per questo non sono stati inclusi all'interno del presente studio.

CONCLUSIONI

Il nostro studio è risultato promettente per quanto riguarda la sicurezza della prescrizione dell'esercizio fisico nel paziente ex-atleta con cardiomiopatia se eseguita con un approccio multiparametrico e se comprensiva di monitoraggio costante.

La prescrizione di un programma di esercizio fisico monitorato e personalizzato non è stata associata in maniera statisticamente significativa ad un peggioramento della capacità funzionale e ad una progressione di patologia in termini morfologici ed aritmici, ed è ragionevole attendersi una conferma dei dati in occasione di una loro futura rivisitazione in seguito a maggiore durata di follow-up e maggior numero di pazienti arruolati.

Permangono delle criticità importanti nella prescrizione di un programma di allenamento, tra tutti la non eccellente aderenza dei pazienti al programma. Per tale motivo la prescrizione di allenamento sport-specifico può rappresentare una valida opzione per aumentare l'aderenza in quanto più attraente per il paziente, e deve essere perseguita, quando possibile.

BIBLIOGRAFIA

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2007 Dec 12;29(2):270–6.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503–626.
3. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Proposed Modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010 Apr 1;31(7):806–14.
4. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, Bauce B, Bariani R, Brunetti G, et al. Scarring/arrhythmogenic cardiomyopathy. *European Heart Journal Supplements*. 2023 Apr 26;25(Supplement_C):C144–54.
5. Eda Y, Nabeta T, Iikura S, Takigami Y, Fujita T, Iida Y, et al. Non-dilated left ventricular cardiomyopathy vs. dilated cardiomyopathy: clinical background and outcomes. *ESC Heart Fail*. 2024 Jun 6;11(3):1463–71.
6. Mone SM, Sanders SP, Colan SD. Control mechanisms for physiological hypertrophy of pregnancy. *Circulation*. 1996 Aug 15;94(4):667–72.
7. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest*. 1975 Jul;56(1):56–64.
8. Galderisi M, Cardim N, D’Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, et al. The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete’s heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Apr;16(4):353.
9. Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *Am J Med*. 1980 Oct;69(4):576–84.
10. Weiner RB, Baggish AL. Exercise-induced cardiac remodeling. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;54(5):380–6.
11. ALCALAI R, SEIDMAN JG, SEIDMAN CE. Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy: From Bench to the Clinics. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Jan 25;19(1):104–10.
12. Butters A, Lakdawala NK, Ingles J. Sex Differences in Hypertrophic Cardiomyopathy: Interaction With Genetics and Environment. *Curr Heart Fail Rep*. 2021 Oct;18(5):264–73.
13. Lakdawala NK, Olivotto I, Day SM, Han L, Ashley EA, Michels M, et al. Associations Between Female Sex, Sarcomere Variants, and Clinical Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Feb;14(1):e003062.
14. Lorenzini M, Anastasiou Z, O’Mahony C, Guttman OP, Gimeno JR, Monserrat L, et al. Mortality Among Referral Patients With Hypertrophic

- Cardiomyopathy vs the General European Population. *JAMA Cardiol.* 2020 Jan 1;5(1):73–80.
15. Hada Y, Sakamoto T, Amano K, Yamaguchi T, Takenaka K, Takahashi H, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a population of adult Japanese workers as detected by echocardiographic screening. *Am J Cardiol.* 1987 Jan 1;59(1):183–4.
 16. Basavarajaiah S, Wilson M, Whyte G, Shah A, McKenna W, Sharma S. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in highly trained athletes: relevance to pre-participation screening. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Mar 11;51(10):1033–9.
 17. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, et al. The Epidemiology of Childhood Cardiomyopathy in Australia. *New England Journal of Medicine.* 2003 Apr 24;348(17):1639–46.
 18. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Pesonen E, Kuusela AL, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents. A nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol.* 1997 Sep 1;146(5):385–93.
 19. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet.* 2009 Apr 11;373(9671):1289–300.
 20. Corrado D, Basso C, Pilichou K, Thiene G. Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart.* 2011 Apr;97(7):530–9.
 21. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005 Aug;16(8):927–35.
 22. Awad MM, Calkins H, Judge DP. Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008 May;5(5):258–67.
 23. Ohno S. The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Arrhythm.* 2016 Oct;32(5):398–403.
 24. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet.* 2000 Jun 17;355(9221):2119–24.
 25. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2002 Nov;71(5):1200–6.
 26. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2004 Nov;36(11):1162–4.
 27. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bauce B, Lorenzon A, et al. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation.* 2006 Mar 7;113(9):1171–9.
 28. Syrris P, Ward D, Evans A, Asimaki A, Gandjbakhch E, Sen-Chowdhry S, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated

- with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *Am J Hum Genet.* 2006 Nov;79(5):978–84.
29. Li KHC, Bazoukis G, Liu T, Li G, Wu WKK, Wong SH, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia (ARVC/D) in clinical practice. *J Arrhythm.* 2018 Feb;34(1):11–22.
 30. Zhurinsky J, Shtutman M, Ben-Ze'ev A. Plakoglobin and beta-catenin: protein interactions, regulation and biological roles. *J Cell Sci.* 2000 Sep;113 (Pt 18):3127–39.
 31. Lewis JE, Wahl JK, Sass KM, Jensen PJ, Johnson KR, Wheelock MJ. Cross-talk between adherens junctions and desmosomes depends on plakoglobin. *J Cell Biol.* 1997 Feb 24;136(4):919–34.
 32. Swope D, Li J, Radice GL. Beyond cell adhesion: the role of armadillo proteins in the heart. *Cell Signal.* 2013 Jan;25(1):93–100.
 33. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Nov 14;2:45.
 34. Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Vedel J, Grosgeat Y, Cabrol C, et al. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanisms and selection for surgery. *Re-entrant arrhythmias: mechanisms and treatment*, Baltimore: University Park Press. 1977;334–50.
 35. Rizzo S, Pilichou K, Thiene G, Basso C. The changing spectrum of arrhythmogenic (right ventricular) cardiomyopathy. *Cell Tissue Res.* 2012 May;348(2):319–23.
 36. Pilichou K, Thiene G, Bauce B, Rigato I, Lazzarini E, Migliore F, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Dec 2;11(1):33.
 37. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M De, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol.* 2020 Nov 15;319:106–14.
 38. Li GL, Saguner AM, Fontaine GH. Naxos disease: from the origin to today. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 May 10;13(1):74.
 39. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol.* 2004 Dec;97(3):499–501.
 40. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in Sudden Cardiovascular Death in Young Competitive Athletes After Implementation of a Preparticipation Screening Program. *JAMA.* 2006 Oct 4;296(13):1593.
 41. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2007 Dec 12;29(2):270–6.
 42. Heymans S, Lakdawala NK, Tschöpe C, Klingel K. Dilated cardiomyopathy: causes, mechanisms, and current and future treatment approaches. *Lancet.* 2023 Sep 16;402(10406):998–1011.

43. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Mar;18(3):169–93.
44. Reddy PK V, Ng TMH, Oh EE, Moady G, Elkayam U. Clinical Characteristics and Management of Methamphetamine-Associated Cardiomyopathy: State-of-the-Art Review. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jun 2;9(11):e016704.
45. Yousif LI, Tanja AA, de Boer RA, Teske AJ, Meijers WC. The role of immune checkpoints in cardiovascular disease. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 3;13.
46. Bhagat A, Shrestha P, Kleinerman ES. The Innate Immune System in Cardiovascular Diseases and Its Role in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 24;23(23).
47. Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Whiffin N, et al. Reevaluating the Genetic Contribution of Monogenic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2020 Feb 4;141(5):387–98.
48. Jordan E, Peterson L, Ai T, Asatryan B, Bronicki L, Brown E, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2021 Jul 6;144(1):7–19.
49. Stroeks SLVM, Hellebrekers DMEI, Claes GRF, Tayal U, Krapels IPC, Vanhoutte EK, et al. Clinical impact of re-evaluating genes and variants implicated in dilated cardiomyopathy. *Genet Med.* 2021 Nov;23(11):2186–93.
50. Romano R, Ghahremani S, Zimmerman T, Legere N, Thakar K, Ladha FA, et al. Reading Frame Repair of TTN Truncation Variants Restores Titin Quantity and Functions. *Circulation.* 2022 Jan 18;145(3):194–205.
51. Verdonschot JAJ, Derks KWJ, Hazebroek MR, Wang P, Robinson EL, Adriaens ME, et al. Distinct Cardiac Transcriptomic Clustering in Titin and Lamin A/C-Associated Dilated Cardiomyopathy Patients. *Circulation.* 2020 Sep 22;142(12):1230–2.
52. Tadros R, Francis C, Xu X, Vermeer AMC, Harper AR, Huurman R, et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet.* 2021 Feb;53(2):128–34.
53. Menon SC, Michels V V, Pellikka PA, Ballew JD, Karst ML, Herron KJ, et al. Cardiac troponin T mutation in familial cardiomyopathy with variable remodeling and restrictive physiology. *Clin Genet.* 2008 Nov;74(5):445–54.
54. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: the complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol.* 2013 Sep 30;10(9):531–47.
55. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation.* 1989 Sep;80(3):564–72.

56. Muchtar E, Blauwet LA, Gertz MA. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 2017 Sep 15;121(7):819–37.
57. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2641–54.
58. Beaton A, Mocumbi AO. Diagnosis and Management of Endomyocardial Fibrosis. *Cardiol Clin*. 2017 Feb;35(1):87–98.
59. Mogensen J, Kubo T, Duque M, Uribe W, Shaw A, Murphy R, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is part of the clinical expression of cardiac troponin I mutations. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Jan 15;111(2):209–16.
60. Gallego-Delgado M, Delgado JF, Brossa-Loidi V, Palomo J, Marzoa-Rivas R, Perez-Villa F, et al. Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Is Primarily a Genetic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun;67(25):3021–3.
61. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 15;185(4):435–52.
62. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 7th ed. Vol. 1,2. Elsevier - Health Science; 2021.
63. Jensen D, Ofir D, O'Donnell DE. Effects of pregnancy, obesity and aging on the intensity of perceived breathlessness during exercise in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009 May 30;167(1):87–100.
64. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Jan;143(1):9–18.
65. Rui P, Kang K. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2017 emergency department summary tables. 2017.
66. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021 Nov 30;144(22):e368–454.
67. Hsia RY, Hale Z, Tabas JA. A National Study of the Prevalence of Life-Threatening Diagnoses in Patients With Chest Pain. *JAMA Intern Med*. 2016 Jul 1;176(7):1029–32.
68. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A, Dolor RJ, Mark DB, Pellikka PA, et al. Sex Differences in Demographics, Risk Factors, Presentation, and Noninvasive Testing in Stable Outpatients With Suspected Coronary Artery Disease: Insights From the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Apr;9(4):337–46.
69. Lichtman JH, Leifheit EC, Safdar B, Bao H, Krumholz HM, Lorenze NP, et al. Sex Differences in the Presentation and Perception of Symptoms Among Young Patients With Myocardial Infarction: Evidence from the VIRGO

- Study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients). *Circulation*. 2018 Feb 20;137(8):781–90.
70. Bösner S, Haasenritter J, Hani MA, Keller H, Sönnichsen AC, Karatolios K, et al. Gender differences in presentation and diagnosis of chest pain in primary care. *BMC Fam Pract*. 2009 Dec 14;10(1):79.
 71. Pasternac A, Noble J, Streulens Y, Elie R, Henschke C, Bourassa MG. Pathophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteries. *Circulation*. 1982 Apr;65(4):778–89.
 72. Neill WA, Fluri-Lundeen JH. Myocardial oxygen supply in left ventricular hypertrophy and coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1979 Oct;44(4):747–53.
 73. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, Celeghin R, Bueno Marinas M, Giorgi B, et al. “Hot phase” clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace*. 2021 Jun 7;23(6):907–17.
 74. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1883–948.
 75. Walsh K, Hoffmayer K, Hamdan MH. Syncope: diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol*. 2015 Feb;40(2):51–86.
 76. Mizrachi EM, Sitammagari KK. Cardiac Syncope. 2024.
 77. Williams L, Frenneaux M. Syncope in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and consequences for treatment. *Europace*. 2007 Jul 17;9(9):817–22.
 78. Biffi A, Delise P, Zeppilli P, Giada F, Pelliccia A, Penco M, et al. Italian Cardiological Guidelines for Sports Eligibility in Athletes with Heart Disease. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2013 Jul;14(7):477–99.
 79. Giada F, Raviele A. Diagnostic management of patients with palpitations of unknown origin. *Ital Heart J*. 2004 Aug;5(8):581–6.
 80. Giada F, Gulizia M, Francese M, Croci F, Santangelo L, Santomauro M, et al. Recurrent Unexplained Palpitations (RUP) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May;49(19):1951–6.
 81. Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden Cardiac Death. *Curr Probl Cardiol*. 2015 Apr;40(4):133–200.
 82. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Dec;42(11):1959–63.
 83. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res*. 2001 May 1;50(2):290–300.
 84. Maron BJ. Sudden Death in Young Athletes. *New England Journal of Medicine*. 2003 Sep 11;349(11):1064–75.
 85. Maron BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy and Other Causes of Sudden Cardiac Death in Young Competitive Athletes, with Considerations for

- Preparticipation Screening and Criteria for Disqualification. *Cardiol Clin*. 2007 Aug;25(3):399–414.
86. Hayashi M, Shimizu W, Albert CM. The Spectrum of Epidemiology Underlying Sudden Cardiac Death. *Circ Res*. 2015 Jun 5;116(12):1887–906.
 87. Elliott P, Charron P, Blanes JRG, Tavazzi L, Tendera M, Konté M, et al. European Cardiomyopathy Pilot Registry: EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016 Jan 7;37(2):164–73.
 88. van Velzen HG, Schinkel AFL, Baart SJ, Oldenburg RA, Frohn-Mulder IME, van Slegtenhorst MA, et al. Outcomes of Contemporary Family Screening in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2018 Apr;11(4).
 89. Ranthe MF, Carstensen L, Øyen N, Jensen MK, Axelsson A, Wohlfahrt J, et al. Risk of Cardiomyopathy in Younger Persons With a Family History of Death from Cardiomyopathy. *Circulation*. 2015 Sep 15;132(11):1013–9.
 90. Gimeno JR, Lacunza J, García-Alberola A, Cerdán MC, Oliva MJ, García-Molina E, et al. Penetrance and Risk Profile in Inherited Cardiac Diseases Studied in a Dedicated Screening Clinic. *Am J Cardiol*. 2009 Aug;104(3):406–10.
 91. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio ALP, Charron P, Gimeno-Blanes J, Helio T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 May 1;34(19):1448–58.
 92. Rath A, Weintraub R. Overview of Cardiomyopathies in Childhood. *Front Pediatr*. 2021 Jul 23;9.
 93. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome. *Cardiovascular Pathology*. 2004 Jul;13(4):185–94.
 94. Chou's *Electrocardiography in Clinical Practice*. Elsevier; 2008.
 95. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Sep;34(3):912–48.
 96. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long-Term Follow-up of Asymptomatic Healthy Subjects with Frequent and Complex Ventricular Ectopy. *New England Journal of Medicine*. 1985 Jan 24;312(4):193–7.
 97. Palatini P, Maraglino G, Sperti G, Calzavara A, Libardoni M, Pessina AC, et al. Prevalence and possible mechanisms of ventricular arrhythmias in athletes. *Am Heart J*. 1985 Sep;110(3):560–7.
 98. Biffi A, Pelliccia A, Verdile L, Fernando F, Spataro A, Caselli S, et al. Long-term clinical significance of frequent and complex ventricular tachyarrhythmias in trained athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug;40(3):446–52.
 99. 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*. 2015 Jan;12(1):78–85.
100. Steriotis AK, Nava A, Rigato I, Mazzotti E, Daliento L, Thiene G, et al. Noninvasive Cardiac Screening in Young Athletes With Ventricular Arrhythmias. *Am J Cardiol*. 2013 Feb;111(4):557–62.
 101. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
 102. Mangold S, Kramer U, Franzen E, Erz G, Bretschneider C, Seeger A, et al. Detection of Cardiovascular Disease in Elite Athletes Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2013 Jul 29;185(12):1167–74.
 103. Hundley WG, Bluemke DA, Bogaert J, Flamm SD, Fontana M, Friedrich MG, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) guidelines for reporting cardiovascular magnetic resonance examinations. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2022 Jan;24(1):29.
 104. Gerber BL, Raman S V, Nayak K, Epstein FH, Ferreira P, Axel L, et al. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008 Jan;10(1):18.
 105. Earls JP, Ho VB, Foo TK, Castillo E, Flamm SD. Cardiac MRI: Recent progress and continued challenges. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2002 Aug 23;16(2):111–27.
 106. Harper AR, Goel A, Grace C, Thomson KL, Petersen SE, Xu X, et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat Genet*. 2021 Feb 25;53(2):135–42.
 107. Dalal D, James C, Devanagondi R, Tichnell C, Tucker A, Prakasa K, et al. Penetrance of Mutations in Plakophilin-2 Among Families With Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Oct;48(7):1416–24.
 108. Lorenzini M, Norrish G, Field E, Ochoa JP, Cicerchia M, Akhtar MM, et al. Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Sarcomere Protein Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug;76(5):550–9.
 109. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *EP Europace*. 2022 Sep 1;24(8):1307–67.

110. Ison HE, Ware SM, Schwantes-An T, Freeze S, Elmore L, Spoonamore KG. The impact of cardiovascular genetic counseling on patient empowerment. *J Genet Couns*. 2019 Jun 24;28(3):570–7.
111. Michie S, Marteau TM, Bobrow M. Genetic counselling: the psychological impact of meeting patients' expectations. *J Med Genet*. 1997 Mar 1;34(3):237–41.
112. Austin J, Semaka A, Hadjipavlou G. Conceptualizing Genetic Counseling as Psychotherapy in the Era of Genomic Medicine. *J Genet Couns*. 2014 Dec 21;23(6):903–9.
113. Edwards A, Gray J, Clarke A, Dundon J, Elwyn G, Gaff C, et al. Interventions to improve risk communication in clinical genetics: Systematic review. *Patient Educ Couns*. 2008 Apr;71(1):4–25.
114. Biesecker B. Goals of genetic counseling. *Clin Genet*. 2001 Nov 11;60(5):323–30.
115. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Estabrooks Hahn S, Strecker MN, et al. A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. *J Genet Couns*. 2006 Apr 19;15(2):77–83.
116. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
117. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019 Oct;38(10):1056–66.
118. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report—2013; Focus Theme: Age. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013 Oct;32(10):951–64.
119. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016 Jan;35(1):1–23.
120. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018 May 21;39(20):1784–93.
121. Mizia-Stec K, Caforio ALP, Charron P, Gimeno JR, Elliott P, Kaski JP, et al. Atrial fibrillation, anticoagulation management and risk of stroke in the Cardiomyopathy/Myocarditis registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *ESC Heart Fail*. 2020 Dec 17;7(6):3601–9.

122. Gimeno JR, Elliott PM, Tavazzi L, Tendera M, Kaski JP, Laroche C, et al. Prospective follow-up in various subtypes of cardiomyopathies: insights from the ESC EORP Cardiomyopathy Registry. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021 Mar 15;7(2):134–42.
123. Fauchier L, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Spiesser P, Pierre B, et al. Ischemic Stroke in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy According to Presence or Absence of Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2022 Feb;53(2):497–504.
124. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
125. Buckley BJR, Harrison SL, Gupta D, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Lip GYH. Atrial Fibrillation in Patients With Cardiomyopathy: Prevalence and Clinical Outcomes From Real-World Data. *J Am Heart Assoc*. 2021 Dec 7;10(23).
126. Guo Y, Guo J, Shi X, Yao Y, Sun Y, Xia Y, et al. Mobile health technology-supported atrial fibrillation screening and integrated care: A report from the mAFA-II trial Long-term Extension Cohort. *Eur J Intern Med*. 2020 Dec;82:105–11.
127. Koniaris LS, Goldhaber SZ. Anticoagulation in Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar;31(4):745–8.
128. Guttman OP, Rahman MS, O’Mahony C, Anastasakis A, Elliott PM. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy: systematic review. *Heart*. 2014 Mar 15;100(6):465–72.
129. Camm CF, Camm AJ. Atrial Fibrillation and Anticoagulation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2017;6(2):63.
130. Nasser MF, Gandhi S, Siegel RJ, Rader F. Anticoagulation for stroke prevention in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation: A review. *Heart Rhythm*. 2021 Feb;18(2):297–302.
131. van Rijnsingen IAW, Bakker A, Azim D, Hermans-van Ast JF, van der Kooi AJ, van Tintelen JP, et al. Lamin A/C mutation is independently associated with an increased risk of arterial and venous thromboembolic complications. *Int J Cardiol*. 2013 Sep;168(1):472–7.
132. Guttman OP, Pavlou M, O’Mahony C, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (<scp>HCM</scp> Risk- <scp>CVA</scp>). *Eur J Heart Fail*. 2015 Aug 16;17(8):837–45.
133. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jun 24;23(6):895–905.
134. Lin Y, Xiong H, Su J, Lin J, Zhou Q, Lin M, et al. Effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy with non-valvular atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2022 Jul 18;37(7):1224–31.
135. Lee HJ, Kim HK, Jung JH, Han KD, Lee H, Park JB, et al. Novel Oral Anticoagulants for Primary Stroke Prevention in Hypertrophic

- Cardiomyopathy Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2019 Sep;50(9):2582–6.
136. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Stroke and Bleeding Risks in NOAC- and Warfarin-Treated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun;67(25):3020–1.
 137. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, Lane DA, Hong K, Lip GYH. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (<scp>NOACs</scp>) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail*. 2015 Nov 3;17(11):1192–200.
 138. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*. 2014 Mar;383(9921):955–62.
 139. Jung H, Yang PS, Jang E, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, et al. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Chest*. 2019 Feb;155(2):354–63.
 140. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, Mitrani L, Satrio G, Renju M, et al. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2022 Aug 11;24(8):1387–96.
 141. Hess PL, Sheng S, Matsouaka R, DeVore AD, Heidenreich PA, Yancy CW, et al. Strict Versus Lenient Versus Poor Rate Control Among Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure (from the Get With The Guidelines – Heart Failure Program). *Am J Cardiol*. 2020 Mar;125(6):894–900.
 142. Sartipy U, Savarese G, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2019 Apr 30;21(4):471–9.
 143. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jun;69(24):2885–96.
 144. Kotecha D, Bunting K V., Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life. *JAMA*. 2020 Dec 22;324(24):2497.
 145. Providencia R, Elliott P, Patel K, McCready J, Babu G, Srinivasan N, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016 Oct 1;102(19):1533–43.
 146. BUNCH TJ, MUNGER TM, FRIEDMAN PA, ASIRVATHAM SJ, BRADY PA, CHA Y, et al. Substrate and Procedural Predictors of Outcomes After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Oct 20;19(10):1009–14.
 147. Bassiouny M, Lindsay BD, Lever H, Saliba W, Klein A, Banna M, et al. Outcomes of nonpharmacologic treatment of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015 Jul;12(7):1438–47.

148. Rowin EJ, Hausvater A, Link MS, Abt P, Gionfriddo W, Wang W, et al. Clinical Profile and Consequences of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2017 Dec 19;136(25):2420–36.
149. Chen X, Dong J, Du X, Wu J, Yu R, Long D, et al. Long-term outcome of catheter ablation for atrial fibrillation in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018 Jul 20;29(7):951–7.
150. Di Donna P, Olivotto I, Delcre SDL, Caponi D, Scaglione M, Nault I, et al. Efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: impact of age, atrial remodelling, and disease progression. *Europace*. 2010 Mar 1;12(3):347–55.
151. Santangeli P, Di Biase L, Themistoclakis S, Raviele A, Schweikert RA, Lakkireddy D, et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Dec;6(6):1089–94.
152. Ha HSK, Wang N, Wong S, Phan S, Liao J, Kumar N, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy patients: a systematic review. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2015 Nov 25;44(2):161–70.
153. Zhao DS, Shen Y, Zhang Q, Lin G, Lu YH, Chen BT, et al. Outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016 Apr;18(4):508–20.
154. Lapenna E, Pozzoli A, De Bonis M, La Canna G, Nisi T, Nascimbene S, et al. Mid-term outcomes of concomitant surgical ablation of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery for hypertrophic cardiomyopathy†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017 Jun;51(6):1112–8.
155. Gasperetti A, James CA, Chen L, Schenker N, Casella M, Kany S, et al. Efficacy of Catheter Ablation for Atrial Arrhythmias in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy—A Multicenter Study. *J Clin Med*. 2021 Oct 26;10(21):4962.
156. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997–4126.
157. Lin G, Nishimura RA, Gersh BJ, Phil D, Ommen SR, Ackerman MJ, et al. Device complications and inappropriate implantable cardioverter defibrillator shocks in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2009 May 1;95(9):709–14.
158. Orgeron GM, James CA, Te Riele A, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy: Predictors of Appropriate Therapy, Outcomes, and Complications. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 6;6(6).
159. Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, et al. Prophylactic Implantable Defibrillator in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia and No Prior Ventricular Fibrillation or Sustained Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2010 Sep 21;122(12):1144–52.

160. Ammannaya GKK. Implantable cardioverter defibrillators – the past, present and future. *Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases*. 2020 Jul 11;5(1):163–70.
161. Kedia R, Saeed M. Implantable cardioverter-defibrillators: indications and unresolved issues. *Tex Heart Inst J*. 2012;39(3):335–41.
162. Verstraelen TE, van Lint FHM, Bosman LP, de Brouwer R, Proost VM, Abeln BGS, et al. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers—reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J*. 2021 Jul 31;42(29):2842–50.
163. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation*. 2019 Jul 23;140(4):293–302.
164. Kayvanpour E, Sammani A, Sedaghat-Hamedani F, Lehmann DH, Broezel A, Koelemenoglu J, et al. A novel risk model for predicting potentially life-threatening arrhythmias in non-ischemic dilated cardiomyopathy (DCM-SVA risk). *Int J Cardiol*. 2021 Sep;339:75–82.
165. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2022 Aug 21;43(32):e1–9.
166. Bosman LP, Nielsen Gerlach CL, Cadrin-Tourigny J, Orgeron G, Tichnell C, Murray B, et al. Comparing clinical performance of current implantable cardioverter-defibrillator implantation recommendations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *EP Europace*. 2022 Feb 2;24(2):296–305.
167. Baudinaud P, Laredo M, Badenco N, Rouanet S, Waintraub X, Duthoit G, et al. External Validation of a Risk Prediction Model for Ventricular Arrhythmias in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021 Aug;37(8):1263–6.
168. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, et al. Comparison of different prediction models for the indication of implanted cardioverter defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2020 Dec 23;7(6):4080–8.
169. Miron A, Lafreniere-Roula M, Steve Fan CP, Armstrong KR, Dragulescu A, Papaz T, et al. A Validated Model for Sudden Cardiac Death Risk Prediction in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020 Jul 21;142(3):217–29.
170. Jordà P, Bosman LP, Gasperetti A, Mazzanti A, Gourraud JB, Davies B, et al. Arrhythmic risk prediction in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: external validation of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy risk calculator. *Eur Heart J*. 2022 Aug 21;43(32):3041–52.
171. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, Pavlou M, García-García A, Cipriani A, et al. Importance of genotype for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using the 2019 ARVC risk calculator. *Eur Heart J*. 2022 Aug 21;43(32):3053–67.

172. Gigli M, Merlo M, Graw SL, Barbati G, Rowland TJ, Slavov DB, et al. Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep;74(11):1480–90.
173. Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, Espinosa MÁ, Navarro M, Gallego-Delgado M, et al. Association of Genetic Variants With Outcomes in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Oct;78(17):1682–99.
174. Norrish G, Ding T, Field E, Ziolkowska L, Olivotto I, Limongelli G, et al. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol*. 2019 Sep 1;4(9):918.
175. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). *Circulation*. 2000 Mar 21;101(11):1297–302.
176. A Comparison of Antiarrhythmic-Drug Therapy with Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated from Near-Fatal Ventricular Arrhythmias. *New England Journal of Medicine*. 1997 Nov 27;337(22):1576–84.
177. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest. *Circulation*. 2000 Aug 15;102(7):748–54.
178. Connolly S. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J*. 2000 Dec 15;21(24):2071–8.
179. Elliott PM, Sharma S, Varnava A, Poloniecki J, Rowland E, McKenna WJ. Survival after cardiac arrest or sustained ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1596–601.
180. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2005 Apr 14;352(15):1539–49.
181. Cecchi F, Maron BJ, Epstein SE. Long-term outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy successfully resuscitated after cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 1989 May;13(6):1283–8.
182. Ingles J. Psychological Issues in Managing Families with Inherited Cardiovascular Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020 Sep;10(9):a036558.
183. Ingles J, Spinks C, Yeates L, McGeechan K, Kasparian N, Semsarian C. Posttraumatic Stress and Prolonged Grief After the Sudden Cardiac Death of a Young Relative. *JAMA Intern Med*. 2016 Mar 1;176(3):402.
184. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of Exercise on Glycemic Control and Body Mass in Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2001 Sep 12;286(10):1218.
185. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Mar;36(3):533–53.

186. Kelley G. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Prev Med (Baltim)*. 2004 May;38(5):651–61.
187. Morris JN, Heady JA, Raffle PAB, Roberts CG, Parks JW. CORONARY HEART-DISEASE AND PHYSICAL ACTIVITY OF WORK. *The Lancet*. 1953 Nov;262(6795):1053–7.
188. Tanasescu M. Exercise Type and Intensity in Relation to Coronary Heart Disease in Men. *JAMA*. 2002 Oct 23;288(16):1994.
189. Clausen JSR, Marott JL, Holtermann A, Gyntelberg F, Jensen MT. Midlife Cardiorespiratory Fitness and the Long-Term Risk of Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug;72(9):987–95.
190. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ*. 2016 Aug 9;i3857.
191. Kim K, Choi S, Hwang SE, Son JS, Lee JK, Oh J, et al. Changes in exercise frequency and cardiovascular outcomes in older adults. *Eur Heart J*. 2020 Apr 14;41(15):1490–9.
192. LEE IM. Physical Activity and Cancer Prevention???Data from Epidemiologic Studies. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Nov;35(11):1823–7.
193. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.
194. 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*. 2015 Dec;132(22).
195. Hainline B, Drezner JA, Baggish A, Harmon KG, Emery MS, Myerburg RJ, et al. Interassociation Consensus Statement on Cardiovascular Care of College Student-Athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun;67(25):2981–95.
196. Drezner JA, O'Connor FG, Harmon KG, Fields KB, Asplund CA, Asif IM, et al. AMSSM Position Statement on Cardiovascular Preparticipation Screening in Athletes: Current evidence, knowledge gaps, recommendations and future directions. *Br J Sports Med*. 2017 Feb;51(3):153–67.
197. 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. *Eur Heart J*. 2005 Mar 1;26(5):516–24.
198. 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). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Oct;64(14):1479–514.

199. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021 Jan 1;42(1):17–96.
200. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The Incidence of Primary Cardiac Arrest during Vigorous Exercise. *New England Journal of Medicine*. 1984 Oct 4;311(14):874–7.
201. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of Acute Myocardial Infarction by Heavy Physical Exertion - - Protection against Triggering by Regular Exertion. *New England Journal of Medicine*. 1993 Dec 2;329(23):1677–83.
202. Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS, Dumas F, Perier MC, Mustafic H, et al. Sports-Related Sudden Death in the General Population. *Circulation*. 2011 Aug 9;124(6):672–81.
203. Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, d’Hemecourt P, Troyanos C, Cianca J, et al. Cardiac Arrest during Long-Distance Running Races. *New England Journal of Medicine*. 2012 Jan 12;366(2):130–40.
204. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Letter by Maron et al Regarding Article, “Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe).” *Circulation*. 2019 Mar 19;139(12):1557–8.
205. Peterson DF, Siebert DM, Kucera KL, Thomas LC, Maleszewski JJ, Lopez-Anderson M, et al. Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in US Competitive Athletes: A 2-Year Prospective Surveillance Study. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2020 Jul;30(4):305–14.
206. Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for Hypertrophic Cardiomyopathy in Young Athletes. *New England Journal of Medicine*. 1998 Aug 6;339(6):364–9.
207. Holst AG, Winkel BG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark—Implications for preparticipation screening. *Heart Rhythm*. 2010 Oct;7(10):1365–71.
208. Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. Task force 3: Hypertrophic cardiomyopathy, myocarditis and other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Oct;24(4):880–5.
209. Maron BJ, Zipes DP. Introduction: Eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities—general considerations. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr;45(8):1318–21.
210. Maron BJ, Harris KM, Thompson PD, Eichner ER, Steinberg MH. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 14: Sickle Cell Trait. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec;66(21):2444–6.
211. Reineck E, Rolston B, Bragg-Gresham JL, Salberg L, Baty L, Kumar S, et al. Physical Activity and Other Health Behaviors in Adults With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013 Apr;111(7):1034–9.

212. Sweeting J, Ingles J, Timperio A, Patterson J, Ball K, Semsarian C. Physical activity in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence of inactivity and perceived barriers. *Open Heart*. 2016 Jul 20;3(2):e000484.
213. Olivotto I, Maron BJ, Tomberli B, Appelbaum E, Salton C, Haas TS, et al. Obesity and its Association to Phenotype and Clinical Course in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul;62(5):449–57.
214. Fumagalli C, Maurizi N, Day SM, Ashley EA, Michels M, Colan SD, et al. Association of Obesity With Adverse Long-term Outcomes in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2020 Jan 1;5(1):65.
215. Kampmann C, Wiethoff C, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann C. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart*. 2000 Jun 1;83(6):667–72.
216. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25).
217. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jun;83(23):2324–405.
218. Monda E, Lioncino M, Palmiero G, Franco F, Rubino M, Cirillo A, et al. Bisoprolol for treatment of symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. The BASIC (bisoprolol AS therapy in hypertrophic cardiomyopathy) study. *Int J Cardiol*. 2022 May;354:22–8.
219. FLAMM MD, HARRISON DC, HANCOCK EW. Muscular Subaortic Stenosis. *Circulation*. 1968 Nov;38(5):846–58.
220. Adelman AG, Shah PM, Gramiak R, Wigle ED. Long-term propranolol therapy in muscular subaortic stenosis. *Heart*. 1970 Nov 1;32(6):804–11.
221. TOSHIMA H, KOGA Y, NAGATA H, TOYOMASU K, ITAYA K ichi, MATOBA T. Comparable effects of oral diltiazem and verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. Double-blind crossover study. *Jpn Heart J*. 1986;27(5):701–15.
222. Rosing DR, Idänpään-Heikkilä U, Maron BJ, Bonow RO, Epstein SE. Use of calcium-channel blocking drugs in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1985 Jan;55(3):B185–95.
223. Spicer RL, Rocchini AP, Crowley DC, Vasiliades J, Rosenthal A. Hemodynamic effects of verapamil in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1983 Feb;67(2):413–20.
224. Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE. The acute and chronic effects of verapamil on left ventricular function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1983 Nov 2;4(suppl F):57–65.
225. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation*. 1979 Dec;60(6):1208–13.

226. O'Connor MJ, Miller K, Shaddy RE, Lin KY, Hanna BD, Ravishankar C, et al. Disopyramide use in infants and children with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young*. 2018 Apr 7;28(4):530–5.
227. Sherrid M V., Shetty A, Winson G, Kim B, Musat D, Alviar CL, et al. Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Symptoms and Gradient Resistant to First-Line Therapy With β -Blockade or Verapamil. *Circ Heart Fail*. 2013 Jul;6(4):694–702.
228. Sherrid M V., Barac I, McKenna WJ, Elliott PM, Dickie S, Chojnowska L, et al. Multicenter study of the efficacy and safety of disopyramide in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Apr;45(8):1251–8.
229. Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, Andersen MJ, Jensen MK, Poulsen SH. Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Dec;78(25):2505–17.
230. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985 Jul;28(1):1–83.
231. WIGLE ED, AUGER P, MARQUIS Y. Muscular Subaortic Stenosis. *Circulation*. 1967 Jul;36(1):36–44.
232. Wigle ED, Henderson M, Rakowski H, Wilansky S. Muscular (hypertrophic) subaortic stenosis (hypertrophic obstructive cardiomyopathy): the evidence for true obstruction to left ventricular outflow. *Postgrad Med J*. 1986 Jun 1;62(728):531–6.
233. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021 Sep 14;42(35):3427–520.
234. Joseph S, Balcon R, McDonald L. Syncope in hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to asystole. *Heart*. 1972 Sep 1;34(9):974–6.
235. Krikler DM, Davies MJ, Rowland E, Goodwin JF, Evans RC, Shaw DB. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: associated accessory atrioventricular pathways. *Heart*. 1980 Mar 1;43(3):245–51.
236. Stafford WJ, Trohman RG, Bilsker M, Zaman L, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac arrest in an adolescent with atrial fibrillation and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Mar;7(3):701–4.
237. Nicod P, Polikar R, Peterson KL. Hypertrophic Cardiomyopathy and Sudden Death. *New England Journal of Medicine*. 1988 May 12;318(19):1255–7.
238. Barriales-Villa R, Centurión-Inda R, Fernández-Fernández X, Ortiz MF, Pérez-Álvarez L, García IR, et al. Trastornos graves de la conducción cardiaca e implante de marcapasos en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Aug;63(8):985–8.
239. Elliott PM. Historical trends in reported survival rates in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2005 Oct 26;92(6):785–91.
240. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in

- hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J*. 2014 Aug 2;35(30):2010–20.
241. O'Mahony C, Lambiase PD, Quarta G, Cardona M, Calcagnino M, Tsovolas K, et al. The long-term survival and the risks and benefits of implantable cardioverter defibrillators in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2012 Jan 15;98(2):116–25.
 242. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillators and Prevention of Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA*. 2007 Jul 25;298(4).
 243. SYSKA P, PRZYBYLSKI A, CHOJNOWSKA L, LEWANDOWSKI M, STERLIŃSKI M, MACIĄG A, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Efficacy and Complications of the Therapy in Long-Term Follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Aug 3;21(8):883–9.
 244. Maron BJ, Gaffney FA, Jeresaty RM, McKenna WJ, Miller WW. Task force III: Hypertrophic cardiomyopathy, other myopericardial diseases and mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 1985 Dec;6(6):1215–7.
 245. Lampert R, Ackerman MJ, Marino BS, Burg M, Ainsworth B, Salberg L, et al. Vigorous Exercise in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2023 Jun 1;8(6):595.
 246. Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad H, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: A consensus document from the Study Group of Sports 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*. 2005 Apr 28;26(14):1422–45.
 247. Sorajja P, Allison T, Hayes C, Nishimura RA, Lam CSP, Ommen SR. Prognostic Utility of Metabolic Exercise Testing in Minimally Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2012 May;109(10):1494–8.
 248. Desai MY, Bhonsale A, Patel P, Naji P, Smedira NG, Thamilarasan M, et al. Exercise Echocardiography in Asymptomatic HCM. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Jan;7(1):26–36.
 249. Konhilas JP, Watson PA, Maass A, Boucek DM, Horn T, Stauffer BL, et al. Exercise Can Prevent and Reverse the Severity of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res*. 2006 Mar 3;98(4):540–8.
 250. Pelliccia A, Borrazzo C, Caselli S, Lemme E, Musumeci MB, Maestrini V, et al. Neither Athletic Training nor Detraining Affects LV Hypertrophy in Adult, Low-Risk Patients With HCM. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Jan;15(1):170–1.
 251. Klempfner R, Kamerman T, Schwammenthal E, Nahshon A, Hay I, Goldenberg I, et al. Efficacy of exercise training in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy: Results of a structured exercise training program in a cardiac rehabilitation center. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Jan 8;22(1):13–9.

252. Kwon S, Lee HJ, Han KD, Kim DH, Lee SP, Hwang IC, et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality in 7666 adults with hypertrophic cardiomyopathy (HCM): more physical activity is better. *Br J Sports Med.* 2021 Sep;55(18):1034–40.
253. Spirito P, Autore C, Formisano F, Assenza GE, Biagini E, Haas TS, et al. Risk of Sudden Death and Outcome in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy With Benign Presentation and Without Risk Factors. *Am J Cardiol.* 2014 May;113(9):1550–5.
254. Rolland T, Badenco N, Maupain C, Duthoit G, Waintraub X, Laredo M, et al. Safety and efficacy of flecainide associated with beta-blockers in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *EP Europace.* 2021 Aug 30;
255. Ermakov S, Gerstenfeld EP, Svetlichnaya Y, Scheinman MM. Use of flecainide in combination antiarrhythmic therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2017 Apr;14(4):564–9.
256. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. Results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation.* 1992 Jul;86(1):29–37.
257. Marcus GM, Glidden D V., Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, et al. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Aug;54(7):609–15.
258. Cappelletto C, Gregorio C, Barbati G, Romani S, De Luca A, Merlo M, et al. Antiarrhythmic therapy and risk of cumulative ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricle cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2021 Jul;334:58–64.
259. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J.* 2015 Jul 27;ehv162.
260. Gasperetti A, Targetti M, Olivotto I. Anti-arrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: The importance of optimal beta-blocker dose titration. *Int J Cardiol.* 2021 Sep;338:150–1.
261. Elliott PM, Anastasakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brooke MA, et al. Definition and treatment of arrhythmogenic cardiomyopathy: an updated expert panel report. *Eur J Heart Fail.* 2019 Aug 18;21(8):955–64.
262. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schäfers M, Zellerhoff S, et al. Age- and Training-Dependent Development of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Heterozygous Plakoglobin-Deficient Mice. *Circulation.* 2006 Oct 24;114(17):1799–806.
263. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith H, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail.* 2014 Dec 16;16(12):1337–44.

264. Paulin FL, Hodgkinson KA, MacLaughlan S, Stuckless SN, Templeton C, Shah S, et al. Exercise and arrhythmic risk in TMEM43 p.S358L arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2020 Jul;17(7):1159–66.
265. 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*. 2013 Oct;62(14):1290–7.
266. Skjølvik ET, Hasselberg NE, Dejgaard LA, Lie ØH, Andersen K, Holm T, et al. Exercise is Associated With Impaired Left Ventricular Systolic Function in Patients With Lamin A/C Genotype. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jan 21;9(2).
267. Zorzi A, Cipriani A, Bariani R, Pilichou K, Corrado D, Baucé B. Role of Exercise as a Modulating Factor in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Jun 7;23(6):57.
268. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, et al. Cardiac Arrhythmogenic Remodeling in a Rat Model of Long-Term Intensive Exercise Training. *Circulation*. 2011 Jan;123(1):13–22.
269. Ruwald AC, Marcus F, Estes NAM, Link M, McNitt S, Polonsky B, et al. Association of competitive and recreational sport participation with cardiac events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from the North American multidisciplinary study of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015 Jul 14;36(27):1735–43.
270. Lampert R, Olshansky B, Heidbuchel H, Lawless C, Saarel E, Ackerman M, et al. Safety of Sports for Athletes With Implantable Cardioverter-Defibrillators. *Circulation*. 2017 Jun 6;135(23):2310–2.
271. Lie ØH, Rootwelt-Norberg C, Dejgaard LA, Leren IS, Stokke MK, Edvardsen T, et al. Prediction of Life-Threatening Ventricular Arrhythmia in Patients With Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct;11(10):1377–86.
272. Costa S, Koch K, Gasperetti A, Akdis D, Brunckhorst C, Fu G, et al. Changes in Exercise Capacity and Ventricular Function in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: The Impact of Sports Restriction during Follow-Up. *J Clin Med*. 2022 Feb 22;11(5):1150.
273. Sawant AC, te Riele ASJM, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, Tandri H, et al. Safety of American Heart Association-recommended minimum exercise for desmosomal mutation carriers. *Heart Rhythm*. 2016 Jan;13(1):199–207.
274. Lie ØH, Dejgaard LA, Saberniak J, Rootwelt C, Stokke MK, Edvardsen T, et al. Harmful Effects of Exercise Intensity and Exercise Duration in Patients With Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018 Jun;4(6):744–53.
275. Cruz FM, Sanz-Rosa D, Roche-Molina M, García-Prieto J, García-Ruiz JM, Pizarro G, et al. Exercise Triggers ARVC Phenotype in Mice Expressing a Disease-Causing Mutated Version of Human Plakophilin-2. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr;65(14):1438–50.

276. Maron BJ, Haas TS, Murphy CJ, Ahluwalia A, Rutten-Ramos S. Incidence and Causes of Sudden Death in U.S. College Athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr;63(16):1636–43.
277. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression Equations for Calculation of Z Scores of Cardiac Structures in a Large Cohort of Healthy Infants, Children, and Adolescents: An Echocardiographic Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008 Aug;21(8):922–34.
278. Chubb H, Simpson J. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Cardiol*. 2012;5(2):179.
279. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016 Jun 14;37(23):1850–8.
280. Ebert M, Wijnmaalen AP, de Riva M, Trines SA, Androulakis AFA, Glashan CA, et al. Prevalence and Prognostic Impact of Pathogenic Variants in Patients With Dilated Cardiomyopathy Referred for Ventricular Tachycardia Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Sep;6(9):1103–14.
281. Hodgkinson KA, Howes AJ, Boland P, Shen XS, Stuckless S, Young TL, et al. Long-Term Clinical Outcome of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Individuals With a p.S358L Mutation in *TMEM43* Following Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Mar;9(3).
282. Akhtar MM, Lorenzini M, Pavlou M, Ochoa JP, O’Mahony C, Restrepo-Cordoba MA, et al. Association of Left Ventricular Systolic Dysfunction Among Carriers of Truncating Variants in Filamin C With Frequent Ventricular Arrhythmia and End-stage Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 2021 Aug 1;6(8):891.
283. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, Aubert G, Mazzanti A, McCanta AC, et al. Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23):1872–84.
284. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, Maury P, Sellal JM, Androulakis AFA, et al. Long-Term Arrhythmic and Nonarrhythmic Outcomes of Lamin A/C Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov;68(21):2299–307.
285. Jordà P, Toro R, Diez C, Salazar-Mendiguchía J, Fernandez-Falgueras A, Perez-Serra A, et al. Malignant Arrhythmogenic Role Associated with RBM20: A Comprehensive Interpretation Focused on a Personalized Approach. *J Pers Med*. 2021 Feb 15;11(2):130.
286. Hey TM, Rasmussen TB, Madsen T, Aagaard MM, Harbo M, Mølgaard H, et al. Pathogenic *RBM20* -Variants Are Associated With a Severe Disease Expression in Male Patients With Dilated Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2019 Mar;12(3).
287. Gigli M, Stolfo D, Graw SL, Merlo M, Gregorio C, Nee Chen S, et al. Phenotypic Expression, Natural History, and Risk Stratification of

- Cardiomyopathy Caused by Filamin C Truncating Variants. *Circulation*. 2021 Nov 16;144(20):1600–11.
288. Barriales-Villa R, Ochoa JP, Larrañaga-Moreira JM, Salazar-Mendiguchía J, Díez-López C, Restrepo-Córdoba MA, et al. Predictores de riesgo en una cohorte española con cardiolaminopatías. Registro REDLAMINA. *Rev Esp Cardiol*. 2021 Mar;74(3):216–24.
 289. Malhotra A, Dhutia H, Finocchiaro G, Gati S, Beasley I, Clift P, et al. Outcomes of Cardiac Screening in Adolescent Soccer Players. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 9;379(6):524–34.
 290. Harmon KG, Drezner JA, Maleszewski JJ, Lopez-Anderson M, Owens D, Prutkin JM, et al. Pathogenesis of Sudden Cardiac Death in National Collegiate Athletic Association Athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Apr;7(2):198–204.
 291. Sarto P, Zorzi A, Merlo L, Vessella T, Pegoraro C, Giorgiano F, et al. Value of screening for the risk of sudden cardiac death in young competitive athletes. *Eur Heart J*. 2023 Mar 21;44(12):1084–92.
 292. Glaab T, Taube C. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. *Respir Res*. 2022 Dec 12;23(1):9.
 293. Datta D, Normandin E, ZuWallack R. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of exertional dyspnea. *Ann Thorac Med*. 2015;10(2):77.
 294. van Rees JB, Borleffs CJW, de Bie MK, Stijnen T, van Erven L, Bax JJ, et al. Inappropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb;57(5):556–62.