

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN MEDICINA E
CHIRURGIA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CARDIACHE TORACICHE E
VASCOLARI E SANITÀ PUBBLICA**

DIRETTORE: CHIAR.MO PROF. FEDERICO REA

UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA DI CARDIOLOGIA

DIRETTORE: CHIAR.MO PROF. SABINO ILCETO

TESI DI LAUREA

ANALISI DELL'EFFICACIA DEI NUOVI SISTEMI SCORE NELLA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO ARITMICO NELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA

RELATORE: Chiar.ma Prof.ssa Barbara Bauce

CORRELATORE: Dott. Riccardo Bariani

LAUREANDO: Leonardo Dalla Stella

Anno accademico 2022-2023

Sommario

Riassunto	6
Abstract	8
1. Introduzione	11
1.1. Definizione	11
1.2. Cenni storici	12
1.3. Epidemiologia	17
1.4. Classificazione delle cardiomiopatie	19
1.5. Anatomia patologica.....	22
1.6. Patogenesi.....	26
1.7. Basi genetiche.....	31
1.8. Presentazione clinica e storia naturale della patologia	34
1.9. Diagnosi clinico-strumentale: <i>Task Force Criteria</i> 2010 e i nuovi criteri di Padova	36
1.10. Diagnosi differenziale	52
1.11. Terapia	56
1.12. Stratificazione del rischio aritmico e score di rischio	64
2. Materiali e metodi	69
2.1. Popolazione studiata.....	69
2.2. Modello statistico usato per l'analisi.....	73
3. Scopo dello studio	75
4. Risultati	76
4.1. Caratteristiche della popolazione generale e confronto tra forma dominante destra, forma dominante sinistra e forma biventricolare	76
4.2. Caratteristiche genetiche	78
4.3. Analisi strumentali.....	79
4.4. <i>Follow-up</i> e <i>outcome</i>	84
4.5. Valutazione del rischio aritmico	88
4.5.1. Confronto rischio calcolato/incidenza per ARVC.....	90
4.5.2. Confronto rischio calcolato/incidenza per ALVC.....	90
4.5.3. Confronto rischio calcolato/incidenza per BIV	91
5. Discussione	92
5.1. Caratteristiche cliniche della popolazione studiata	92
5.2. Criteri diagnostici per la diagnosi di CA.....	94
5.3. Indicazione per l'impianto di ICD.....	94
5.4. Ruolo dell'indagine genetica	95

5.5. Ruolo delle analisi strumentali	96
5.6. Analisi del <i>follow-up</i> e valutazione del rischio aritmico.....	98
6. Conclusioni.....	101
7. Bibliografia.....	102

Riassunto

Presupposti dello studio. La Cardiomiopatia Aritmogena (CA) è una patologia geneticamente determinata del miocardio, caratterizzata da necrosi dei cardiomiociti e sostituzione fibro-adiposa che predispone alla disfunzione ventricolare e all'insorgenza di aritmie ventricolari maggiori. Queste possono condurre a morte cardiaca improvvisa (SCD). La CA era inizialmente considerata una patologia con principale coinvolgimento del ventricolo destro (VDx), con interessamento del ventricolo sinistro solitamente secondario e tardivo. Tuttavia, recentemente, grazie soprattutto alla risonanza magnetica cardiaca, è emerso che il coinvolgimento del ventricolo sinistro (VSin) non è raro ed esistono forme di CA dove l'interessamento del ventricolo sinistro è predominante e può anche essere l'unico segno di quest'ultima. Ciò ha portato ad individuare tre fenotipi principali della patologia: CA a dominanza destra (ARVC), CA a dominanza sinistra (ALVC) e biventricolare (BIV).

Scopo dello studio. Rilevare le differenze anamnestiche, genetiche, strumentali e in termini di *outcome* tra i tre fenotipi della patologia durante il *follow-up* e determinare l'efficacia dell'*ARVC risk score* nelle tre forme cliniche della CA.

Materiali e metodi. Sono stati selezionati 480 pazienti affetti da CA, seguiti presso l'Ambulatorio delle Cardiomiopatie Aritmiche dell'Azienda Ospedaliera Università di Padova. In base al fenotipo, questi pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: ARVC, ALVC e BIV. Sono stati poi comparati l'anamnesi, la genetica, le indagini strumentali (ECG e RMN) e gli *outcome* durante il *follow-up* nei tre fenotipi. Inoltre, è stata anche effettuata un'analisi dell'efficacia dell'*ARVC risk score* per le tre forme cliniche della patologia.

Risultati. La popolazione studiata era composta da 480 pazienti (63,8% di sesso maschile, 70,8% probandi). In base al fenotipo, la popolazione generale è stata suddivisa in tre gruppi: 198 pazienti affetti da ARVC (41%), 131 pazienti affetti da ALVC (27%) e 151 pazienti affetti da BIV (32%). I pazienti con fenotipo ALVC presentavano nel 19,8% dei casi familiarità per miocardite e nel 13% per cardiomiopatia dilatativa (CMD). Da un punto di vista dell'indagine genetica, si è riscontrata una differenza statisticamente significativa di varianti di PKP2 nel fenotipo ARVC ($p < 0,001$), mentre varianti di DSP, FLNC e DES erano più comuni nel fenotipo ALVC ($p < 0,001$, $p = 0,005$, $p = 0,008$ rispettivamente).

L'ECG è risultato anormale nell'88,7% dei pazienti affetti da BIV, nel 77,3% dei pazienti affetti da ARVC e nel 63,4% dei pazienti affetti da ALVC ($p < 0,001$). Per quanto riguarda la RMN, il LGE del VSin era presente nel 74,3% dell'intera coorte, mentre il LGE del VDX è stato riscontrato nel 43,6%. In termini di *outcome*, si è trovata una correlazione tra le aritmie ventricolari maggiori ed il coinvolgimento del VDX (BIV=37,1%, ARVC=31,3%, ALVC=16,8%, $p < 0,001$), mentre lo scompenso cardiaco, il trapianto cardiaco e gli episodi di *hot phase* si sono verificati più frequentemente nelle forme con coinvolgimento del VSin (scompenso cardiaco: BIV=18,5%, ALVC=4,6%, ARVC=1,0%, $p < 0,001$; trapianto cardiaco: BIV=9,3%, ALVC=1,5%, $p < 0,001$; *hot phase*: ALVC=14,5%, BIV=9,9%, ARVC=4,0%, $p = 0,004$). L'*ARVC risk score* ha dimostrato avere una buona efficacia nel predire il rischio di aritmie ventricolari maggiori nelle forme cliniche con coinvolgimento del VDX, mentre ha sopravvalutato in maniera statisticamente significativa il rischio per le forme ALVC a distanza di 5 anni di *follow-up*.

Conclusioni. La caratterizzazione del fenotipo di CA risulta essere importante in termini di *outcome* dei pazienti. Per quanto riguarda la valutazione del rischio aritmico, l'*ARVC risk score* ha dimostrato essere efficace nelle forme con coinvolgimento del VDX, ma non nei pazienti con fenotipo ALVC. Sono necessari ulteriori studi con coorti più numerose di pazienti affetti dalla forma ALVC per definire i possibili predittori del rischio aritmico di questo fenotipo.

Abstract

Background. Arrhythmogenic Cardiomyopathy (ACM) is a genetically determined disease of the myocardium characterized by cardiomyocyte necrosis and fibro-fatty replacement that predisposes to ventricular dysfunction and the onset of life-threatening ventricular arrhythmias. ACM was initially considered to be a disease with main involvement of the right ventricle, with mild and usually late left ventricular involvement, mainly due to progression of the disease. In recent years, thanks to cardiac MRI, it has been discovered that left ventricular involvement is not uncommon and that there are also forms of ACM where left ventricular involvement could be the only sign of the disease. This led to the identification of three main phenotypes of the pathology: ARVC, ALVC and BIV.

Aims. To collect and compare anamnestic, genetic, instrumental, and outcome among the three phenotypes of the pathology during follow-up and to determine the effectiveness of the ARVC risk score in the three clinical forms of ACM.

Methods. A total of 480 patients with ACM, followed at the Inherited Arrhythmogenic Cardiomyopathy Unit of the University of Padua, were selected. Based on phenotype, these patients were divided into three groups: ARVC, ALVC and BIV. History, genetics, instrumental investigations (ECG and CMR) and outcomes during follow-up in the three phenotypes were then compared. In addition, an analysis of the effectiveness of the ARVC risk score for the three clinical forms of the disease was also performed.

Results. The study population consisted of 480 patients (63.8% male, 70.8% probands). Based on phenotype, the general population was divided into three groups: 198 patients with ARVC (41%), 131 patients with ALVC (27%) and 151 patients with BIV (32%). Patients with ALVC phenotype had family history of myocarditis in 19.8% of cases and dilated cardiomyopathy (CMD) in 13%. The genetic background showed a statistically significant prevalence of PKP2 variants in the ARVC phenotype ($p < 0.001$), while DSP, FLNC and DES variants were more common in the ALVC phenotype ($p < 0.001$, $p = 0.005$, $p = 0.008$ respectively).

The ECG was abnormal in 88.7% of BIV patients, 77.3% of ARVC patients, and 63.4% of ALVC patients ($p < 0.001$). Similarly, CMR data showed that LGE of VSI was present in 74.3% of the entire cohort, while LGE of VDI was found in 43.6%.

In terms of outcome, a correlation was found between major ventricular arrhythmias and V Dx involvement (BIV=37.1%, ARVC=31.3%, ALVC=16.8%, $p<0.001$), while heart failure, cardiac transplantation and hot phase episodes occurred more frequently in the forms with V Sin involvement (heart failure: BIV=18.5%, ALVC=4.6%, ARVC=1.0%, $p<0.001$; heart transplantation: BIV=9.3%, ALVC=1.5%, $p<0.001$; hot phase: ALVC=14.5%, BIV=9.9%, ARVC=4.0%, $p=0.004$). The ARVC risk score showed good efficacy in predicting the risk of major ventricular arrhythmias in clinical forms with V Dx involvement, while it statistically significantly overestimated the risk for ALVC forms at 5-year follow-up.

Conclusions. Characterization of the ACM phenotype appears to be important in terms of patient outcomes. Regarding arrhythmic risk assessment, the ARVC risk score has been shown to be effective in forms with V Dx involvement, but not in patients with ALVC phenotype. Further studies with larger cohorts of patients with the ALVC form are needed to define possible predictors of arrhythmic risk of this phenotype.

1. Introduzione

1.1. Definizione

La Cardiomiopatia Aritmogena (CA) è una patologia primitiva ed ereditaria del miocardio, caratterizzata dalla presenza di necrosi miocitaria con progressiva sostituzione fibro-adiposa del tessuto muscolare cardiaco ventricolare, con un fronte d'onda che procede dall'epicardio all'endocardio (1). La conseguenza di questo processo si esplica in un'alterazione morfo-funzionale globale e segmentaria ed alla formazione di circuiti di rientro responsabili di aritmie ventricolari. Le aritmie rendono questa patologia una delle principali cause di morte improvvisa, soprattutto nei giovani con età inferiore ai 35 anni ed in particolare negli atleti (5-25% dei casi di morte improvvisa). La comparsa dei sintomi nei pazienti con CA avviene in genere dopo la pubertà e nella prima giovinezza (2) (3).

La CA ha una prevalenza che varia tra 1/1000 ed 1/5000 soggetti nella popolazione generale e la variabilità può essere ricondotta alla difficoltà di arrivare ad una diagnosi corretta di malattia, in particolare nei pazienti che presentano una forma di grado lieve. (4)

Dal punto di vista genetico, la maggior parte delle varianti genetiche identificate nei pazienti con CA codificano per proteine del desmosoma, anche se sono state descritte come patogenetiche anche varianti in geni non desmosomiali (5). Al momento, le indagini genetiche sono in grado di identificare la presenza di una variante di geni legati alla CA solo nel 50%-60% dei pazienti affetti da tale patologia, mentre nei rimanenti casi la base genetica è ancora sconosciuta. Per quanto riguarda la modalità di trasmissione, la CA è una patologia autosomica dominante a penetranza incompleta e ad espressione variabile.

Sebbene fosse considerata inizialmente come una patologia con esclusivo interessamento del ventricolo destro ed eventualmente nelle fasi tardive anche del ventricolo sinistro, oggi è ben conosciuta l'esistenza di forme definite "a dominanza sinistra", in cui è proprio il ventricolo sinistro ad essere primariamente coinvolto. Questa evoluzione nella conoscenza delle diverse caratteristiche della CA, conseguenza dell'evoluzione delle osservazioni clinico-patologiche, ha determinato anche un'evoluzione della terminologia e della denominazione della

malattia, che è passata dall'essere identificata con il termine ARVC (*Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy*) alla denominazione più generica ma omnicomprensiva di Cardiomiopatia Aritmogena (6).

1.2. Cenni storici

Il primo riscontro in letteratura dell'esistenza di questa patologia risale al 1736 con l'opera *De motu cordis et aneurysmatibus* di Giovanni Maria Lancisi, in cui viene trattata una patologia familiare con delle caratteristiche peculiari e ricorrenti quali cardiopalmo, dilatazione aneurismatica del ventricolo destro, scompenso cardiaco e morte improvvisa, riscontri possibili nella Cardiomiopatia Aritmogena che all'epoca non era conosciuta (7).

William Osler descrisse successivamente con il termine *Parchment Hearth* (ovvero cuore pergamenaceo), l'assottigliamento di entrambi i ventricoli di un cuore di un soggetto di 40 anni morto improvvisamente (8), riuscendo in questo modo a correlare l'alterazione macroscopica alla morte improvvisa.

La prima descrizione clinica si ebbe però solo negli anni Sessanta a Padova, quando Sergio Dalla Volta osservò dei segni di scompenso cardiaco destro in due pazienti, senza manifestazioni aritmiche. Questi pazienti presentavano anche ipocinesia del ventricolo destro, identificata come "*auricularization of right ventricular pressure curve*". I due pazienti presentavano dei caratteri emodinamici particolari, con delle differenze ritrovate anche allo studio anatomico dei cuori: in un paziente lo studio microscopico dopo biopsia mostrava una fibroelastosi miocardica diffusa, mentre nell'altro una sostituzione fibrotica massiva del ventricolo destro. L'insufficienza destra nel secondo paziente fu conseguenza dell'incapacità del ventricolo destro di supportare la circolazione polmonare, con conseguente scompenso cardiaco congestizio (9).

In Francia, nel 1982, Frank Marcus e Guy Fontaine descrissero le sedi ricorrenti di alterazioni strutturali ed elettriche nel ventricolo destro, note come "triangolo della displasia", una zona delimitata dalla regione sottotricuspidalica (regione inferiore basale), dall'apice cardiaco e dall'infundibolo polmonare nella sua superficie anteriore (tratto di efflusso).

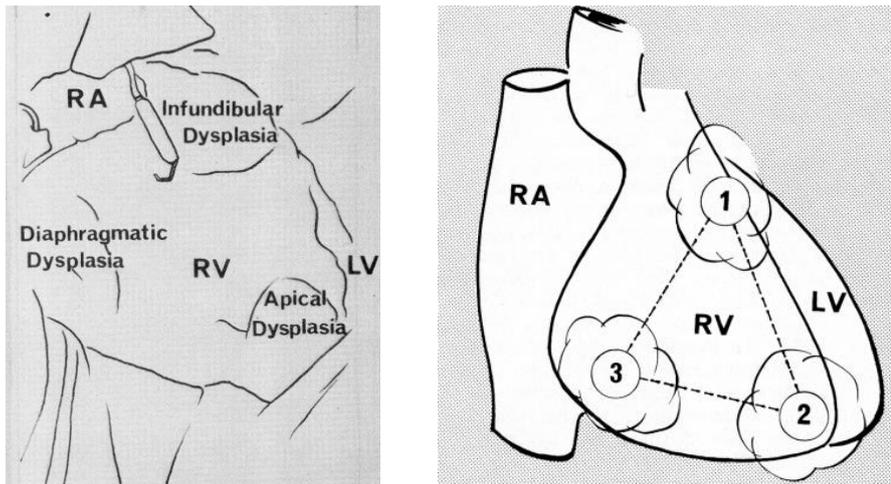


Figura 1 e 2. Il triangolo della displasia descritto da F. Marcus e G. Fontaine (10).

Queste alterazioni vennero rilevate sia con indagini macroscopiche che con indagini microscopiche: da un punto di vista macroscopico si identificarono delle sedi anatomiche con morfologia diversa rispetto alla normale organizzazione strutturale della parete cardiaca. Alla valutazione microscopica, invece, vennero riscontrati un ispessimento del subendocardio, una marcata riduzione delle fibre miocardiche ed un'infiltrazione adiposa.

G. Fontaine indagò anche i reperti elettrocardiografici e identificò l'onda epsilon, un'onda di depolarizzazione tardiva che è tipica di questo substrato patologico (10). L'onda epsilon è una deflessione a bassa ampiezza localizzata alla fine del segmento QRS o all'inizio del tratto ST e rappresenta il ritardo di conduzione del ventricolo destro. È una caratteristica minima ma specifica per la CA (11).

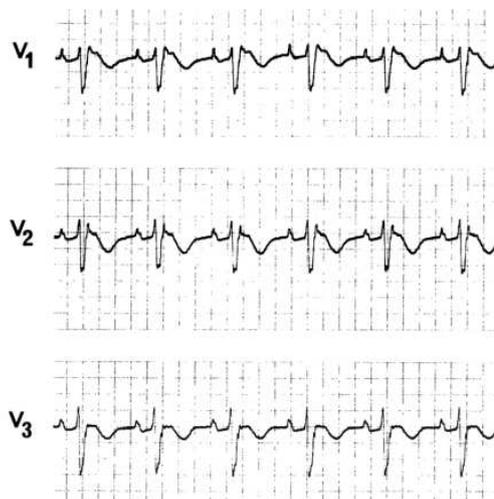


Figura 3. Reperto elettrocardiografico con onde epsilon che possono essere osservate meglio nelle derivazioni precordiali destre (10).

Uno dei punti importanti della ricerca di G. Fontaine e F. Marcus fu evidenziare la presenza di alterazioni elettriche, in genere tachicardie ventricolari ricorrenti con morfologia tipo blocco di branca sinistro, senza una condizione ischemica sottostante e localizzate in maniera tipica a livello del triangolo della displasia. I 24 pazienti analizzati nel loro studio presentavano disfunzioni elettriche in assenza di ischemia, come tachicardia ventricolare ed aritmie sopraventricolari, con evoluzione fino anche alla cardiomegalia ed allo scompenso cardiaco; il substrato anatomopatologico descritto ne rappresentò la spiegazione patogenetica.

A Padova, nel 1988, Nava et al. descrissero la trasmissione ereditaria di questa patologia, caratterizzata da un *pattern* autosomico dominante con penetranza variabile (12). Era ben chiaro, quindi, che il genotipo fosse una condizione necessaria ma non sufficiente per la manifestazione clinica della patologia.

Nel 1988 Thiene et al. studiarono dei casi di pazienti con età inferiore ai 35 anni, morti improvvisamente durante sforzo e che in vita presentavano delle caratteristiche elettrocardiografiche tipiche come l'inversione delle onde T nelle derivazioni precordiali ed aritmie ventricolari con morfologia tipo blocco di branca sinistro. All'analisi anatomopatologica identificò le caratteristiche istologiche e anatomiche tipiche della CA (13).

Negli anni Novanta aumentarono le conoscenze su questa patologia e questo permise di identificarla come una delle principali cause di morte improvvisa, soprattutto nei soggetti giovani e sportivi (14).

Nel 1994 fu istituita una prima *Task Force* per definire i criteri di diagnosi della CA, allora nota come ARVD (15), che appartenevano a sei categorie principali:

- Disfunzioni globali e/o regionali e alterazioni strutturali;
- Anomalie della depolarizzazione e/o della conduzione;
- Anomalie della ripolarizzazione;
- Aritmie;
- Caratterizzazione tissutale delle pareti;
- Storia familiare.

Si poteva fare diagnosi con la presenza di due criteri maggiori o un criterio maggiore e due minori oppure con la presenza di quattro criteri minori.

Questi criteri vennero poi revisionati nel 2010, con i *Task Force Criteria* che sono attualmente utilizzati per la definizione della diagnosi (16).

L'interesse scientifico crescente per questa patologia portò negli anni successivi ad una serie di studi volti a identificarne le basi genetiche.

Il primo *locus* genico patogenetico venne identificato nel 1994 da un gruppo di studio padovano nel cromosoma 14 (14q23-q24), che venne perciò denominato ARVD1 (17). Questa scoperta ebbe anche un grande rilievo dal punto di vista clinico, perché permise di avere un sospetto diagnostico maggiore in pazienti senza sintomatologia ma che presentavano, a causa della mutazione, una maggior probabilità di svilupparla in futuro.

In questo stesso periodo venne scoperto anche il gene della placoglobina, localizzato sul cromosoma 17 e responsabile della *sindrome cardiocutanea di Naxos*. Fu scoperto dal gruppo di ricerca di Protonotarius proprio a Naxos (18).

Questa sindrome si trasmette con *pattern* autosomico recessivo ed è stata descritta per la prima volta in famiglie originarie dell'isola greca. La caratteristica tipica è che, oltre alla ARVD/C, questi pazienti presentano anche cheratoderma palmo-plantare e capelli caratteristicamente ricci e lanosi. Questa patologia è stata descritta anche in famiglie originarie della Turchia, delle isole dell'Egeo, in Arabia Saudita ed in Israele.



Figura 4. Caratteristiche fenotipiche tipiche di un paziente affetto da *sindrome cardiocutanea di Naxos* (18).

Un'altra sindrome con fenotipo cutaneo e coinvolgimento prevalente del ventricolo destro è stata descritta in famiglie dell'Ecuador e dell'India ed è stata denominata *sindrome di Carvajal*.

Dopo la scoperta dell'importanza del gene della placoglobina nell'eziologia della patologia, vennero identificati anche il gene della desmoplachina ed altri che portavano alla codifica di proteine coinvolte nelle strutture desmosomiali (19).

La patogenesi è determinata dal fatto che, specialmente in condizioni di aumento della trazione meccanica, questi difetti desmosomiali comportano la morte delle cellule in quanto viene a mancare l'adesione cellulare. Da ciò deriva la perdita di tessuto miocardico e la sua sostituzione con tessuto fibroadiposo.

Dal 2005, grazie agli studi di Bauce et al, venne identificata una relazione tra le forme di CA con mutazione della desmoplachina ed il fenotipo con coinvolgimento del ventricolo sinistro (20), ampliando quindi la conoscenza della malattia e descrivendo come non ci sia sempre un'univocità di coinvolgimento del ventricolo destro. Grazie a questi studi si comprese anche l'importanza dello screening genetico, sia nell'identificazione dei *carriers* asintomatici che nel programmare la prevenzione in una famiglia con comprovata mutazione patogenetica.

La CA è una patologia evolutiva e progressiva del muscolo cardiaco, che si può perciò presentare in diversi stadi clinici (1). Dai primi studi fu chiara la tendenza alla progressione fino al coinvolgimento del ventricolo sinistro, anche fino ad una severa insufficienza della funzione di pompa del cuore.

Negli studi realizzati dai primi anni Duemila, tuttavia, ci fu una rivoluzione nella conoscenza di questa patologia, in quanto si iniziò a concepire la forma sinistra come un'entità a sé stante e non come un'evoluzione di una cardiomiopatia del ventricolo destro.

Seguirono numerosi studi sulle proteine coinvolte nella patogenesi della CA, sia sulle proteine desmosomiali come la placofillina-2 (PKP-2), la desmogleina-2 (DSG-2) e la desmocollina-2 (DSC-2), che su proteine non desmosomiali, come TGF β -3, LMNA, TMEM-43, DES, TTN, PLN, CTNNA-3.

Fondamentale è il concetto che l'analisi genetica è importante ma deve essere sempre integrata da valutazioni anamnestiche, cliniche e strumentali per giungere ad una diagnosi corretta. Questo riflette la complessità della patologia, per la quale il quadro completo è dato da tutti i fattori menzionati e non solo da una singola predisposizione.

1.3. Epidemiologia

La Cardiomiopatia Aritmogena è una patologia che si può definire come infrequente nella popolazione generale, con una prevalenza che si attesta tra 1:2500 ed 1:5000. Anche se all'inizio la prevalenza della patologia sembrava essere più elevata in Italia ed in Grecia, studi successivi hanno mostrato che la prevalenza è simile nei vari Paesi (23).

Il sesso maschile è maggiormente coinvolto con un rapporto di 2:1 (24) e risulta anche più frequentemente colpito da una manifestazione severa della patologia, che esordisce più precocemente e con un interessamento del ventricolo sinistro più frequente (25).

La modalità di trasmissione autosomica dominante della CA non spiega il maggiore coinvolgimento del sesso maschile, che è spiegato invece da un assetto ormonale differente e da un'attività fisica, in media, di maggiore intensità (24).

La CA colpisce prevalentemente i soggetti di età compresa tra i 20 ed i 50 anni, ma la distribuzione della patologia è più ampia in quanto i soggetti con familiarità vengono riconosciuti più precocemente. La diagnosi può essere invece misconosciuta in pazienti senza storia familiare, senza segni e/o sintomi clinici e senza alterazioni morfo-funzionali (26).

La CA può addirittura rimanere asintomatica per un lungo periodo di tempo e venire poi diagnosticata quando ormai la funzione del ventricolo sinistro è compromessa e il paziente si presenta con uno scompenso cardiaco.

Vi è quindi un problema di difficoltà diagnostica, che dipende principalmente da una carente sintomatologia e da una correlazione genetica difficile da identificare in maniera precoce. Infine, talvolta le alterazioni possono essere slatentizzate in associazione all'esercizio fisico. Per tutte queste ragioni l'epidemiologia non descrive al meglio la distribuzione effettiva della patologia.

Nonostante sia una patologia infrequente, rappresenta comunque la più frequente causa di SCD nei giovani atleti. Ovviamente, l'attività sportiva nei soggetti giovani non è da sola una causa di aumentata mortalità ma può rappresentare un *trigger* in pazienti con condizioni cardiovascolari predisponenti. In questi soggetti, l'esercizio fisico può indurre delle aritmie ventricolari che possono essere fatali (27).

La SCD nei soggetti sportivi affetti da CA ha una predilezione per la giovane età, in quanto coinvolge in misura maggiore soggetti con meno di 35 anni; accade invece l'opposto in altre cardiomiopatie, dove la mortalità aumenta con l'avanzare dell'età. Il coinvolgimento del ventricolo sinistro, più o meno esteso, è stato osservato in sede autoptica nella maggior parte dei casi di morte improvvisa causata da CA (28).

È importante sottolineare, tuttavia, che benché la maggior parte degli atleti muoia durante lo sforzo, il 40% decede invece a riposo. Questa è una delle ragioni per le quali la prevenzione di eventi aritmici maggiori è uno dei punti più importanti per la gestione della CA. Lo sport ha un effetto di promozione dell'espressione fenotipica, in quanto accelera la progressione della patologia con conseguente peggioramento del substrato che poi provoca gli eventi aritmici (29). Questo effetto, oltre alla possibilità di eventi aritmici durante l'esercizio fisico, determina l'obbligo di restrizioni in atleti affetti da tale patologia (30).

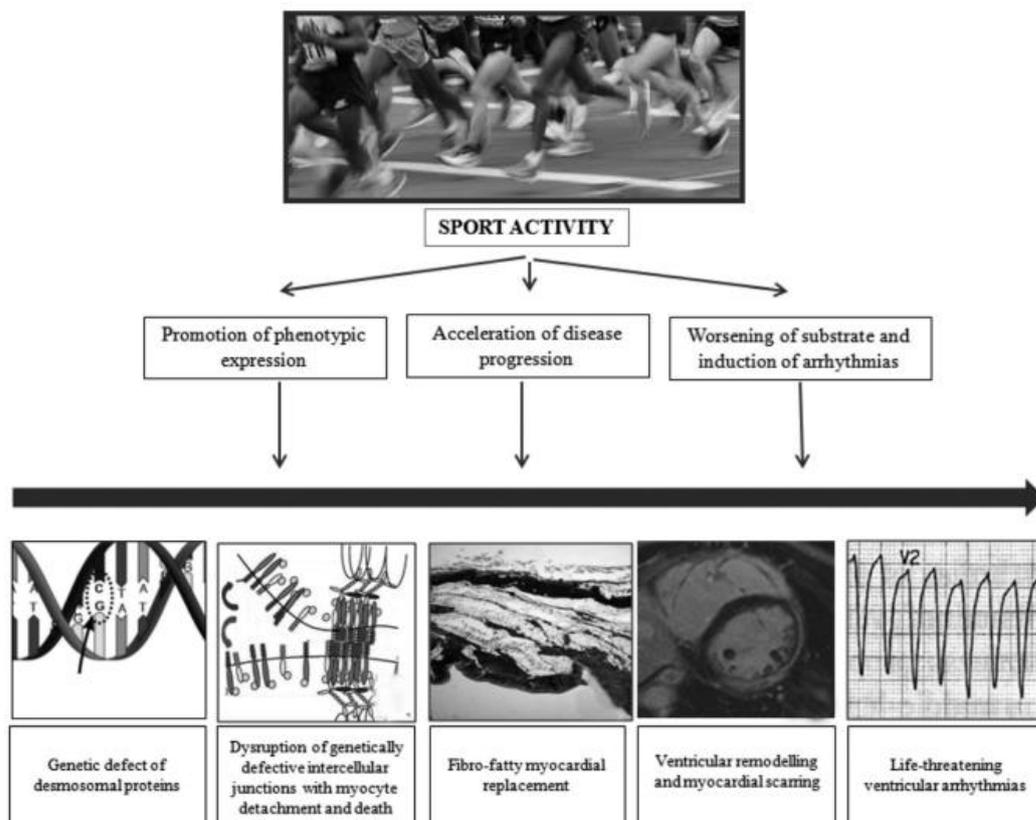


Figura 5. Rappresentazione schematica della storia naturale della Cardiomiopatia Aritmogena e dell'impatto dell'attività fisica (30).

1.4. Classificazione delle cardiomiopatie

Le cardiomiopatie sono delle malattie del miocardio associate a disfunzione cardiaca. Furono classificate dalla WHO nel 1996 in:

- Cardiomiopatia dilatativa;
- Cardiomiopatia ipertrofica;
- Cardiomiopatia restrittiva;
- ARVC o cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro (31).

In questa classificazione la CA venne inserita per la prima volta all'interno delle cardiomiopatie primitive.

Le cardiomiopatie primarie vengono definite in questo modo perché vedono un coinvolgimento esclusivo del miocardio e delle alterazioni strutturali anche geneticamente determinate. Le cardiomiopatie secondarie, invece, possono essere conseguenza di fenomeni infettivi, infiammatori, infiltrativi, di accumulo, autoimmuni, ischemici, tossici e sistemici.

Nel 2006 venne proposta una nuova classificazione dall'AHA, per le nuove scoperte nell'ambito delle "canalopatie", che rappresentano la più frequente causa di morte improvvisa nei giovani. Le canalopatie sono contraddistinte da mutazioni in geni codificanti per proteine dei canali ionici come quelli del sodio, del calcio e del potassio. Anche queste mutazioni predispongono a tachiaritmie ventricolari potenzialmente fatali (32), (33), (34).

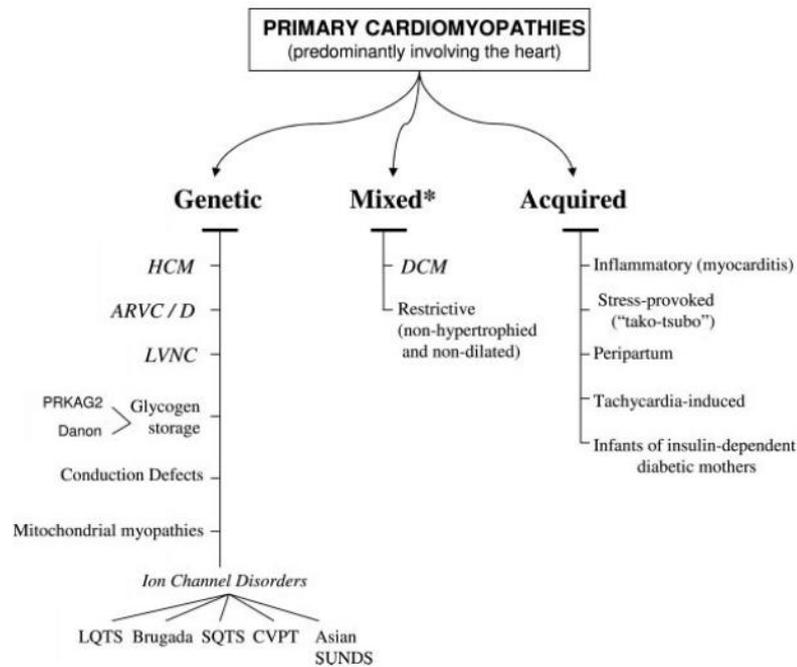


Figura 6. Classificazione delle cardiomiopatie primitive; HCM=hypertrophic cardiomyopathy; ARVD/C=arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia; LVNC=left ventricular noncompaction; LQTS=long QT syndrome; SQTS=short QT syndrome; CVPT=catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; DCM=dilated cardiomyopathy (35).

La classificazione delle cardiomiopatie primitive dell'AHA realizza una distinzione in base all'eziologia in genetiche, acquisite e miste, in base alle conoscenze di quel periodo (35).

Nel 2008 l'ESC scelse un approccio basato sulla clinica; le patologie del muscolo cardiaco erano ancora raggruppate secondo criteri morfologici e funzionali, ma venne aggiunto un ulteriore passaggio che distingueva tra forme familiari e forme non familiari o acquisite (36).

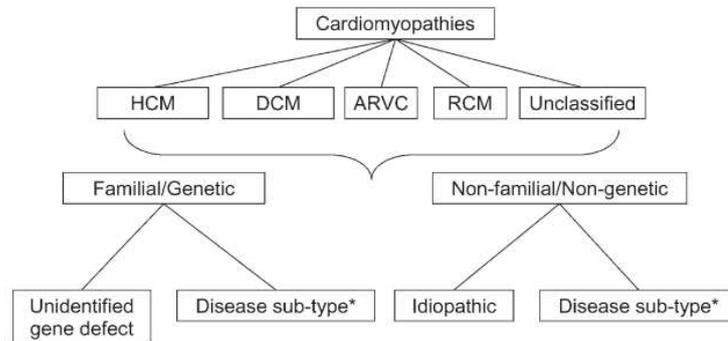


Figura 7. Classificazione proposta dall'ESC nel 2008; RCM=restrictive cardiomyopathy (36).

Nel 2013 venne presentato un acronimo con il quale suddividere le cardiomiopatie: MOGE(S):

- M=Fenotipo morfo-funzionale (dilatativa, ipertrofica, ARVD, restrittiva, ventricolo sinistro non compatto);
- O=coinvolgimento d'organo;
- G=ereditarietà genetica di trasmissione o familiarità della patologia (AD, AR, X-linked, X-LD, X-Lr);
- E=eziologia;
- S=stadio di scompenso cardiaco, con individuazione della classe NYHA o ACC/AHA (37).

Nel 2019 è stata proposta da un gruppo di esperti a livello internazionale una classificazione eziologica specifica per la CA, considerando la presenza di cause genetiche dovute a mutazioni a livello di geni codificanti per proteine desmosomiali, cause genetiche dovute a mutazioni in geni codificanti per proteine non desmosomiali e anche la presenza di forme sconosciute. L'aspetto comune a tutte queste forme è la presenza di aritmie ventricolari correlate al substrato di sostituzione fibroadiposa non ischemica, con conseguente elevato rischio di SCD (38).

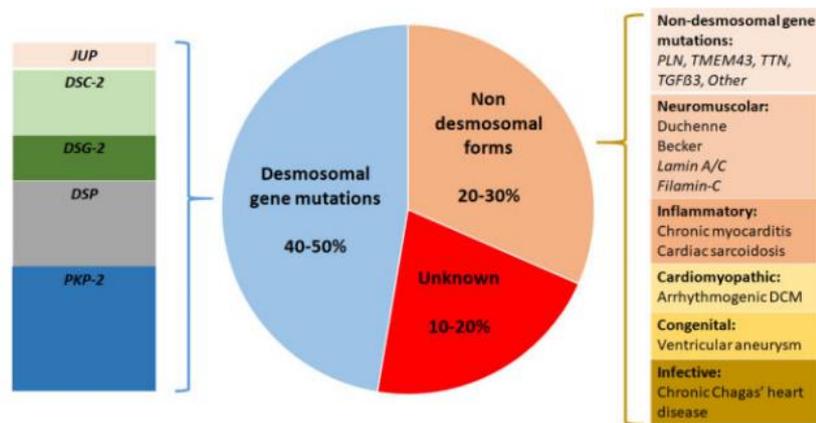


Figura 8. Classificazione eziologica della CA (38).

1.5. Anatomia patologica

Il quadro anatomopatologico individua due varianti anatomopatologiche distinte e riflette in questo modo il carattere eterogeneo della malattia, suggerito anche dal polimorfismo genetico.

La *variante infiltrativa* è caratterizzata da un'infiltrazione di tipo retiniforme di tessuto adiposo del miocardio ventricolare e quest'ultimo appare lievemente atrofico. Questo processo è tipicamente limitato alle regioni anatomiche del "triangolo della displasia" e la sostituzione del miocardio con tessuto fibroadiposo impedisce la trasmissione dello stimolo, predisponendo alla formazione di aritmie da rientro. La clinica, in questi pazienti, è caratterizzata da aritmie e possibile morte improvvisa e la variante infiltrativa è anche spesso associata al prolasso della mitrale (39). Nelle forme conclamate, le alterazioni strutturali sono ben identificabili anche all'esame macroscopico, con evidente assottigliamento delle regioni miocardiche colpite dal processo patologico, dilatazione della camera ventricolare e presenza di aneurismi parietali destri, che possono essere sia singoli che multipli. Gli aneurismi si localizzano più frequentemente nelle zone di minor resistenza del ventricolo destro, ovvero l'infundibolo, l'apice e la parete diaframmatica (5).

La *variante cardiomiopatica*, invece, si caratterizza per una sostituzione massiva del tessuto miocardico con tessuto fibroadiposo. Da un punto di vista istologico il tessuto cardiaco residuo mostra miocellule ipertrofiche con nuclei voluminosi, separate da una fibrosi interstiziale. Il processo patologico in questo caso è spesso diffuso a livello del ventricolo destro e spesso vi è un coinvolgimento

biventricolare, con il setto interventricolare che in genere viene risparmiato. Questo esteso danno miocardico provoca un'insufficienza della funzione di pompa che solitamente è più significativa a sinistra (39). Il coinvolgimento del ventricolo sinistro si riscontra in circa il 76% dei cuori analizzati in sede autoptica, limitato agli strati subepicardici o intramurali nella regione postero-laterale (5).

La biopsia endomiocardica in vivo, ovviamente se adeguatamente mirata, consente non solo la diagnosi di CA, ma anche la definizione della variante specifica (40): la presenza di una quota di cardiomiociti inferiore al 60% rientra anche come criterio maggiore nei *Task Force Criteria* del 2010. Bisogna sottolineare, tuttavia, che la biopsia non sempre è diagnostica: il coinvolgimento cardiaco non è a tutto spessore e continuo, bensì molto variabile dato che si tratta di una patologia progressiva (41). Si sviluppa infatti in una specifica direzione, ovvero dallo strato subepicardico a quello subendocardico, fino a diventare eventualmente transmurale (42), attraverso una modalità di diffusione che può essere definita “a fronte d’onda” con verso contrario a quello caratteristico della cardiopatia ischemica. Risulta quindi chiaro che, soprattutto nelle fasi iniziali, la biopsia endomiocardica possa non riuscire a identificare la CA in quanto quest’ultima si localizza inizialmente a livello subepicardico.



Figura 9. Immagine macroscopica che raffigura in sezione trasversale la variante classica di CA, con ventricolo sinistro e setto interventricolare conservati ma evidente infiltrazione adiposa a livello della parete libera del ventricolo destro (29).

All'esame istologico si possono riuscire ad osservare dei *cluster* di miociti in necrosi, che con la sostituzione fibroadiposa successiva determinano l'atrofia

cardiaca. I miociti sono delle cellule che non hanno un *turnover* sufficiente a controbilanciare la morte cellulare e questo determina la creazione di spazi vuoti, colmati da adipociti derivanti da precursori simil-fibroblastici o fibroblasti modificati e da fibroblasti sintetizzanti collagene, i quali assumono un ruolo riparativo. Queste alterazioni strutturali sono spesso associate anche ad infiltrati infiammatori, che hanno un ruolo importante nella genesi delle aritmie fatali (43). Gli infiltrati infiammatori sono presenti nel 75% delle autopsie cardiache (44).

Non è ancora noto se le cellule della risposta infiammatoria siano presenti a causa della morte dei cardiomiociti, a causa di processi di necrosi o apoptosi o come conseguenza di meccanismi infettivi. Come meccanismo di morte cellulare è stato proposto quello dell'apoptosi, ovvero la morte programmata, anche se è non è ancora chiaro il reale meccanismo sottostante (40).

Alcuni virus cardiotropici sono stati trovati in pazienti con CA, anche se non correlati al danno distrofico miocardico, ma probabilmente correlati al quadro flogistico persistente (45) (46).

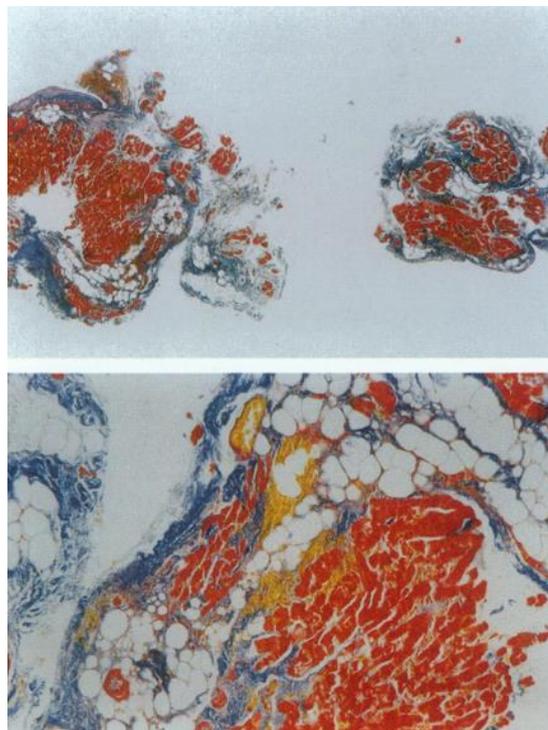


Figura 10. Biopsia endomiocardica che evidenzia l'atrofia miocardica con sostituzione fibroadiposa (40).

Basso e coll. hanno dimostrato nel 2006 che, all'analisi ultrastrutturale con microscopia elettronica, i pazienti affetti da CA e con mutazioni a livello di geni

codificanti per proteine delle giunzioni intercellulari, presentano un rimodellamento dei dischi intercalari con una riduzione del numero dei desmosomi ed un allargamento degli spazi intercellulari (47).



Figura 11. Immagine al microscopio elettronico di un miocita che sta andando incontro ad apoptosi (40).

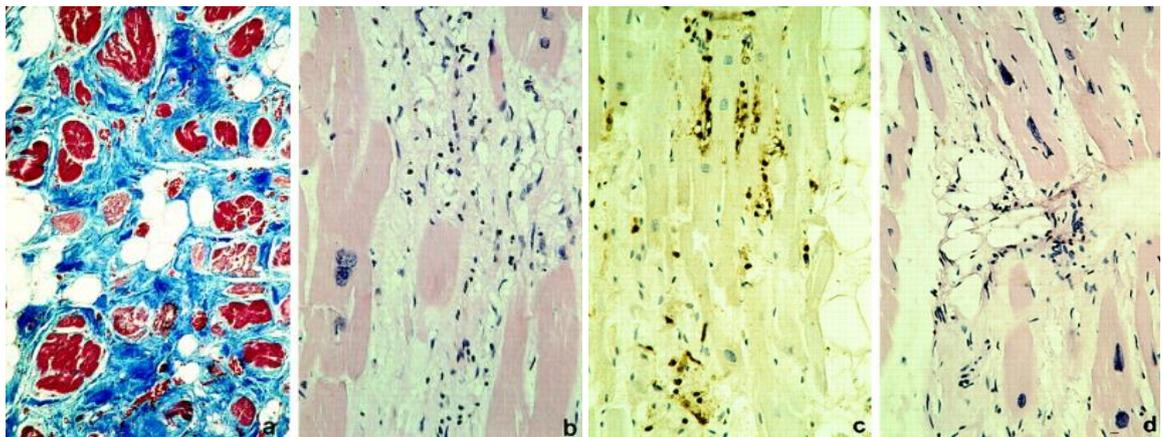


Figura 12 e 13. a) Atrofia miocardica con sostituzione fibroadiposa; b) Infiltrato infiammatorio patchy associato a miocitolisi e scarring; c) Infiltrati mononucleari CD45 positivi; d) Sostituzione adiposa (43).

1.6. Patogenesi

La comunicazione intercellulare è fondamentale per il funzionamento corretto del cardiomiocita: l'attività elettrica e l'attività meccanica devono essere sincronizzate per permettere di trasformare il lavoro del singolo cardiomiocita in una funzione di pompa complessiva dell'organo cardiaco (48).

Sia l'integrità strutturale che funzionale sono supportate dai desmosomi, dalle giunzioni aderenti e dalle *gap junctions* localizzate a livello dei dischi intercalari. Questi ultimi non solo costituiscono dei punti di ancoraggio delle miofibrille, ma permettono anche una diffusione molto rapida del potenziale d'azione, in modo tale da distribuire a livello del miocardio di lavoro l'onda di depolarizzazione e la contrazione cardiaca come in un sincizio funzionale (49).

I desmosomi sono fondamentali per il mantenimento:

- Della normale funzione delle *gap junctions*;
- Dei canali ionici intercellulari grazie ai quali avviene l'accoppiamento elettro-meccanico;
- Dei meccanismi di regolazione della crescita cellulare, di eccitabilità, di adesione e di differenziazione.

Le mutazioni genetiche sottostanti la CA determinano aploinsufficienza e ridotta espressione delle proteine desmosomiali, che possono predisporre ad alterato contatto tra le cellule ed alla conseguente rottura, potenzialmente stimolata anche dallo stress meccanico del ventricolo destro. La degenerazione e la morte dei cardiomiociti è la conseguenza patologica di queste mutazioni, con la progressiva sostituzione da parte di tessuto adiposo o fibroadiposo (50).

Oltre alle funzioni di stabilizzazione e di adesione, i desmosomi hanno un ruolo importante anche in altri processi:

- Nella morfogenesi dei tessuti nello sviluppo embrionale;
- Nella partecipazione in *pathway* di *signaling*;
- Nel processo di traslocazione in compartimenti diversi;
- Nella riparazione delle ferite;
- Nella proliferazione;
- Nella trascrizione genica;

- Nella differenziazione (51).

I desmosomi sono molto abbondanti nel tessuto miocardico ma anche a livello dell'epidermide, nelle cellule reticolari dendritiche, nei follicoli dei linfonodi e nel tessuto meningeo.

La formazione dei desmosomi deriva dall'assemblaggio dei prodotti di tre superfamiglie di geni:

- *Caderine desmosomiali*: sono molecole di adesione calcio-dipendenti e comprendono quattro isoforme di desmogleina (DSG) e tre isoforme di desmocollina (DSC).
- *Proteine armadillo* (nucleari e giunzionali), che includono la placoglobina giunzionale (JUP) e quattro placofiline (PKP).
- *Plachine*, che sono proteine multidominio di grandi dimensioni e mediano l'ancoraggio dei filamenti intermedi cellula-cellula, ma anche cellula-matrice. Oltre ad avere una funzione strutturale, regolano la dinamica del citoscheletro; alcune proteine appartenenti a questa famiglia sono la desmoplachina (DSP), l'envoplachina, la plectina e la periplachina (48).

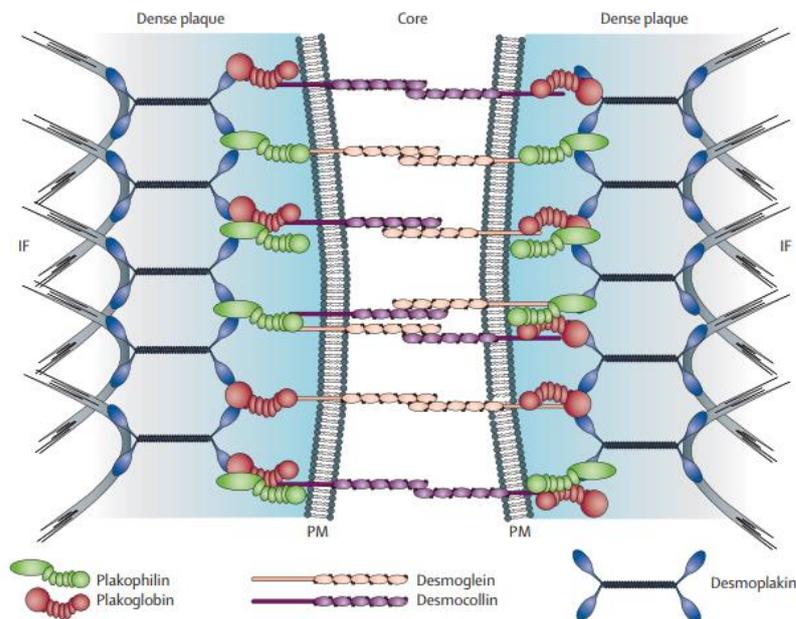


Figura 14. Le proteine della giunzione desmosomiale (46).

Le proteine armadillo si legano al dominio N-terminale della desmoplachina e al dominio C-terminale delle caderine desmosomiali. La desmoplachina, grazie al dominio C-terminale, si lega ai filamenti intermedi del citoscheletro (23). In questo

modo si crea una struttura proteica che trasmette le sollecitazioni meccaniche e coordina i cardiomiociti.

Le mutazioni dei geni JUP e DSP sono state identificate nelle forme di CA a trasmissione autosomica recessiva, associate anche a capelli lanosi e cheratoderma palmo-plantare nella malattia di Naxos. Le mutazioni a livello dei geni PKP2, DSG2 e DSP sono state riscontrate nelle forme autosomiche dominanti non sindromiche di CA (52).

È molto importante sottolineare la relazione tra una particolare mutazione ed il fenotipo clinico. Il ventricolo sinistro è coinvolto prevalentemente da mutazioni che distruggono l'integrità del citoscheletro, come quelle a livello del sito di legame della desmina nella cosiddetta "*inner dense plaque*". Le mutazioni a livello di geni codificanti per proteine coinvolte nell'adesione cellula-cellula "*outer dense plaque*" dei desmosomi sono invece solitamente associate al fenotipo con coinvolgimento predominante destro (4).

La patogenesi della CA è estremamente articolata e può essere spiegata con diversi modelli teorici.

Teoria degenerativa distrofica

La teoria degenerativa distrofica rappresenta la prima teoria proposta, che nel 1996 tentò di spiegare il meccanismo sottostante la CA (53). Secondo questa teoria, la perdita dei cardiomiociti sarebbe su base metabolica o genetica e rappresenterebbe la condizione predisponente alla loro apoptosi. L'alterazione strutturale dei desmosomi rappresenta un fattore di maggior debolezza e vulnerabilità allo stress meccanico, esacerbato anche dall'esercizio fisico, e comporta una perdita dell'integrità strutturale. L'infiltrazione fibro-adiposa o adiposa ha il ruolo di riparare il danno dato dalla perdita di tessuto miocardico e si associa anche al rimodellamento dei dischi intercalari ed alla riduzione del numero dei desmosomi (46). In accordo con la legge di Laplace, dato che la parete muscolare del ventricolo destro è più sottile rispetto a quella del ventricolo sinistro, lo stress parietale è maggiore. La creazione di forze su un substrato parietale alterato porta alla formazione di dilatazioni aneurismatiche a livello del "triangolo della displasia", che rappresenta intrinsecamente una zona di minor resistenza all'interno del ventricolo destro. Nelle forme più diffuse e tardive, anche il ventricolo sinistro può

essere coinvolto e solitamente nella porzione postero-laterale, escluso il setto (1) (54).

Flogosi

Il coinvolgimento delle cellule dell'inflammazione nei riscontri istologici della CA è presente in percentuali variabili ma può raggiungere il 75% dei casi (44). Ciò è determinato dalla presenza di cardiomiociti in necrosi, dal processo di riparazione in atto, ma anche da un quadro di miocardite cronica che si può presentare sottostante alla CA. La teoria della flogosi del miocardio è suggerita anche dal fatto che l'andamento della malattia sembra avere delle fasi di recrudescenza, chiamate *hot phases*, alle quali si succedono fasi di relativa quiescenza (42). Quello che non è ancora chiaro, dunque, è se l'inflammazione sia un evento che precede la morte cellulare o se sia successivo ad essa. Si è riscontrata anche la presenza di genoma virale a livello cardiaco (45), che tuttavia non sembrerebbe avere un nesso di causalità con la patologia. La clinica, che si può presentare sovrapponibile in molti aspetti, è un altro elemento che rende difficile la distinzione tra miocardite e CA. Quello che differenzia in maniera chiara le due entità nosologiche è la familiarità, che è sicuramente assente nelle miocarditi mentre è solitamente ben consolidata nella CA. Molto probabilmente, all'interno del contesto della CA, si possono verificare dei fenomeni miocarditici determinati da un *trigger* ancora ignoto, il quale può provocare episodi di dolore toracico ed anche un movimento troponinico, in particolare in pazienti con mutazione del gene DSP. È ancora incerto se questi possano incidere sulla storia naturale della patologia o se invece siano fenomeni isolati (20).

Alterazioni della *pathway* cellulare

I desmosomi non hanno esclusivamente una funzione di adesione, ma partecipano anche al *signaling* intracellulare. In particolare, la placoglobina sembra avere un ruolo importante nello sviluppo della CA indipendentemente dalla mutazione sottostante. Il fatto che si presenti alterata da un punto di vista funzionale anche in pazienti con mutazioni in altri geni come DSP e PKP2 suggerisce un ruolo nella *final common pathway* nella patogenesi della CA (52). Nella malattia di Naxos è stato scoperto il processo di *remodelling* delle *gap junctions*, il quale si presenta prima delle alterazioni strutturali e funzionali, probabilmente proprio a causa del difetto strutturale della placoglobina (55).

Degli studi recenti hanno identificato delle alterazioni nella via Wnt/ β -catenina, che promuove la miogenesi, l'organizzazione citoarchitetturale cardiaca e blocca l'adipogenesi, oltre ad alterazioni anche della *Hippo-pathway* (56). In particolare, la soppressione dell'espressione della desmoplachina porta ad un'anomala traslocazione della placoglobina dalla membrana plasmatica al nucleo, probabilmente a causa di un errore nell'assemblaggio desmosomiale. A livello nucleare, la placoglobina interferisce con la via di segnale Wnt/ β -catenina, determinandone la soppressione: ciò innesca un aumento dell'espressione dei geni coinvolti nella fibrogenesi e nell'adipogenesi, a discapito dei geni che promuovono invece la miogenesi.

L'interferenza della placoglobina sulla via di Hippo/YAP determina invece una iperattivazione della *pathway* con iperfosforilazione di YAP, che blocca in questo modo l'espressione di geni regolati da Wnt; anche l'inattivazione di YAP promuove in maniera indiretta il processo di fibroadipogenesi (57).

In alcuni studi su modelli murini si è individuato con la soppressione di JUP l'incremento del signaling di TGF β -3 (58) ed anche la riduzione dell'espressione della Connexin-43 (55), che è la principale componente delle *gap junctions*. Il processo di *remodelling* di queste giunzioni cellulari è associato ad un'alterazione dei canali ionici, i quali possono presentare correnti anomale in grado di generare aritmie ventricolari prima della manifestazione clinica e morfo-funzionale della malattia.

Degli studi recenti hanno proposto anche un altro meccanismo di interazione tra i geni desmosomiali, in particolare una *downregolazione* del micro-RNA-184 e conseguente riduzione nella produzione della ciclina D1, che di norma disattiva la proteina Rb (59). Il conseguente aumento di Rb e l'ipermetilazione del DNA tramite DNMT1 inibiscono l'espressione del mi-RNA-184, che porta di conseguenza ad un aumento di PPAR γ , che induce l'adipogenesi (59).

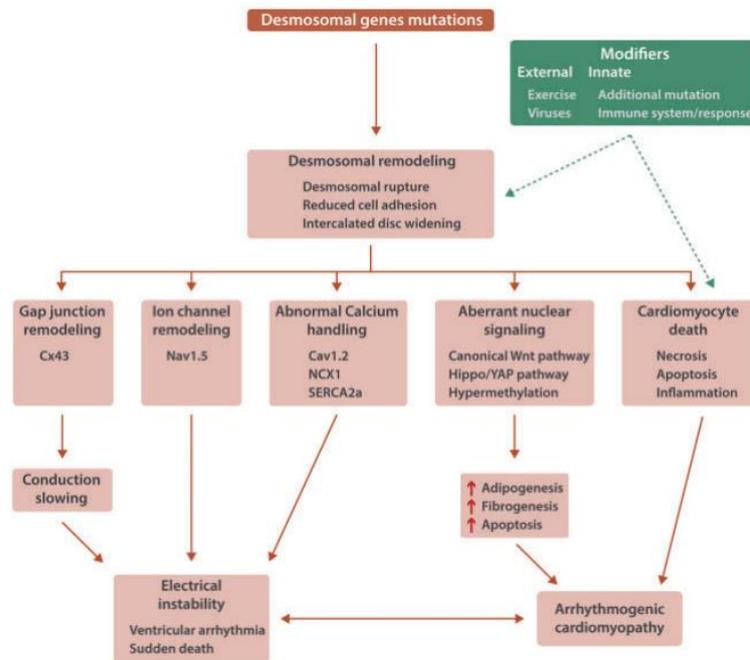


Figura 15. I meccanismi cellulari e molecolari proposti alla base della CA (59, 60).

1.7. Basi genetiche

La CA si può definire come una patologia geneticamente determinata, con una trasmissione di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta ed espressione fenotipica variabile (1). È possibile che un membro della famiglia presenti il difetto genetico ed anche lo sviluppo clinico della malattia, ma può anche non presentare alcuna manifestazione (61). Sono stati individuati 13 geni malattia ed oltre 1400 varianti, delle quali 411 patogene. Quindi, la presenza di una mutazione non porta necessariamente alla patologia. Spesso i pazienti affetti da CA hanno più di un difetto genetico a livello dello stesso gene (*compound heterozygosity*) o in un secondo gene complementare (*digenic heterozygosity*) (61). Sia la *compound heterozygosity* che la *digenic heterozygosity* rappresentano un fattore di rischio molto importante per eventi di SCD e per aritmie ventricolari maggiori e per questo lo *screening* genetico dei geni desmosomiali dovrebbe essere utilizzato nella stratificazione del rischio (25).

Circa i 2/3 dei pazienti con CA presentano mutazioni a livello di geni desmosomiali e, nonostante ciò, in alcuni pazienti sono state identificate anche mutazioni extra desmosomiali (59).

Gene	Protein	% index cases	Notes
Desmosomal			
<i>PKP2</i>	Plakophilin-2	20–46	Most prevalent in the majority of ACM populations
<i>DSP</i>	Desmoplakin	3–15	Autosomal dominant inheritance associated with ACM Autosomal recessive inheritance associated with Carvajal Syndrome (cardiocutaneous)
<i>DSG2</i>	Desmoglein-2	3–20	
<i>DSC2</i>	Desmocollin-2	1–8	
<i>JUP</i>	Plakoglobin	0–1 (except in Naxos, Greece)	Autosomal dominant inheritance associated with ACM Autosomal recessive inheritance Associated with Naxos disease (cardiocutaneous)
Area composite			
<i>CTNNA3</i>	α T-catenin	0–2	2/76 Italian probands without desmosomal mutations
<i>CDH2</i>	Cadherin-2	0–2	2/74 families without desmosomal mutations
Other or overlapping syndromes			
<i>PLN</i>	Phospholamban	0–1 (except in Dutch populations)	Dutch founder mutation
<i>TMEM43</i>	Transmembrane protein 43	0–2 (except in Canadian populations)	Canadian (Newfoundland) founder mutation
<i>SCN5A</i>	Nav _v 1.5	2	
<i>LMNA</i>	Lamin A/C	0–4	Overlap with dilated cardiomyopathy
<i>DES</i>	Desmin	0–2	1 of two cases detected with pathogenic <i>PKP2</i> mutation
<i>FLNC</i>	Filamin C	3	7/219 Southern European ARVC patients Left-dominant cardiomyopathy with myocardial fibrosis
<i>TTN</i>	Titin	0–10	Overlap with dilated cardiomyopathy

Tabella I. Geni maggiormente coinvolti nella CA; risulta evidente come la distribuzione geografica delle varianti patogene dipenda dall'effetto del fondatore (59).

I geni desmosomiali sono:

- **PKP-2** (Placofillina-2): rappresenta l'unica isoforma che è presente nei desmosomi cardiaci ed è di solito mutata in eterozigosi con maggior coinvolgimento del ventricolo destro (62).
- **DSP** (Desmoplachina): di questo gene sono state riscontrate sia mutazioni autosomiche dominanti che autosomiche recessive, con differenti fenotipi clinici:
 - La forma classica, caratterizzata da una mutazione a livello dell'N-terminale (20).
 - La forma esclusiva del ventricolo sinistro, con mutazione all'estremità C-terminale (20).

- La forma cutanea della sindrome di Carvajal (autosomica recessiva) con interessamento biventricolare con mutazioni in omozigosi.
- Una forma più rara, con manifestazione cutanea e non cardiaca (54) (63).
- **DSG-2** (Desmogleina-2): proteina di adesione che, se mutata, può portare alla classica CA del ventricolo destro. È stato definito in topi transgenici mutati in DSG-2 come la necrosi miocitaria sia l'evento che scatena il danno miocardico, il quale poi innesca il deterioramento progressivo (64).
- **DSC-2** (Desmocollina-2): di solito la mutazione porta ad una proteina tronca con *loss of function* ed un coinvolgimento del ventricolo destro (65).
- **JUP** (Placoglobina): la mutazione è data da una delezione a livello C-terminale e ciò porta alla formazione di una proteina tronca. Se la variante patogena ha una trasmissione autosomica recessiva in omozigosi si associa alla sindrome di Naxos, se invece il *pattern* di trasmissione è autosomico dominante in eterozigosi si manifesta con il coinvolgimento del cuore destro (52).

Geni non desmosomiali:

- **DES** (Desmina): una mutazione in questo gene determina la formazione di corpi di inclusione che portano ad un indebolimento del citoscheletro. Le mutazioni dell'estremità C-terminale sono associate a cardiomiopatie ed aritmie cardiache, mentre le desminopatie in generale sono associate a problematiche muscolo scheletriche (67).
- **TMEM43**: questo gene codifica per una proteina transmembrana (*transmembrane protein 43*); una mutazione missenso si associa ad un quadro clinico di CA genere specifico, ovvero molto più frequente negli uomini, con elevato rischio di SCD associato e con penetranza completa (66).
- **TTN** (Titina): rappresenta una importante proteina che partecipa alla costituzione dei sarcomeri ed è in stretto contatto con i dischi intercalari; la mutazione a questo livello può causare blocchi di conduzione ed aritmie maligne (68).

- **PLN** (Fosfolambano): è una proteina del sarcolemma che regola l'apertura dei canali del calcio ed è stata trovata mutata in un quadro clinico con SCD e con un rischio aritmico elevato (70).
- **LMNA** (Lamina A/C): è una proteina che si trova nella matrice extracellulare e che può dare interessamento cardiaco con CA in rari casi.
- Sono state osservate anche mutazioni composite che sono potenzialmente molto importanti nella patogenesi e tra queste vi sono mutazioni di **CTNNA3**, che codifica per α T-catenina. Mutazioni a questo livello sono state riscontrate in famiglie affette dalla forma classica di CA (68).
- Recentemente sono state identificate mutazioni composte in **CDH2**, gene che codifica per *cadherin2*, una proteina di adesione alla superficie cellulare calcio-dipendente (72).
- **FLNC** (Filamina C): le mutazioni che portano ad una proteina tronca determinano un fenotipo di CA con coinvolgimento dominante del ventricolo sinistro (71).
- **TGF β -3**: quando mutata, questa citochina determina un aumento della fibrosi ed il rimodellamento cardiaco, che rappresentano il punto di partenza per la successiva evoluzione ad aritmie fatali (73) (69).

1.8. Presentazione clinica e storia naturale della patologia

Le manifestazioni cliniche di solito insorgono dopo l'infanzia con cardiopalmo, eventualmente associato a sincope o pre-sincope; la SCD può rappresentare anche la prima manifestazione (23).

Sono stati osservati i seguenti quadri clinici (74):

- **Fase subclinica con alterazioni strutturali occulte “concealed”**
I pazienti in questa fase non presentano sintomi della malattia; quest'ultima si può manifestare anche con l'arresto cardiaco. Le alterazioni strutturali possono essere identificate con l'ecocardiografia o con la RMN (23).
- **Fase del disordine elettrico manifesto**
Dal punto di vista clinico è associato a palpitazioni e a sincope, con evidenti alterazioni elettriche, cinetiche e morfologiche del ventricolo destro e/o del ventricolo sinistro. La più frequente manifestazione in questa fase è quella

caratterizzata dalla comparsa di aritmie ventricolari sintomatiche con origine dal ventricolo destro:

- Battiti ventricolari prematuri;
- Aritmie ventricolari con morfologia tipo blocco di branca sinistro, asse superiore se originano dalla parete inferiore del ventricolo destro, asse inferiore se originano dall'infundibolo della polmonare;
- Tachicardia ventricolare;
- Fibrillazione ventricolare (FV) e arresto cardiaco.

All'ECG si possono identificare delle onde T invertite nelle derivazioni precordiali (le onde T invertite da V₁ dopo i 14 anni sono quasi patognomiche della CA). Infatti, l'inversione delle onde T nelle derivazioni precordiali da V₁ a V₃ si trova in meno del 3% dei soggetti apparentemente sani di età compresa tra i 19 ed i 45 anni; si può ritrovare invece nell'87% dei pazienti affetti da ARVC (75). L'onda epsilon e l'allargamento del QRS > 110 ms sono invece molto indicativi di un ritardo nella conduzione dell'impulso (76). Sia la tachicardia ventricolare che la fibrillazione ventricolare possono essere indotte facilmente con il test elettrofisiologico intracavitario (23).

- **Fase di insufficienza del ventricolo destro**

Questa fase è secondaria alla progressiva dilatazione e alla disfunzione del muscolo cardiaco e ciò compromette la funzione meccanica di contrazione del ventricolo destro.

- **Fase di insufficienza biventricolare**

Quando la patologia del ventricolo destro si estende fino a coinvolgere il setto interventricolare ed il ventricolo sinistro, può presentarsi uno scompenso cardiaco congestizio e il quadro può essere molto simile a quello di una cardiomiopatia dilatativa. Si possono riscontrare delle trombosi murali endocavitarie, specialmente a livello delle formazioni aneurismatiche e dell'auricola atriale che, quando complicate, si associano a fibrillazione atriale. Quando è presente una disfunzione del ventricolo sinistro, le aritmie appaiono polimorfiche in quanto originano da diverse regioni cardiache. In un quadro di questo tipo e con queste complicazioni, l'unico trattamento possibile può essere il trapianto cardiaco. L'incidenza di

eventi fatali, in particolare la SCD, è compresa tra lo 0,1% ed il 3%/anno in adulti con diagnosi di CA ed in trattamento. La percentuale invece si alza se si tratta di adolescenti e giovani adulti, nei quali la malattia può essere misconosciuta e la prima manifestazione può essere appunto la morte improvvisa (23).

Il meccanismo elettrofisiopatologico principale che spiega l'instaurarsi delle aritmie è determinato dal rientro nelle aree con sostituzione fibro-adiposa (13). Il tessuto sostituito determina un rallentamento o anche un blocco nella conduzione dell'impulso unidirezionale, con il tessuto a valle sano che completa il circuito di rientro. Anche un aumentato automatismo dei cardiomiociti lesionati è un meccanismo responsabile di aritmie. Infine, il rimodellamento delle *gap junctions* può portare ad una conduzione eterogenea del potenziale d'azione e quindi ad una depolarizzazione delle cellule che risulta in questo modo anomala e disordinata (44). Queste scoperte sono coerenti con il fatto che, dal punto di vista clinico, sia le aritmie che la SCD possono presentarsi in diversi stadi della malattia e che anche in un cuore strutturalmente sano possa presentarsi un'aritmia ventricolare fatale.

Lo stimolo adrenergico causato dall'attività fisica incide inoltre sul processo aritmogenico, determinando un rischio di morte improvvisa negli atleti competitivi con CA che risulta di 5 volte superiore rispetto ai pazienti con la stessa patologia ma con uno stile di vita sedentario (27).

1.9. Diagnosi clinico-strumentale: *Task Force Criteria 2010* e i nuovi criteri di Padova

La denominazione di CA implica che il fenotipo sia determinato da anomalie elettriche e, allo stesso tempo, da un substrato strutturale. Per raggiungere la diagnosi di questa patologia, dunque, non è sufficiente una singola indagine, ma sono necessarie delle valutazioni multiparametriche (77).

La difficoltà nella diagnosi dipende da diversi fattori, tra cui:

- La clinica, che può essere silente o assente;
- La variabilità fenotipica;
- La penetranza incompleta;

- La bassa specificità delle alterazioni all'elettrocardiogramma;
- La progressione in dipendenza dall'età.

Le attuali linee guida si basano su parametri sia qualitativi che quantitativi riportati nei *Task Force Criteria* del 2010 (16) che, rispetto ai precedenti criteri, comprendono valutazioni strutturali, aritmiche, istologiche, elettrocardiografiche e familiari. I criteri del 1994 erano altamente specifici ma mancavano di sufficiente sensibilità per l'identificazione della patologia nei familiari.

Attualmente si considerano sei diverse categorie per la diagnosi e per ciascuna delle categorie ci sono criteri maggiori e criteri minori:

- Storia familiare;
- Aritmie;
- Disfunzione regionale o globale e alterazioni strutturali;
- Caratterizzazione tissutale della parete;
- Anomalie della depolarizzazione;
- Anomalie della ripolarizzazione.

La diagnosi può essere certa, *borderline* o possibile:

- Per una diagnosi certa servono 2 criteri maggiori oppure 1 maggiore e 2 minori oppure 4 criteri minori, facenti parte di categorie diverse fra di loro;
- Per una diagnosi *borderline* servono 1 criterio maggiore ed 1 criterio minore oppure 3 criteri minori appartenenti a diverse categorie;
- Per una diagnosi possibile è necessaria la presenza di 1 criterio maggiore o 2 criteri minori appartenenti a diverse categorie.

L'attuale revisione dei *Task Force Criteria* è stata proposta principalmente per rendere più semplice la diagnosi clinica in parenti di primo grado, che spesso hanno un'espressione incompleta o lieve della patologia (78).

Secondo queste nuove raccomandazioni bisogna identificare in un componente della famiglia almeno una delle seguenti caratteristiche:

- Tachicardia ventricolare con morfologia tipo blocco di branca sinistro all'ECG, ECG Holter o durante il test da sforzo o più di 200 battiti extrasistolici ventricolari nelle 24h;

- Inversione dell'onda T nelle derivazioni precordiali da V1 a V3 in individui con più di 14 anni;
- Lieve dilatazione globale e/o riduzione della frazione d'eiezione del ventricolo destro, con un ventricolo sinistro normale o lieve dilatazione segmentale del ventricolo destro o ipocinesia regionale;
- Potenziali tardivi positivi.

I. Disfunzione regionale o globale ed alterazioni strutturali

Le alterazioni morfologiche possono essere valutate grazie ai miglioramenti della tecnologia dell'acquisizione dell'immagine con RMN cardiaca, ecocardiografia 2D ed angiografia venosa con ventricolografia.

Criteri maggiori: L'**ecocardiografia** permette di rilevare l'acinesia regionale del ventricolo destro, la discinesia o le alterazioni aneurismatiche associate a:

- PLAX RVOT, ovvero diametro del tratto di efflusso del ventricolo destro in asse lungo, ≥ 32 mm;
- PSAX RVOT, ovvero diametro del tratto di efflusso del ventricolo destro in asse corto, ≥ 36 mm;
- Frazione di accorciamento del ventricolo destro $\leq 33\%$.

I *criteri minori*, invece, sono acinesia regionale del ventricolo destro o discinesia o uno tra i seguenti:

- PLAX RVOT compreso tra 29 e 32 mm;
- PSAX RVOT compreso tra 32 e 36 mm;
- Frazione di accorciamento tra il 33% ed il 40%.

L'ecocardiografia rappresenta un'indagine di I livello, non invasiva, che è effettuabile anche al letto del paziente, molto veloce e sicura dato che utilizza onde meccaniche che non hanno effetti biologici. Queste caratteristiche la rendono uno degli esami più importanti per lo *screening* dei familiari e per la sorveglianza dei pazienti affetti da CA. Ci sono anche degli svantaggi, tra i quali il principale è che è una tecnica operatore-dipendente; inoltre, la risoluzione dell'immagine non è paragonabile ad altre metodiche di imaging. Infine, in alcuni pazienti

l'interposizione di adipe può ridurre la finestra acustica, così come anche la conformazione scheletrica.

Per quanto riguarda invece la **RMN**, i *criteri maggiori* sono determinati da un'acinesia regionale del VDX, o da una discinesia o dissincronia della contrazione del VDX e uno tra i seguenti:

- Volume del VDX in rapporto con il BSA ≥ 110 mL/m² nel maschio, oppure ≥ 100 ml/m² nella femmina;
- Frazione di accorciamento del ventricolo destro $\leq 40\%$.

I *criteri minori*, invece, sono un'acinesia regionale del VDX, oppure una discinesia o dissincronia nella contrazione del VDX, più uno dei seguenti:

- Volume del VDX in rapporto con il BSA ≥ 100 ml e < 110 ml/m² nel maschio o ≥ 90 e < 100 ml/m² nella femmina;
- Frazione di accorciamento del VDX $> 40\%$ e $\leq 45\%$.

La RMN è un esame di III livello, ottiene delle immagini con ottima risoluzione spaziale e qualità ed è più precisa rispetto all'ecocardiografia per quanto riguarda la misurazione del volume, della massa, della dilatazione della parete del VDX e della sua funzione. Grazie all'utilizzo del mezzo di contrasto al Gadolinio, la RMN riesce ad individuare la presenza di una sostituzione fibro-adiposa e per questa ragione rappresenta il *gold standard* diagnostico. Importante evidenziare la differenza con la cicatrice di origine infartuale, in quanto nella CA il *Late Gadolinium Enhancement* (LGE) è subepicardico e quindi interessa maggiormente la regione esterna della parete del cuore. La cicatrice infartuale, invece, nella maggior parte dei casi è o subendocardica o transmurale. Un'altra differenza importante deve essere sottolineata con le miocarditi e con la cardiomiopatia dilatativa, nelle quali la cicatrice è invece intramurale e discontinua (79). I principali difetti di questa metodica di imaging sono il fatto che non sia sempre di facile disponibilità e che possano presentarsi delle controindicazioni dovute all'allergia al mezzo di contrasto (mdc) che, se già nota, rappresenta un'indicazione ad una preparazione con prednisone. Un'altra problematica è l'insufficienza renale, che impedisce l'eliminazione del mdc.

Infine, per quanto riguarda l'**angiografia del VDX**, ci si trova di fronte ad un criterio maggiore se denota la presenza di acinesia del VDX, discinesia o aneurisma. La

ventricolografia ha una specificità nella diagnosi $> 90\%$, però rappresenta una tecnica di II livello in quanto è invasiva e non è di solito affidabile nel rilevare quadri d'esordio, specialmente per quanto riguarda le forme sinistre.

II. Caratterizzazione tissutale della parete

Nella diagnosi differenziale ha un ruolo importante anche lo studio della parete ventricolare; per questo si utilizza la **biopsia endomiocardica** per osservare la quantità di cardiomiociti presenti:

- Si ha un criterio maggiore se all'analisi morfometrica i cardiomiociti presenti sono $< 60\%$ e vi è sostituzione adiposa o fibroadiposa della parete libera del VDX in almeno un campione bioptico;
- Ci si trova di fronte invece ad un criterio minore se i cardiomiociti rimanenti sono compresi tra il 60 ed il 75% all'analisi morfometrica.

La biopsia endomiocardica è una tecnica importante, perché permette la diagnosi differenziale tra CA, miocardite, sarcoidosi del VDX, cardiomiopatia dilatativa e aritmie idiopatiche, come la tachicardia ventricolare del tratto di efflusso del ventricolo destro. Il problema però è che non sempre il campionamento è corretto e diagnostico, in quanto c'è la possibilità che il prelievo venga effettuato in una regione miocardica che non è interessata dalla tipica sostituzione fibroadiposa, dato che la CA è una patologia che interessa in modo discontinuo la parete (41). Inoltre, visto che l'interessamento tipico della parete miocardica nella CA va dal subepicardio al subendocardio, non è detto che la negatività alla biopsia endomiocardica riesca effettivamente ad escludere la patologia. Questa metodica può essere effettuata anche in vivo (40), però non è priva di complicanze in quanto si tratta di una tecnica invasiva:

- Vi è un rischio infettivo;
- La parete del VDX è sottile e c'è il rischio di una perforazione.

Bisogna, quindi, valutare il rapporto rischio/beneficio per il singolo paziente prima di sottoporlo a questa procedura diagnostica (80).

III. Anomalie della ripolarizzazione

Queste alterazioni si possono identificare grazie all'ECG a 12 derivazioni, che rappresenta un esame non invasivo e molto utile sia per la diagnosi che per il *follow-*

up. Di solito, queste anomalie all'ECG vengono ricercate per prime nei soggetti con sospetto di CA, in quanto l'ECG è un esame non invasivo e facilmente ripetibile e confrontabile nel tempo. Nelle forme conclamate di malattia queste alterazioni possono essere presenti anche fino al 90% dei casi, mentre nelle forme occulte di malattia l'ECG può anche essere privo di anomalie (81). Le caratteristiche sono:

- *Criterio maggiore:* onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre (V_1 , V_2 , V_3) senza un blocco di branca destro completo con $QRS \geq 120$ ms in soggetti con età > 14 anni;
- *Criterio minore:* onde T invertite in V_1 e V_2 in soggetti con età > 14 anni senza un blocco di branca destro completo, oppure in V_4 , V_5 , V_6 ;
- *Criterio minore:* onde T negative in V_1 , V_2 , V_3 e V_4 in individui con età > 14 anni in presenza di un blocco di branca destro completo.

La presenza dell'inversione dell'onda T è precoce nelle derivazioni che esplorano il VDx. Il coinvolgimento delle derivazioni laterali ed inferiori indica invece generalmente un coinvolgimento del cuore sinistro. L'età di 14 anni è presa come riferimento perché prima di tale età ci possono essere delle onde T negative che si possono considerare una variante fisiologica (82).

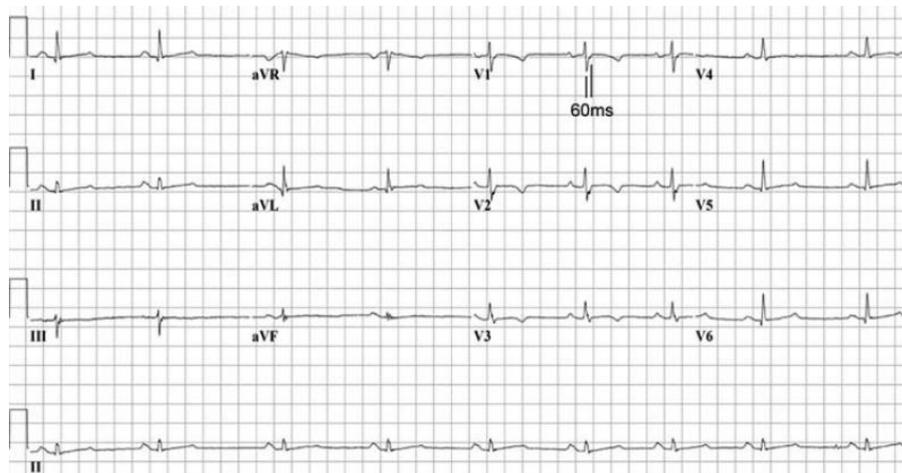


Figura 16. ECG di un probando che presenta inversione dell'onda T da V_1 a V_4 (16). Inoltre, è evidente il prolungamento dell'attivazione terminale misurata dal nadir dell'onda S fino alla fine del complesso QRS in V_1 .

IV. Anomalie della depolarizzazione o della conduzione

A causa della sostituzione fibro-adiposa del miocardio si vengono a determinare un rallentamento ed una frammentazione della fase di depolarizzazione del ventricolo, identificabili all'ECG di superficie a 12 derivazioni:

- *Criterio maggiore*: presenza dell'onda epsilon nelle derivazioni precordiali destre da V₁ a V₃.

Ad oggi, l'onda epsilon non ha una corrispondenza univoca con la CA. Rappresenta un indicatore di ritardata attivazione ventricolare post-eccitazione delle aree affette del ventricolo ed è anche espressione dei potenziali tardivi.

I *criteri minori* sono invece:

- fQRSd \geq 114 ms (durata del QRS filtrato);
- Potenziali tardivi al SAECG (*signal averaging ECG*) in \geq 1 di 3 parametri in assenza di una durata del QRS \geq 110 ms;
- Media quadratica dei 40 ms terminali del QRS \leq 20 μ V;
- Durata del QRS terminale \geq 38 ms, con ampiezza $<$ 40 μ V;
- Durata terminale dell'attivazione del QRS \geq 55 ms misurata dal *nadir* dell'onda S al termine del QRS includendo R' in V₁, V₂ e V₃ in assenza di blocco di branca destro completo.

V. Aritmie

Il *criterio maggiore* è il riscontro di una tachicardia ventricolare (TV) non sostenuta o sostenuta, con morfologia di tipo blocco di branca sinistro (BBSin) con asse superiore (QRS negativo o indeterminato nelle derivazioni II, III, aVF e positivo in aVL).

I *criteri minori* sono invece:

- TV non sostenuta o sostenuta con una morfologia tipo BBSin ad asse inferiore o asse indefinito (QRS positivo in II, III, aVF e negativo in aVL);
- Più di 500 extrasistoli ventricolari all'Holter 24 ore.

La definizione dell'asse elettrico della TV è importante in quanto la forma idiopatica si presenta di solito con un'origine dal tratto di efflusso del VDX ed è una condizione relativamente benigna (83).

VI. Storia familiare

L'anamnesi familiare è fondamentale, in quanto permette di indagare una storia di SCD ancora inspiegata.

Criteri maggiori:

- CA confermata in parenti di I grado che soddisfano i *Task Force Criteria*;
- CA confermata all'indagine autoptica o all'intervento chirurgico in parenti di I grado;
- Identificazione di una variante genetica patogena considerabile come associata o probabilmente associata alla CA nel paziente in esame.

Criteri minori:

- Storia di CA in parenti di I grado in cui non è possibile verificare l'aderenza ai TSC;
- Morte cardiaca improvvisa prematura, con età < 35 anni, a causa di sospetta CA in un parente di I grado;
- CA confermata con referto patologico o con parenti di II grado che soddisfano la diagnosi secondo i TFC.

Nei criteri che sono ad oggi in uso è stata introdotta anche la valutazione genetica e dunque anche uno *screening* genetico nei casi considerati sospetti. Questo test è utile soprattutto per i familiari del paziente con diagnosi certa di CA, ma è utilizzata solo se si è a conoscenza di una nota variante genetica patogena nell'individuo che è affetto. Se, al contrario, il paziente affetto da CA non ha una mutazione genetica nota, la famiglia non verrà valutata per l'identificazione di una variante genetica patogena (61). Quando il probando non ha una mutazione identificata, lo *screening* dei familiari sarà dunque clinico; la diagnosi clinica risulta però difficile già nei casi indice e lo è ancora di più nei familiari, a causa della variabilità fenotipica che caratterizza la CA.

Al giorno d'oggi, quindi, la diagnosi si basa sulle categorie e sui criteri visti in precedenza, che aiutano ad avere un quadro completo da un punto di vista clinico, istologico, elettrocardiografico, morfologico e familiare del paziente.

I nuovi criteri di Padova del 2020 si basano su un approccio multiparametrico, che comprende:

- Alterazioni strutturali e ventricolari;
- Caratterizzazione strutturale;
- Alterazioni all'ECG: depolarizzazione, ripolarizzazione, aritmie ventricolari;
- Substrato genetico e familiare.

La novità più importante dei *Padua Criteria* consiste nell'introduzione della caratterizzazione strutturale con risonanza magnetica con mezzo di contrasto per riuscire a identificare la sostituzione del miocardio con tessuto fibroadiposo in entrambi i ventricoli. Oltre a questa novità, nei *Padua Criteria* si considerano anche criteri ECG come anomalie della depolarizzazione, della ripolarizzazione e aritmie ventricolari specifiche per il coinvolgimento del VSin (84).

Confronto tra TFC del 2010 e <i>International Criteria</i> del 2020 per la diagnosi di ARVC		
Categoria	2010 TF <i>criteria</i>	2020 <i>International criteria</i>
I. Disfunzione globale o regionale ed alterazione strutturale	<p><i>Maggiore</i></p> <p><i>All'ecocardiografia 2D:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acinesia, discinesia o aneurisma regionale del VDx ed uno dei seguenti (a fine diastole) <p>- PLAX RVOT \geq 32 mm (corretto per superficie corporea BSA) [PLAX/BSA] \geq 19 mm/m²)</p> <p>- PSAX RVOT \geq 36 mm (corretto per superficie corporea BSA [PSAX/BSA] \geq 21 mm/m²)</p> <p>- Frazione di accorciamento del VDx \leq 33%</p> <p><i>Alla RMN:</i></p>	<p><i>Maggiore</i></p> <p><i>All'ecocardiografia 2D, RMN o angiografia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acinesia, discinesia regionale del VDx, o <i>bulging</i> <p><i>Più 1 tra i seguenti:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dilatazione globale del VDx (aumento del VTD VDx in accordo con i nomogrammi specifici del test di imaging per età, sesso e

Confronto tra TFC del 2010 e <i>International Criteria</i> del 2020 per la diagnosi di ARVC		
Categoria	2010 TF <i>criteria</i>	2020 <i>International criteria</i>
	<ul style="list-style-type: none"> Acinesia o discinesia regionale del VDx o dissincronismo nella contrazione del VDx <p>Ed uno dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rapporto tra VTD del VDx e BSA: ≥ 110 ml/m² (nei maschi) o ≥ 100 ml/m² (nelle femmine) oppure FE VDx $\leq 40\%$ <p><i>All'angiografia del VDx:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Acinesia, discinesia regionale del VDx o aneurisma <p><i>Minori</i></p> <p><i>All'ecocardiografia 2D:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Acinesia o discinesia regionale del VDx ed uno dei seguenti (a fine diastole): PLAX RVOT ≥ 29–<32 mm (corretto per superficie corporea [PLAX/BSA] ≥ 16–<19 mm/m²); PSAX RVOT ≥ 32–<36 mm (corretto per superficie corporea [PSAX/BSA] ≥ 18–<21 mm/m²); O frazione di accorciamento del VDx $>33\%$–$\leq 40\%$ <p><i>Alla RMN</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Acinesia o discinesia regionale del VDx o dissincronismo alla contrazione del VDx ed uno dei seguenti: Rapporto tra VTD VDx e BSA <110 ml/m² (nel maschio) o ≥ 90 e <100 ml/m² (nelle femmine) O FE VDx $> 40\%$ e $\leq 45\%$ 	<p>superficie corporea)</p> <p><i>oppure</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Disfunzione globale del VDx (riduzione della FE VDx in accordo con I nomogrammi specifici del test di imaging per età, sesso e superficie corporea) <p><i>Minore</i></p> <p><i>All'ecocardiografia 2D, RMN o angiografia:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Acinesia, discinesia regionale del VDx o aneurisma della parete libera del VDx
II. Caratterizzazione tissutale	<p><i>Maggiore</i></p> <p><i>Alla EMB</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Miociti rimanenti $< 60\%$ all'analisi morfometrica (o 50% se stimato), con sostituzione fibrosa del miocardio della parete libera del VDx in ≥ 1 campione, con o senza sostituzione 	<p><i>Maggiore</i></p> <p><i>Alla RMN con mdc:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> LGE transmurale (<i>pattern stria</i>) di ≥ 1 regione/i del VDx (<i>inlet</i>,

Confronto tra TFC del 2010 e International Criteria del 2020 per la diagnosi di ARVC		
Categoria	2010 TF criteria	2020 International criteria
	<p>adiposa del tessuto alla biopsia endomiocardica</p> <p><i>Minore</i></p> <p><i>Alla EMB</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Miociti rimanenti tra 60% e 75% all'analisi morfometrica (o tra 50 e 65% se stimati), con sostituzione fibrosa del miocardio della parete libera del VDx in ≥ 1 campione, con o senza sostituzione adiposa del tessuto alla biopsia endomiocardica 	<p>outlet e apice in due proiezioni ortogonali)</p> <p><i>Maggiore</i></p> <p><i>Alla EMB (indicazioni limitate):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sostituzione fibrosa del miocardio in ≥ 1 campioni, con o senza tessuto adiposo
III. Alterazioni della ripolarizzazione	<p><i>Maggiore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre (V1, V2 e V3) oltre i 14 anni di età (in assenza di un BBDx completo QRS ≥ 120 ms) <p><i>Minore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Onde T invertite nelle derivazioni V1 e V2 in individui > 14 anni (in assenza di un BBDx completo) o in V4, V5 o V6 Onde T invertite nelle derivazioni V1, V2, V3 e V4 in individui > 14 anni in presenza di un BBDx completo 	<p><i>Maggiore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Onde T invertite nelle derivazioni precordiali destre (V1, V2, V3) o oltre in individui con completo sviluppo puberale in assenza di un BBDx completo <p><i>Minore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Onde T invertite nelle derivazioni V1 e V2 in individui con completo sviluppo puberale (in assenza di un completo BBDx) Onde T invertite in V1, V2 V3 e V4 in individui con completo sviluppo puberale in presenza di un BBDx completo
IV. Alterazioni della depolarizzazione e della conduzione	<p><i>Maggiore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Onda epsilon (segnale riproducibile di bassa ampiezza tra la fine del complesso QRS e l'inizio dell'onda T) 	<p><i>Minore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Onda epsilon (segnale riproducibile di

Confronto tra TFC del 2010 e <i>International Criteria</i> del 2020 per la diagnosi di ARVC		
Categoria	2010 TF <i>criteria</i>	2020 <i>International criteria</i>
	<p>nelle derivazioni precordiali destre (da V1 a V3)</p> <p><i>Minore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Potenziali tardivi al SAECG ≥ 1 di 3 parametri in assenza di una durata del QRS ≥ 110 ms all'ECG standard -Durata del QRS filtrato (fQRS) ≥ 114 ms -Durata del QRS terminale ≥ 38 ms, ampiezza $< 40 \mu\text{V}$ -Media quadratica dei 40 ms terminali del QRS $\leq 20 \mu\text{V}$ Durata terminale dell'attivazione del QRS ≥ 55 ms misurata dal <i>nadir</i> dell'onda S al termine del QRS includendo R' in V₁, V₂ o V₃ in assenza di BBDx completo 	<p>bassa ampiezza tra la fine del complesso QRS e l'inizio dell'onda T) nelle derivazioni precordiali destre (da V1 a V3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Durata terminale dell'attivazione del QRS ≥ 55 ms misurata dal <i>nadir</i> dell'onda S al termine del QRS includendo R' in V₁, V₂ o V₃ in assenza di BBDx completo
V. Aritmie	<p><i>Maggiore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Tachicardia ventricolare sostenuta o non sostenuta con morfologia tipo BBSin con asse superiore (QRS negativo o indeterminato nelle derivazioni II, III e aVF e positivo nella derivazione aVL) <p><i>Minore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta con morfologia tipica del tratto di efflusso del VDx, tipo BBSin con asse inferiore (QRS positivo nelle derivazioni II, III e aVF e negativo in aVL) o con asse indeterminato >500 extrasistoli ventricolari (Holter 24 ore) 	<p><i>Maggiore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Frequenti extrasistoli ventricolari (>500 nelle 24 ore), tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta con morfologia BBSin* <p><i>Minore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Frequenti extrasistoli ventricolari (>500 nelle 24 ore), tachicardia ventricolare non sostenuta o sostenuta con morfologia tipo BBDx con asse inferiore ("pattern RVOT")
VI. Storia familiare/genetica	<p><i>Maggiore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> CA confermata in un parente di primo grado che soddisfa i criteri diagnostici 	

Confronto tra TFC del 2010 e <i>International Criteria</i> del 2020 per la diagnosi di ARVC		
Categoria	2010 TF <i>criteria</i>	2020 <i>International criteria</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • CA confermata patologicamente all'autopsia o all'intervento chirurgico in un parente di primo grado • Identificazione di una mutazione patogena o probabilmente patogena di CA nel paziente in esame 	
	<p><i>Minore</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Storia di CA in un parente di primo grado in cui non sia possibile o pratico determinare se il membro della famiglia soddisfa i criteri diagnostici • Morte improvvisa prematura (<35 anni di età) dovuta a sospetta CA in un parente di primo grado • CA confermata patologicamente o da criteri diagnostici in un parente di secondo grado 	

Tabella II. Confronto tra i TSC del 2010 ed i Padua Criteria del 2020 (109).
EMB=biopsia endomiocardica.

*La morfologia delle aritmie ventricolari “maggiori” è di tipo BBSin con un asse del QRS che non sia inferiore

Nella CA con coinvolgimento biventricolare, la specificità delle alterazioni del VSin è concomitante al coinvolgimento del VDX, che è dimostrato dai criteri della *International Task Force*. I pazienti che soddisfano i criteri diagnostici del 2010 del fenotipo biventricolare possono avere una diagnosi sulla base delle caratteristiche strutturali, morfofunzionali e fenotipiche del coinvolgimento del VSin.

Al contrario, i pazienti che non hanno un interessamento del VDX e non soddisfano quindi i TFC del 2010, non possono ricevere una diagnosi di CA. In tal modo i criteri diagnostici non riescono a portare alla diagnosi nelle forme di CA dominante sinistra (ALVC *Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy*). Per questo motivo, per la diagnosi di ALVC non sono sufficienti le caratteristiche fenotipiche di coinvolgimento del VSin, ma vi è la necessità anche di indagini genetiche positive in geni che possono causare la CA (84).

Per tale motivo nel 2020 sono stati proposti dei nuovi criteri, chiamati “Criteri di Padova”:

I. Anomalie ventricolari morfo-funzionali

VDx: in precedenza la distinzione si basava sui criteri maggiori e minori in base a caratteristiche morfo-funzionali, che valutavano la severità della dilatazione globale del VDx e la sua disfunzione; questa metodica appare più utile dal punto di prognostico che diagnostico ed è stata per questo eliminata. La revisione del 2020 ha portato ad una semplificazione della diagnosi, includendo solo un criterio maggiore morfo-funzionale, presente quando vengono trovate alterazioni della cinetica delle pareti, come acinesia del VDx, discinesia o *bulging*. In più è stato aggiunto un nuovo criterio minore morfo-funzionale, quando c'è evidenza di anomalie della cinetica della parete del VDx in assenza di dilatazione e/o disfunzione sistolica.

VSin: l'evidenza di una disfunzione sistolica del VSin con o senza la dilatazione del ventricolo rappresenta un criterio morfo-funzionale minore per la diagnosi delle forme a dominanza sinistra e per quelle biventricolari; questo perché ha una bassa specificità ed anche perché la maggior parte dei pazienti mostra un coinvolgimento del VSin regionale senza un aumento delle dimensioni della camera cardiaca e/o una riduzione della funzione sistolica globale. Queste caratteristiche riflettono la natura della CA, in quanto le lesioni miocardiche si manifestano come aree di sostituzione fibro-adiposa segmentali e non transmurali: per questo motivo non portano ad una compromissione globale dell'emodinamica del VSin, ma portano a delle alterazioni più dal punto di vista aritmico che strutturale.

II. Anomalie strutturali del miocardio

Le alterazioni strutturali sono indagate di routine con la RMN con mdc, che è diventata l'indagine di imaging principale per la diagnosi di CA in quanto garantisce una notevole capacità di caratterizzazione tissutale (85). La caratterizzazione tissutale diretta viene effettuata con la biopsia endomiocardica, che però è un esame invasivo e per questo ha un potenziale rischio di severe complicanze che limitano le indicazioni solo a casi selezionati di CA non familiare.

VDx: la RMN con mdc dimostra la presenza di LGE del VDx e la fibrosi con o senza la sostituzione adiposa nelle sequenze dedicate. La disposizione del LGE o del tessuto adiposo a livello della parete libera del VDx non è considerata ottimale per la diagnosi. La RMN di nuova generazione con sequenze pulsate offre la

possibilità di una maggiore accuratezza nell'identificazione della cicatrice intramiocardica di tessuto fibro-adiposo del VDX. L'alterazione transmurale, con coinvolgimento della parete libera del VDX, rappresenta un criterio maggiore di danno strutturale miocardico.

VSin: la caratterizzazione tissutale che viene effettuata mediante RMN con mdc è in grado di diagnosticare la presenza di LGE/fibrosi in tutti i pazienti affetti e aventi un coinvolgimento del VSin. La fibrosi si localizza negli strati del subepicardio della parete libera del ventricolo e coinvolge spesso le regioni inferolaterali sia con che senza alterazioni del setto. Il *pattern* del coinvolgimento del VSin è tipico, deriva dalla cicatrice fibro-adiposa e provoca un'ipocinesia del VSin che può presentare anche una lieve dilatazione (86). Anche se tutti i pazienti che presentano un coinvolgimento del VSin hanno evidenza di LGE VSin alla risonanza, una parte di questi non ha anche una disfunzione sistolica globale del ventricolo sinistro o una chiara anomalia nei movimenti di parete. Per questa ragione, la caratterizzazione tissutale ha un ruolo chiave e la dimostrazione della presenza di fibrosi/LGE a livello del miocardio del VSin nella forma di stria che coinvolge ≥ 1 segmento, nel tradizionale sistema "Bull's eye", è un criterio strutturale maggiore e necessario per la diagnosi delle forme sinistre.

III. Anomalie della depolarizzazione all'ECG

I potenziali tardivi evidenziati alla SAECG non sono più inclusi nei criteri di Padova.

VDx: la presenza dell'onda epsilon nelle derivazioni precordiali era classificata come criterio maggiore sia nel 1994 che nel 2010, ma il suo valore diagnostico è stato discusso nelle più recenti revisioni, in quanto la specificità è bassa e la variabilità è molto ampia. All'interno dei criteri di Padova per la CA, la presenza dell'onda epsilon è considerata un criterio minore.

VSin: i bassi voltaggi nelle derivazioni lungo gli arti, nello specifico definiti da un'ampiezza del QRS < 0,5 mV, rappresentano dei fattori che possono essere indicativi di CA. Tuttavia, questi parametri hanno una bassa sensibilità ed anche una bassa specificità se comparata con altre patologie e con controlli sani. Perciò, queste caratteristiche portano a identificare i bassi voltaggi del QRS come un criterio minore di alterazione della depolarizzazione all'ECG.

IV. Anomalie della ripolarizzazione all'ECG

Il coinvolgimento del ventricolo sinistro può essere predetto dalla presenza di onde T invertite nelle derivazioni precordiali da V₄ a V₆. Questo *pattern* di ripolarizzazione è in ogni caso classificato come criterio minore all'ECG. È molto più importante l'estensione dell'inversione dell'onda T da V₁-V₃ fino a V₄-V₆, elemento che può indicare una disfunzione o una dilatazione ventricolare più severa del V_{Dx} rispetto al V_{Sin}.

V. Aritmie ventricolari

Per questo parametro si valutano i battiti ventricolari prematuri (PVB), non solo in termini di numero (>500 PVB in 24 ore) e complessità (TV sostenute o non sostenute), ma anche per quanto concerne la morfologia dei QRS ectopici.

V_{Dx}: TV non sostenuta o TV sostenuta e PVB originarie dal V_{Dx} in regioni diverse dal tratto di efflusso del V_{Dx} (RVOT), che hanno una maggiore specificità per CA e rappresentano per questo un criterio maggiore, rispetto a quelle che originano dal RVOT che rappresentano un criterio minore.

V_{Sin}: aritmie ventricolari con morfologia tipo blocco di branca destro (BBD_x), possono rappresentare dei *marker* all'ECG di coinvolgimento del V_{Sin} e rappresentano un criterio minore.

VI. Storia familiare/genetica molecolare

Le indagini genetiche trovano indicazione nell'identificare le mutazioni come patogenetiche o probabilmente patogenetiche in un probando con chiare caratteristiche fenotipiche di malattia. Un altro scopo è quello di identificare dei pazienti geneticamente affetti ma che si trovano ancora in una fase pre-clinica. Nel caso in cui ci si trovi di fronte ad un paziente con coinvolgimento biventricolare, l'aderenza completa ai criteri diagnostici di coinvolgimento del V_{Dx} garantisce la specificità della malattia in presenza di anomalie anche del V_{Sin}. Invece, se ci si trova di fronte ad un paziente con una forma esclusivamente a dominanza sinistra, la dimostrazione di mutazioni genetiche in geni associati alla CA rappresenta un criterio maggiore ed è necessario per la diagnosi, in quanto rappresenta il riscontro più specifico del legame tra le caratteristiche fenotipiche del V_{Sin} e la CA.

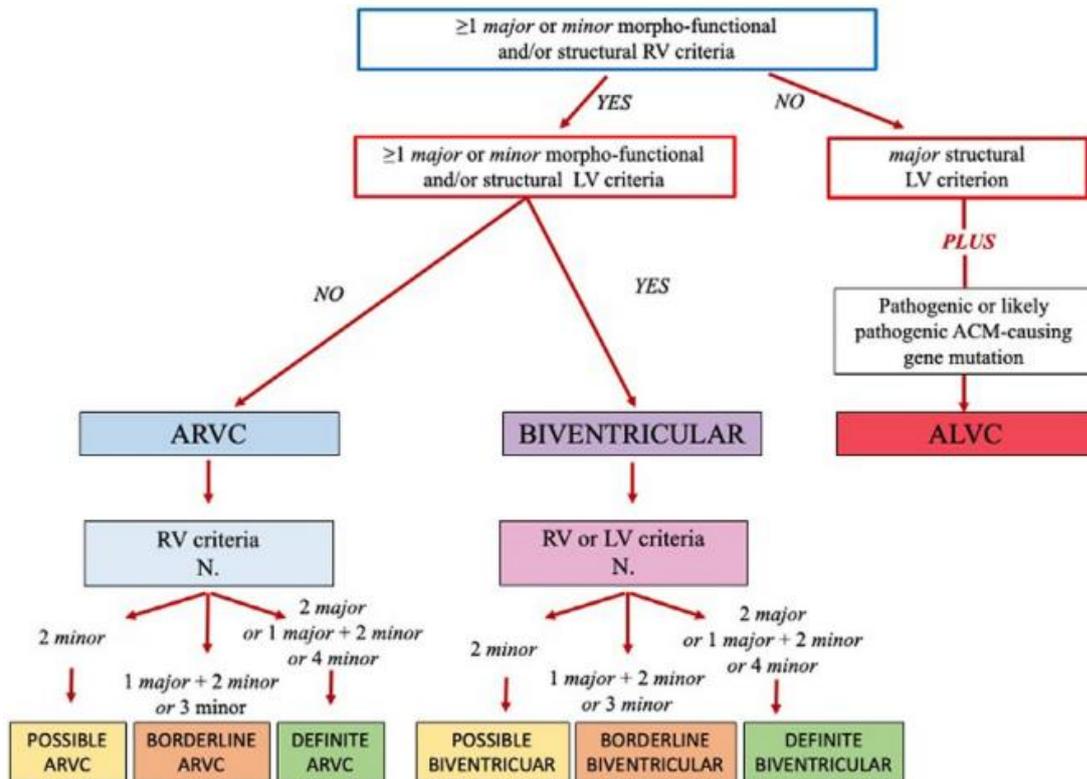


Figura 17. Varianti fenotipiche e flow-chart diagnostica per la loro diagnosi (109).

Quindi, mentre le diagnosi di CA dominante destra e di CA biventricolare possono essere soddisfatte dalla presenza dei criteri fenotipici, la diagnosi di CA dominante sinistra priva di anomalie cliniche dimostrabili di coinvolgimento del VDX necessita della dimostrazione della mutazione genetica che può causare la CA, in associazione ad un fenotipo clinico che evidenzi il coinvolgimento del ventricolo sinistro.

1.10. Diagnosi differenziale

Esistono diverse patologie che possono mimare la CA e sono caratterizzate da uno spettro di condizioni cliniche, sintomatiche, morfo-funzionali ed elettrocardiografiche sovrapponibili. Per questo, in generale possono essere definite come delle “fenocopie” della CA (38).

Si possono riscontrare delle patologie che hanno un quadro clinico sovrapponibile alla variante di CA dominante destra:

- Condizioni aritmiche primarie: tachicardia del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT-VT) e sindrome di Brugada;
- Deformità del torace ed assenza pericardica;
- Patologie strutturali, che possono essere congenite come l'anomalia di Ebstein, l'anomalia di Uhl e lo shunt sinistro-destro, o anche acquisite come l'ipertensione dell'arteria polmonare ed il cuore d'atleta.

Patologie che hanno un quadro clinico sovrapponibile alla variante di CA dominante sinistra:

- Patologie strutturali: le miocarditi, la sarcoidosi cardiaca, la cardiomiopatia dilatativa, le patologie neuromuscolari (miopatie miofibrillari e distrofie muscolari), gli aneurismi congeniti ventricolari e la malattia di Chagas con coinvolgimento cardiaco (38).

Sindrome di Brugada

La sindrome di Brugada presenta delle differenze sostanziali rispetto alla CA, che comprendono le alterazioni genetiche, l'assenza di alterazioni strutturali, le anomalie riscontrate all'ECG, una diversa risposta ai farmaci antiaritmici e differenti circostanze e meccanismi nella genesi delle aritmie (38).

L'età in cui di solito si manifesta questa patologia è compresa tra i 30 ed i 40 anni, con un rapporto M:F di 8:1. Le mutazioni patogenetiche coinvolgono principalmente il gene SCN5A e portano ad una riduzione della corrente del sodio che impatta sulla fase 0 della depolarizzazione ed ha conseguenze anche sulle prime fasi della ripolarizzazione, a livello del punto J. All'ECG si può osservare la ripolarizzazione con elevazione del tratto ST a livello precordiale destro e l'inversione dell'onda T. Durante la fase di depolarizzazione si può invece osservare un blocco di branca destro con deviazione dell'asse a sinistra. L'imaging in genere non presenta invece alterazioni, può mostrare una lieve dilatazione. Anche l'esame istologico effettuato mediante biopsia è normale.

Tachicardia del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT VT)

La RVOT VT è una tachicardia idiopatica e benigna, che non presenta come substrato delle anomalie strutturali; infatti, solitamente ECG e test di imaging sono normali. Questo tipo di TV si può indurre con il test all'isoproterenolo. Al contrario,

non è inducibile dalla stimolazione ventricolare programmata (56). L'origine dal setto delle aritmie si può spesso osservare nella forma idiopatica e molto più raramente nella CA, così come anche la morfologia tipo blocco di branca sinistro con asse inferiore della TV (87).

Patologie congenite

Shunt sinistro-destro: dipende da condizioni presenti sin dalla nascita che provocano un sovraccarico del cuore destro, il quale all'imaging può presentare delle caratteristiche simili alla CA anche se in assenza delle peculiarità elettriche aritmiche e strutturali. Di solito dipendono da:

- Anomalie della settazione;
- Shunt extracardiaci;
- Fistola di un'arteria coronaria;
- Ritorno venoso anomalo.

Le **disfunzioni valvolari** possono essere causate invece da:

- Insufficienza della valvola polmonare;
- Insufficienza della valvola tricuspide;
- Insufficienza valvolare conseguente all'intervento chirurgico di correzione della tetralogia di Fallot;
- Insufficienza valvolare conseguente ad intervento chirurgico per la correzione dell'anomalia di Ebstein: in questa patologia la valvola tricuspide si colloca più in basso rispetto alla classica sede anatomica, determinando un'"atrializzazione" del ventricolo destro dovuta ai flussi emodinamici presenti nel cuore fetale, che determinano un rimodellamento delle pareti.

Le **malformazioni miocardiche** da porre in diagnosi differenziale sono rappresentate soprattutto da:

- Aneurisma ventricolare;
- Anomalia di Uhl: questa patologia congenita è determinata dall'assenza dello sviluppo del tessuto miocardico del ventricolo destro durante l'embriogenesi (5).

Cuore d'atleta

Il fenotipo clinico è diverso per l'assenza di sostituzione fibro-adiposa e perché l'anamnesi familiare è negativa. Non si presentano sintomi, ma all'ECG ci sono dei cambiamenti correlati all'esercizio, come:

- BBDx incompleto;
- Ripolarizzazione precoce;
- Elevazione del tratto ST;
- Onde T negative.

Non sono presenti disfunzioni globali del ventricolo, non vi è discinesia né acinesia. L'analisi istologica della biopsia è normale e non è presente LGE alla RMN (5).

Cardiomiopatia dilatativa (CMD)

Risulta difficile una diagnosi differenziale con la CA nella sua variante a dominanza sinistra; tuttavia, la CMD dimostra frequentemente una maggior dilatazione del VSin ed una disfunzione dello stesso. Una differenza importante tra le due patologie è che nella CA il grado di instabilità elettrica non è proporzionato alla disfunzione del ventricolo e per questo, oggi, c'è un dibattito molto acceso su quali pazienti possano beneficiare di un impianto di ICD in prevenzione primaria. Dal punto di vista genetico, la CMD è caratterizzata solitamente da varianti patogene di geni codificanti per proteine del citoscheletro, nucleari e del complesso sarcomerico (38) (41).

Cardiomiopatie neuromuscolari

Il coinvolgimento cardiaco si può presentare in pazienti affetti da disordini neuromuscolari prima, durante o successivamente all'evidenza clinica della disfunzione muscolare scheletrica; perciò, il coinvolgimento del miocardio è spesso una parte del quadro sintomatologico della malattia. In particolare, i disturbi della conduzione e la disfunzione diastolica sono le caratteristiche che dominano il quadro clinico e possono essere presenti come prima manifestazione (88). Grazie all'indagine molecolare si può dimostrare il difetto genico specifico e porre la diagnosi della patologia.

Miocarditi

Possono essere distinte dalla CA soprattutto con la biopsia miocardica. Inoltre, per la diagnosi differenziale tra le due patologie, sono importanti anche la storia clinica, l'anamnesi familiare, l'ECG e l'imaging cardiaco (38).

Sarcoidosi

Per la diagnosi differenziale con questa patologia è d'aiuto il coinvolgimento del setto interventricolare, che è praticamente assente nella CA. Alla biopsia, poi, la presenza di granulomi non caseosi è patognomonica, così come lo è il reperto alla RMN (89).

1.11. Terapia

La CA è una patologia cronica e progressiva, causata da fattori individuali non modificabili. Al momento non esiste una terapia curativa ed i provvedimenti intrapresi servono come prima cosa a ridurre il rischio di aritmie maligne ed in secondo luogo a trattare i sintomi dello scompenso cardiaco qualora questo si manifestasse.

Dato che la presentazione clinica della CA è molto variabile, anche la terapia farmacologica deve essere strutturata sul singolo paziente, prendendo in considerazione:

- Clinica;
- Stratificazione del rischio;
- Preferenze del singolo paziente.

Lo scopo finale della terapia è quello di impedire il verificarsi di aritmie maligne fatali e identificare i pazienti a rischio di SCD (90).

Gli obiettivi della terapia sono:

- Ridurre la mortalità causata da morte improvvisa aritmica o scompenso cardiaco;
- Ridurre o eliminare la sintomatologia data da cardiopalmo, tachicardia ventricolare ricorrente e da anomalie nel funzionamento del defibrillatore;

- Prevenire la progressione della malattia verso la forma biventricolare e lo scompenso cardiaco;
- Migliorare la qualità di vita (91).

Le possibilità terapeutiche sono:

- Cambiamento dello stile di vita;
- Terapia farmacologica;
- Ablazione transcatetere;
- Defibrillatore impiantabile (ICD);
- Trapianto cardiaco.

Cambiamento dello stile di vita

Una volta posta la diagnosi di CA deve essere raccomandata l'astensione completa dall'attività fisica, sia nei pazienti sintomatici che in quelli asintomatici. Infatti, l'attività fisica che provoca il rilascio di catecolamine durante lo sforzo aumenta la velocità di progressione della patologia e la slatentizzazione delle aritmie maligne (27). Anche l'alterazione degli equilibri idroelettrolitici è un fattore che aumenta il rischio aritmico e, per questo, una adeguata idratazione è importante, soprattutto nei mesi estivi.

Quindi, è importante riconoscere gli atleti affetti per esonerarli dalle competizioni, in quanto la loro esclusione dall'attività sportiva può essere determinante e salvavita (92).

Nei familiari positivi alla genetica, l'astensione dall'attività sportiva agonistica e intensa rappresenta l'unica strategia terapeutica indicata, oltre al *follow-up* con ECG ed ecocardiogramma ogni due anni.

- Per i pazienti con diagnosi definitiva di CA è indicato non partecipare assolutamente a sport competitivi e/o di resistenza;
- Pazienti con diagnosi definitiva di CA dovrebbero essere esclusi dalle partecipazioni ad attività atletiche con la possibile eccezione di sport ricreazionali a bassa intensità;
- Restrizioni per sport competitivi devono essere indicate in membri familiari con fenotipo negativo, portatori sani o con genotipo incerto (91).

Terapia farmacologica

I possibili trattamenti farmacologici includono:

- Farmaci antiaritmici;
- β -bloccanti;
- Farmaci per lo scompenso cardiaco.

I pazienti portatori di ICD non hanno una riduzione significativa dell'incidenza di tachiaritmie maligne in seguito all'utilizzo di farmaci antiaritmici e di sotalolo (93). La terapia farmacologica non garantisce quindi una protezione efficace per la morte improvvisa (94), in particolare nelle forme severe di malattia o con interessamento biventricolare, che hanno indicazione ad impianto di ICD.

1. Antiaritmici

I farmaci antiaritmici hanno come scopo quello di migliorare la qualità di vita del paziente, trattando la sintomatologia delle aritmie ventricolari. La scelta del farmaco si basa su un approccio empirico, risultato dell'esperienza personale, del consenso del paziente e delle decisioni individuali.

Il farmaco più efficace per prevenire le aritmie ventricolari è l'amiodarone, alla dose iniziale di 400-600 mg/die per tre settimane e poi alla dose di mantenimento di 200-400 mg/die da solo o in associazione a β -bloccanti. Non è però comprovato l'effetto di riduzione della SCD (95).

Indicazioni:

- Sono raccomandati come terapia aggiuntiva all'ICD;
- L'uso di antiaritmici dovrebbe essere considerato per migliorare la sintomatologia in pazienti con battiti ventricolari prematuri e/o tachicardia ventricolare non sostenuta;
- Come terapia aggiuntiva all'ablazione transcatetere in soggetti con tachicardia ventricolare ricorrente ed emodinamicamente stabili (91).

2. *β-bloccanti*

Le aritmie ventricolari e l'arresto cardiaco nella CA sono spesso stimulate dall'attivazione del sistema adrenergico e dunque avvengono solitamente durante o subito dopo l'esercizio fisico (27). L'indicazione all'utilizzo di questi farmaci è comprovata dalla loro efficacia nella prevenzione delle aritmie ventricolari e nella terapia dello scompenso cardiaco. Hanno infatti la capacità, non chiaramente dimostrata ma potenziale, di ridurre la progressione della patologia miocardica e lo stress di parete.

L'uso dei β-bloccanti trova indicazione in:

- Pazienti con TV ricorrente, intervento appropriato o non appropriato del defibrillatore con conseguente tachicardia sinusale, flutter atriale, fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare;
- Tutti i pazienti con CA indipendentemente dalla presenza di aritmie;
- L'uso profilattico di β-bloccanti non è indicato in portatori sani.

3. *Farmaci per lo scompenso*

L'ipotesi dell'utilizzo di questa terapia si basa sull'utilizzo di farmaci che riducono il pre-carico e, di conseguenza, moderano lo sviluppo della CA.

La furosemide ed i nitrati prevengono lo sviluppo indotto dall'esercizio, la dilatazione del VDX e normalizzano la suscettibilità alle aritmie nel VDX negli esperimenti murini (27). Non sono però attualmente utilizzati in terapia in quanto non sono stati validati nell'uomo.

Indicazioni per la terapia dello scompenso:

- In pazienti con CA che sviluppano scompenso destro o sinistro il trattamento farmacologico standard è con ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (sartani), β-bloccanti e diuretici (91);
- I pazienti con CA con una disfunzione asintomatica del VDX o del VSin sono trattati con ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II (91);

- Gli anticoagulanti orali assunti a lungo termine sono di solito indicati per la prevenzione secondaria in pazienti con documentata trombosi intracavitaria o tromboembolismo venoso o sistemico (91).
- Non sono raccomandati anticoagulanti per la prevenzione primaria di tromboembolismo sulla base della disfunzione o della dilatazione ventricolare globale o regionale (91).

Ablazione transcatetere

Rappresenta l'opzione terapeutica preferita in caso di CA con TV, che è determinata dalla presenza di circuiti di rientro che sono causati dalla formazione delle cicatrici. Questi fasci cicatriziali possono essere interrotti con l'ablazione transcatetere guidata da un mappaggio elettrofisiologico o basata sul substrato istologico (91).

Le mappe di attivazione sono utili in particolare nelle forme locali, in quanto è possibile risalire al punto di origine della TV; quindi, un'ablazione nella specifica regione può portare alla completa eliminazione della tachicardia. Oltre alla mappa di attivazione si utilizza il *pace mapping*, in cui si cerca, stimolando il cuore, il punto in cui il QRS riproduce quello della tachicardia, localizzando in maniera verosimile l'origine della TV (27).

La CA è una patologia cronica e progressiva e predispone quindi alla ricorrenza di fenomeni aritmici da nuovi circuiti di rientro. Inoltre, la progressione della patologia dall'epicardio all'endocardio genera delle differenze tra i benefici in acuto del trattamento di ablazione e l'*outcome* a lungo termine che non sempre è favorevole (27). Per tale ragione, un approccio interventistico combinato endo-epicardico di ablazione risulta essere molto promettente, ma è anche associato a maggiori complicanze. L'ablazione, inoltre, non è un trattamento che protegge dalla morte improvvisa e quindi non deve essere mai considerato come sostitutivo all'impianto di ICD (2). Una terapia aggiuntiva con farmaci antiaritmici e procedure di ablazione ripetute è necessaria per prevenire la TV e la SCD in pazienti con una diagnosi conclamata di CA (91).

Le indicazioni all'ablazione con catetere sono:

- Pazienti con TV incessante o frequenti scariche appropriate dell'ICD in cui sia fallita la terapia con amiodarone, oppure pazienti che non vogliono essere trattati farmacologicamente;
- Pazienti con TV incessante o frequenti interventi appropriati di scarica dell'ICD nonostante la terapia farmacologica al massimo dosaggio, includendo l'amiodarone;
- Ablazione combinata endocardica-epicardica come iniziale strategia;
- L'approccio epicardico all'ablazione della TV è indicato in pazienti nei quali si sia verificato il fallimento di uno o più tentativi di ablazione endocardica;
- Può essere indicata come terapia in prima linea per pazienti selezionati, refrattari alla terapia medica, con morfologia singola di tachicardia ventricolare e stabili emodinamicamente;
- Non è mai indicata come alternativa all'ICD per la prevenzione della morte improvvisa.

Defibrillatore cardiaco impiantabile

L'ICD (*Implantable cardioverter defibrillator*) rappresenta in assoluto lo strumento più sicuro e più efficace nel lungo termine per il trattamento degli episodi di TV e per la prevenzione della SCD. I pazienti che ricevono un'appropriate indicazione all'ICD sono compresi tra il 48 ed il 78% nelle diverse casistiche (93). Questi risultati sono stati confermati da ulteriori indagini che riportano la percentuale di interventi di ICD *life-saving* tra il 30 ed il 50% durante il *follow-up*.

Interventi di ICD inappropriati si presentano nel 10-15% dei pazienti con CA, di solito in giovane età, e sono dovuti a tachicardia sinusale o a tachiaritmia atriale. Questi interventi possono avere delle ripercussioni sia sul piano clinico che sul piano psicologico del paziente (96, 97).

Le complicanze associate all'impianto di ICD sono:

- Malfunzionamento;
- Difficoltà nel corretto posizionamento;
- Perforazione della parete ventricolare;
- Spostamento del dispositivo;

- Infezioni.

I pazienti con CA possono essere in particolare più propensi ad un'inadeguata terapia con ICD a causa della giovane età in cui avviene l'impianto. Infine, questi pazienti possono manifestare aritmie sopraventricolari, anomalie strutturali e funzionali, oltre che progredire determinando delle comorbidità crescenti che hanno un impatto negativo anche sulla qualità di vita del paziente (98).

Per queste ragioni è fondamentale effettuare una **stratificazione del rischio aritmico** che permette di raccogliere i vari fattori di rischio e suddividere i pazienti in tre categorie che hanno delle differenti indicazioni all'impianto:

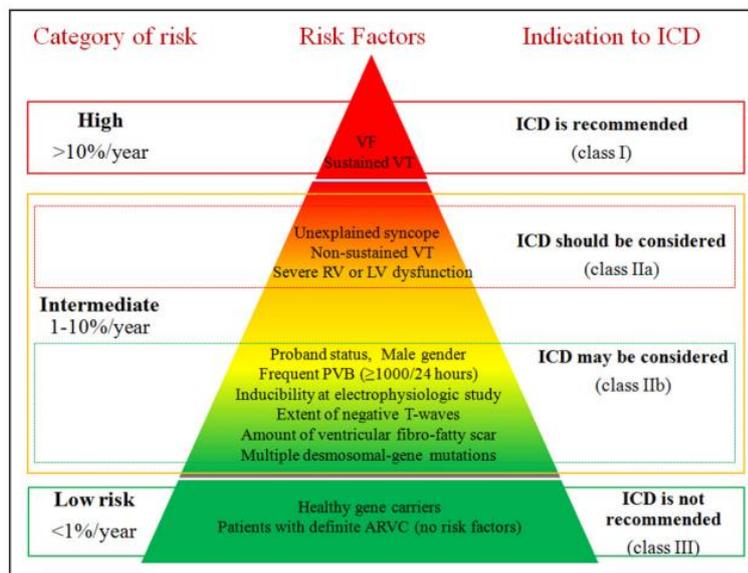


Figura 18. Piramide del rischio e indicazioni per l'impianto di ICD in pazienti con *Cardiomiopatia Aritmogena* (29).

Questa piramide del rischio aritmico elaborata da Corrado et al. (29), permette per ogni categoria di identificare i fattori di rischio ed il livello di raccomandazione dell'impianto dell'ICD:

1. *Soggetti ad alto rischio*: in questa categoria rientrano i pazienti che hanno sperimentato un arresto cardiaco per FV o TV sostenuta o per una severa disfunzione del VDX o del VSin (FE<35%). Questi pazienti hanno un rischio di aritmie fatali >10%/anno e sono quindi anche i soggetti che possono beneficiare maggiormente dell'impianto di ICD (classe I);
2. *Soggetti a rischio intermedio*: sono pazienti che presentano più di un fattore di rischio e che hanno una percentuale stimata di eventi aritmici/anno

compresa tra 1 e 10%. La scelta dell'impianto di ICD è personale e può essere considerata anche sulla base del contesto e della sintomatologia del paziente (classe IIa). La sincope, una disfunzione ventricolare moderata, una tachicardia ventricolare non sostenuta (NSVT), la riduzione della FE del Vdx o del VSin rappresentano dei fattori maggiori che giustificano l'impianto di ICD in prevenzione primaria. Altri fattori minori di rischio non hanno invece una correlazione sufficientemente adeguata con l'efficacia dell'ICD e quindi, anche nel caso fossero presenti, non sarebbe indicato l'impianto.

3. *Soggetti a basso rischio*: rientrano in questa categoria sia i probandi che i familiari privi di fattori di rischio o portatori sani di una mutazione genetica che hanno una bassissima percentuale di eventi maligni aritmici, che risulta <1%/anno. In questa classe il rapporto rischio/beneficio non è favorevole e quindi l'intervento non è indicato (classe III).

Le raccomandazioni all'impianto di ICD per ogni categoria di rischio non si basano solo su considerazioni statistiche, ma anche sulla condizione di salute generale, sull'impatto psicologico e sui possibili effetti avversi dell'impianto del dispositivo (91).

I fattori maggiori di rischio sono:

- Severa disfunzione ventricolare destra o sinistra;
- NSVT;
- Sincope inspiegabile.

I fattori minori di rischio, invece, sono:

- Sesso maschile;
- Stato di probando;
- Frequenti battiti prematuri ventricolari PVBs $\geq 1000/24$ h;
- Estensione delle onde T negative;
- Inducibilità allo studio elettrofisiologico;
- Quantitativo di cicatrici fibro-adipose nel ventricolo destro;
- Mutazioni multiple dei geni desmosomiali.

L'impianto di ICD in pazienti con CA è indicato in:

- Pazienti che hanno avuto esperienza di ≥ 1 episodio di instabilità emodinamica, tachicardia ventricolare sostenuta (SVT) o fibrillazione ventricolare (FV) (Classe I);
- Pazienti con severa disfunzione sistolica del VDX, VSin o entrambi, indipendentemente dalla comparsa di aritmie (Classe I);
- Pazienti con ≥ 1 episodio emodinamicamente stabile di SVT (Classe IIa);
- Pazienti con fattori di rischio maggiori (Classe IIa);
- Pazienti con fattori di rischio minori dopo opportuna discussione dei rischi a lungo termine e dei benefici dell'ICD (Classe IIb).

Trapianto cardiaco

I pazienti che presentano uno scompenso cardiaco biventricolare oppure delle aritmie ventricolari incontrollabili possono avere come unica possibilità terapeutica il trapianto cardiaco.

Il trapianto cardiaco viene indicato come opzione terapeutica finale nei soggetti con severo e non responsivo scompenso cardiaco e nei pazienti che presentano ricorrenti episodi di TV o FV refrattari all'ablazione con catetere effettuata in centri con esperienza e/o terapia con ICD (91).

I soggetti che possono beneficiare del trapianto sono in genere soggetti giovani, in particolare che presentano i sintomi ad un'età media di 24 ± 13 anni e che hanno un decorso clinico della patologia di durata di almeno 15 anni prima di giungere all'operazione. Dopo un anno dal trapianto la sopravvivenza si attesta tra 94-88% (99).

1.12. Stratificazione del rischio aritmico e *score* di rischio

La CA è una patologia caratterizzata da un'ampia variabilità di presentazione e di progressione dal punto di vista clinico; queste peculiarità rendono il decorso non sempre facilmente prevedibile. Sono stati descritti, quindi, negli ultimi trent'anni, alcuni fattori predittivi di eventi aritmici maggiori (77). Lo scopo di questa ricerca è quello di fornire un profilo di rischio aritmico individuale, in modo da avere delle chiare indicazioni per l'impianto di ICD in prevenzione primaria (100). La

stratificazione del rischio aritmico è stata individuata come una tappa fondamentale nel *management* di questi pazienti. Nel 2006, le linee guida internazionali dell'AHA/ESC stilano le indicazioni all'impianto dell'ICD, anche se la stratificazione del rischio aritmico non era ancora stata enunciata in maniera organica.

Nel 2019, grazie ad uno studio del John Hopkins Medical Institute, si è cercato di migliorare l'efficacia della prevenzione primaria con l'impianto di ICD, tramite l'introduzione di un nuovo *score* per la stratificazione del rischio aritmico (100). Quest'ultimo, chiamato *ARVC risk calculator* (che si può trovare nel sito <https://arvcrisk.com>), prende in considerazione sette parametri:

- Età alla diagnosi;
- Sesso;
- Sincope cardiaca (<6 mesi prima della diagnosi);
- Numero di onde T invertite;
- Massimo numero di PVB all'Holter 24 ore;
- Storia di NSVT;
- FE VDX.

Il rischio a 5 anni di una aritmia ventricolare sostenuta viene calcolato con l'equazione:

$$P(\text{VA a 5 anni}) = 1 - S_0(t)^{\exp(LP)} \quad (105).$$

Una chiara differenza rispetto al 2015 ITF *algorithm*, che divide il rischio in alto, intermedio e basso, è rappresentata dal fatto che, in questo caso, il rischio di aritmia ventricolare viene trattato come un *continuum*. La prima limitazione di questo studio è stata l'asimmetrica distribuzione, nella popolazione in esame, del genotipo alla base della manifestazione fenotipica: infatti, nei 340 pazienti con mutazioni identificate, 258 presentavano una mutazione di PKP2 (76%), mentre DSP risultava mutato solo nel 7% dei casi e DSG2 solo nel 5%. Le ultime due mutazioni sono più frequentemente correlate ad un coinvolgimento del ventricolo sinistro e ad un più alto rischio di SCD (103).

Nello studio di Aquaro et al. (103) è stato riscontrato che, comparando il nuovo *ARVC risk score* con le linee guida ITF e HRS, un *ARVC risk score* >10% dava i risultati maggiori nella predizione del rischio. Bisogna tuttavia sottolineare come

questo modello potrebbe sottostimare le forme non classiche di CA, ovvero quelle biventricolari e le dominanti sinistre (102). Inoltre, le forme sinistre e biventricolari sembrano presentare un rischio aritmico più alto rispetto alle forme destre a distanza di anni nel *follow-up*. Per questa ragione, per le forme sinistre e biventricolari, si potrebbe considerare un'integrazione con tecniche invasive, come PES (*Programmed Electrical Stimulation*) ed EAM (*Electro-Anatomic Mapping*) (106).

Il nuovo modello di stratificazione del rischio aritmico è stato validato anche da una serie di studi esterni. In una larga coorte di 429 pazienti provenienti da 29 centri in Nord America e in Europa è stato applicato l'*ARVC risk score*, ottenendo una buona predizione prognostica, migliore rispetto a quella degli altri algoritmi per l'impianto di ICD (104).

È stata anche valutata l'efficacia di *ARVC risk score* in relazione al genotipo specifico di pazienti con CA definita, in una coorte di 554 pazienti. Si è riscontrato che lo *score* performa meglio nei pazienti in cui è stata riscontrata una mutazione definita allo studio genetico, ed in particolare nei pazienti con mutazione di PKP2; l'efficacia risulta invece più limitata nei pazienti in cui non è stata riscontrata una mutazione definita. Per questa ragione, un possibile miglioramento dell'efficacia dello *score* potrebbe essere quello dell'inclusione del genotipo specifico nel modello (105).

Inoltre, una nuova rivalutazione dello *score* durante il *follow-up*, tenendo in considerazione i dati più recenti associati al rischio di aritmia ventricolare (VA), è importante per mantenere una buona efficacia dello *score*. L'*overall risk* per una VA sostenuta decresce durante il *follow-up* (107).

L'*ARVC risk score* è stato anche applicato in popolazioni specifiche: è stato utilizzato per la stratificazione del rischio aritmico in una popolazione di 25 atleti competitivi, che ovviamente sono andati incontro a *detraining* come primo step di *management* clinico dopo la diagnosi. Le conclusioni dello studio hanno evidenziato l'efficacia dello *score* anche in questa sottopopolazione, senza necessità di correzioni specifiche (108).

Una delle maggiori critiche mosse a questo *score* per la valutazione del rischio è stata la scarsa importanza che ha la RMN nella sua formulazione. Questa limitazione è direttamente correlata al fatto che è stata riscontrata una sottostima

della predizione di questo *score* per le forme biventricolari e dominanti sinistre. Lo studio di Aquaro et al. (101) ha confermato che l'*ARVC risk score* sottostima il rischio aritmico nelle forme biventricolari e soprattutto nelle forme sinistre. La suddivisione dei vari fenotipi è stata realizzata dividendo la coorte di 140 pazienti grazie alla RMN in:

- Pazienti con RMN negativa;
- Coinvolgimento prevalente del ventricolo destro;
- Coinvolgimento biventricolare;
- Coinvolgimento prevalente del ventricolo sinistro.

Queste diverse manifestazioni fenotipiche della patologia hanno anche un'associazione con il genotipo in quanto, in questo studio, pazienti con mutazione di PKP2 non avevano forme a dominanza sinistra e, al contrario, pazienti con mutazione di DSG2 avevano coinvolgimento biventricolare o a dominanza sinistra. Il coinvolgimento del VSin è risultato associato ad una prognosi peggiore e lo *score* ha dimostrato una buona capacità predittiva nelle forme destre, ma una sottostima del rischio in quelle sinistre. Per questa ragione, gli autori hanno proposto un modello di *score* modificato, per includere la RMN ed avere quindi una migliore caratterizzazione del fenotipo della CA. In particolare, è stato proposto dopo il raggiungimento della diagnosi definitiva di CA, di valutare subito il paziente con una RMN:

- Se la RMN risultasse negativa, l'impianto di ICD non sarebbe indicato, in quanto il rischio si attesta come <15% a 5 anni;
- Se la RMN evidenziasse il coinvolgimento del VSin, l'impianto di ICD sarebbe indicato, in quanto il solo coinvolgimento del VSin si associa ad un rischio >15% a 5 anni;
- Infine, se la RMN evidenziasse un coinvolgimento esclusivo del VDX, l'*ARVC risk score* risulterebbe essere un ottimo strumento per stratificare il rischio aritmico.

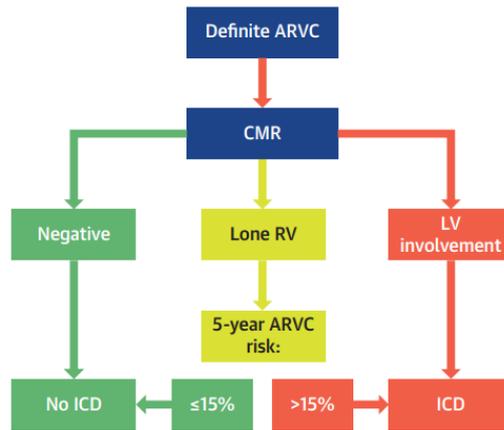


Figura 19. Algoritmo proposto per l'impianto di ICD in pazienti con CA sulla base delle diverse presentazioni alla CMR (101).

2. Materiali e metodi

2.1. Popolazione studiata

La popolazione di studio comprende 480 pazienti affetti da CA seguiti presso l'Ambulatorio delle Cardiomiopatie aritmiche, Azienda Ospedaliera Università di Padova. La popolazione generale è stata suddivisa in base al fenotipo in tre gruppi:

- Forma dominante destra (ARVC), definita da una forma di CA con prevalente coinvolgimento del VDx e preservata funzione sistolica del VSin;
- Forma dominante sinistra (ALVC), definita dalla presenza di *late gadolinium enhancement* (LGE) con localizzazione epicardica nel VSin e un VDx risparmiato o solo lievemente coinvolto. Per migliorare la specificità diagnostica, almeno uno dei seguenti parametri doveva essere presente:
 - Presenza di una storia familiare di CA o CMD;
 - Presenza di una storia familiare di SCD con riscontro autoptico di CA;
 - Presenza di una variante genetica causativa associata a CA;
 - Indagini cliniche indicative di ALVC in assenza di caratteristiche anamnestiche, cliniche e strumentali che potessero suggerire altre diagnosi, come miocardite e sarcoidosi;
- Forma biventricolare (BIV), definita da un parallelo coinvolgimento dei due ventricoli.

Per ciascun paziente sono stati valutati:

- Generalità del paziente: sesso, data di nascita, età alla diagnosi, stato di probando.
- Indagini genetiche: mutazione presente, mutazioni multiple, eterozigosi o omozigosi, classificazione della mutazione (di significato incerto, probabilmente patogena, patogena). Indagini cliniche: età alla valutazione, sintomi, sincope cardiaca, età della sincope.
- ECG ed ECG Holter;
- ECHO;
- RMN;

- *Task Force Criteria*;
- ICD: se impiantato e l'età d'impianto;
- Terapia assunta nel tempo;
- *Follow-up*: aritmie ventricolari, trapianto cardiaco, morte e causa della morte, età all'ultimo *follow-up*, rischio calcolato di aritmie ventricolari sostenute in 1 anno, in 2 anni, in 5 anni.

Test genetico

Tutti i probandi ed i relativi familiari sottoposti a test genetico hanno sottoscritto un consenso informato in accordo con le linee guida e le direttive del comitato etico locale. Il test è stato eseguito utilizzando le metodiche di PCR (*Polymerase Chain Reaction*) per l'amplificazione del DNA e di sequenziamento diretto secondo Sanger, per l'analisi delle regioni codificanti e delle sequenze introniche adiacenti dei geni associati alla Cardiomiopatia Aritmogena (DSP, PKP2, DSG2, JUP, DSC2). In aggiunta, è stato utilizzato il sistema di *Next Generation Sequencing* per lo studio di un pannello di 40-60 geni associati ad altre cardiomiopatie, tra i quali sono presenti i geni non desmosomiali associati alla CA (TGF- β 3, TMEM43, DES, TTN, LMNA, PLN e molti altri). Nei familiari dei probandi, la ricerca genetica è stata eseguita limitatamente alla ricerca della mutazione genetica identificata nel probando. Ogni mutazione è stata identificata a seconda della tipologia in missenso, non senso, *splicing* (macrodelezione, macroduplicazione) e *copy number variation* ed il suo significato è stato definito come patogeno o incerto in accordo con la letteratura e la *Arrhythmogenic Cardiomyopathy Genetic Variant Database*.

Elettrocardiogramma (ECG)

Tutti i pazienti hanno eseguito un ECG a 12 derivazioni, acquisito tramite l'elettrocardiografo *Philips Pagemwriter Trim III* e stampato su carta millimetrata con velocità standard di 25 mm/sec, calibrazione di 10 mm/mV e 0.05-150 Hz. I parametri estrapolati sono stati:

- Ritmo cardiaco: sinusale, aritmia sinusale, fibrillazione atriale;
- Presenza di disturbi intraventricolari tipo blocco di branca destro completo (BBDx): definito come aumento della durata del complesso QRS >120ms con aspetto RSR' in V1 e V2 associato a sottoslivellamento del tratto ST e inversione dell'onda T;

- Onde T negative nelle derivazioni precordiali V1-V3 e/o V4-V6 e/o nelle derivazioni inferiori DII-DIII-aVF;
- Onda Epsilon, definita come segnale riproducibile a basso voltaggio alla fine del complesso QRS nelle derivazioni precordiali V1-V3;
- QRS frammentato definito come la presenza, nel contesto di un QRS stretto ($< 0,5$ mV), di vari *pattern* RSR' in almeno una derivazione;
- Presenza di alterazione della depolarizzazione, valutata considerando l'esistenza in V1 di un tempo di attivazione terminale del QRS allungato (dal *nadir* dell'onda S alla fine del QRS): TAD > 55 ms;
- Presenza di ritardo di conduzione atrioventricolare: BAV tipo I (intervallo PR $> 0,2$ sec);
- Rapporto QRS tra V1 e V6, valutato osservando la diversa durata del complesso QRS nelle due derivazioni periferiche.

L'ECG normale è stato definito come un ECG che non mostrava criteri maggiori o minori validi per la diagnosi di CA. Quindi, la normalità è stata stabilita se il tracciato rivelava:

- Onda T positiva nelle derivazioni precordiali;
- Assenza di onda epsilon nelle derivazioni precordiali destre (V1-V3);
- TAD (tempo di attivazione terminale) < 55 ms in V1;
- Assenza di ritardo intraventricolare tipo BBDx.

ECG dinamico secondo Holter

Ogni paziente ha eseguito un ECG dinamico secondo Holter delle 24h e la registrazione è stata effettuata posizionando 10 elettrodi in sede toracica ai quali è stato collegato un elettrocardiografo portatile. Al termine delle 24 ore di registrazione, il tracciato è stato analizzato per la ricerca delle seguenti aritmie:

- Presenza di numerosi battiti ectopici ventricolari isolati ($>500/24$ h);
- Tachicardia ventricolare non sostenuta;
- Tachicardia ventricolare sostenuta;
- Extrasistolia sopraventricolare;
- Fibrillazione atriale.

Risonanza magnetica cardiaca

Per le RMC eseguite presso l'Azienda Ospedaliera e Università di Padova è stato utilizzato uno scanner a 1.5 T (*Magnetom Avanto, Siemens Healthcare, Germania*). Gli esami eseguiti presso altra sede sono stati revisionati utilizzando *software* per *post processing* dedicato (CVI4.2, *Circle International; Calgary, Alberta, Canada*). Per studiare la Cardiomiopatia Aritmogena si è utilizzato un protocollo standard che prevede sequenze preposte alla valutazione della morfologia, cinetica, volume, funzione, edema ed impregnazione tardiva dopo iniezione di mezzo di contrasto. Oltre a ciò, è stato previsto anche l'utilizzo della sequenza *spin-echo* per la valutazione dell'infiltrazione adiposa. La valutazione morfo-funzionale biventricolare è stata eseguita su immagini cinetiche acquisite mediante sequenze *Study-State Free Precession* (SSFP), in almeno 11 assi corti e 3 assi lunghi, dal piano mitralico fino all'apice cardiaco. Queste sequenze garantiscono un buon contrasto tra l'endocardio ed il sangue che circola all'interno delle camere cardiache e consentono un'accurata valutazione del volume. L'alterazione cinetica regionale dei ventricoli è stata valutata patologica o normale a seconda della presenza o meno di segmenti acinetici, discinetici e con contrazione dissincrona, secondo i TFC 2010. Per valutare la presenza di infiltrazione adiposa del miocardio sono state utilizzate le sequenze *Turbo Spin-Echo* (TSE) T1-pesate; la rilevazione di una chiara interruzione della linea di demarcazione tra il miocardio grigio e il grasso epicardico bianco in almeno due segmenti è stata considerata come segno di infiltrazione. Per confermare il risultato ottenuto sono state poi eseguite le sequenze *Short-Tau Inversion Recovery* (STIR) *fat-saturated* T2-pesate. Per quanto riguarda l'individuazione e lo studio della presenza di *Late Gadolinium Enhancement* (LGE) sono state utilizzate le sequenze *Inversion Recovery* (IR) 10-15 minuti dopo l'iniezione di 0,2 mmol/Kg di gadolinio (*Gadobenate Dimeglumine, Multihance, Bracco*), nelle stesse proiezioni acquisite per le immagini cinetiche. I tempi di inversione sono stati manualmente aggiustati per ottimizzare la qualità dell'immagine, con soppressione del miocardio normale. La valutazione della fibrosi, quindi, è stata definita in base alla presenza/assenza in ciascun ventricolo di segni di impregnazione tardiva ed il relativo *pattern* di distribuzione, considerato sia in generale sia come esteso a due o più segmenti.

Definizione dell'outcome

Il *follow-up* dei pazienti è stato analizzato per verificare l'insorgenza di un *outcome* primario, definito come: insorgenza di aritmia ventricolare maggiore (MVA), recidiva di aritmia ventricolare maggiore, insorgenza di scompenso cardiaco, trapianto cardiaco, morte per cause cardiovascolari (inclusa la morte cardiaca improvvisa) ed episodi di *hot phase*. In particolare:

- MVA: presenza di uno o più episodi di tachicardia ventricolare sostenuta (TVs), definiti dalla presenza di tachicardia regolare con una *mean cycle length* > 240 ms e di durata > 30 s. Presenza di uno o più episodi di fibrillazione ventricolare (FV), definiti come tachicardia regolare o irregolare considerando la polarità, l'ampiezza e la morfologia, con *mean cycle length* ≤ 240 ms. Nei pazienti con ICD, sono stati considerati interventi appropriati di ICD quelli avvenuti quando i battiti per minuto dell'aritmia ventricolare erano > 200 bpm (*cycle length* < 300 ms);
- Scompenso cardiaco: definito come presenza di segni e sintomi di scompenso cardiaco con necessità di ospedalizzazione;
- Morte per cause cardiovascolari: a causa di scompenso cardiaco o per morte cardiaca improvvisa;
- *Hot phase*: definita dalla presenza di episodi e sintomi simili a quelli di una miocardite: dolore al petto, elevazione della troponina ed anormalità all'ECG con arterie coronarie nella norma.

2.2. Modello statistico usato per l'analisi

Le variabili categoriali sono state comparate con test Chi-quadrato o con test esatto di Fisher (il quale è più appropriato per i campioni di ridotte dimensioni). Le variabili continue sono comparate con la t di Student per variabili indipendenti e l'analisi della varianza o il test di Wilcoxon non parametrico quando appropriato. Le analisi di Kaplan-Meier sono utilizzate per comparare la sopravvivenza tra i gruppi con forme morfo-funzionali differenti.

La regressione di Cox univariata e multivariata per i rischi proporzionali è stata applicata per indagare e predire l'impatto di ogni variabile in analisi combinata

all'*endpoint* (aritmie ventricolari maggiori, scompenso cardiaco, trapianto cardiaco e *hot phase*).

3. Scopo dello studio

La CA è una patologia che ha come caratteristica principale dal punto di vista clinico la presenza di aritmie ventricolari, che possono condurre a morte improvvisa anche come prima manifestazione della malattia. La CA può essere divisa in tre fenotipi principali, ovvero la forma dominante destra, la forma dominante sinistra e la forma biventriolare. Lo scopo di questo studio è quello di rilevare le differenze anamnestiche, genetiche, strumentali e in termini di *outcome* tra i tre fenotipi della patologia durante il *follow-up*. Inoltre, per cercare di prevenire nel modo più efficace possibile l'eventualità di aritmie ventricolari maggiori e di morte improvvisa, è stato realizzato uno *score* di rischio, che permette di valutare il rischio aritmico e quindi prevedere la probabilità di un'aritmia ventriolare maggiore. Un altro scopo di questo studio è dunque verificare che lo *score* per la stratificazione del rischio aritmico, già validato dalla comunità scientifica, possa trovare applicazione anche in popolazioni con caratteristiche più eterogenee rispetto a quelle precedentemente analizzate, analizzando la sua efficacia nelle tre diverse forme cliniche della patologia.

4. Risultati

4.1. Caratteristiche della popolazione generale e confronto tra forma dominante destra, forma dominante sinistra e forma biventricolare

I dati anamnestici, genetici, strumentali e clinici esposti nella tabella, sono stati messi a confronto tra i diversi fenotipi clinici della patologia: forma dominante destra (ARVC), forma dominante sinistra (ALVC) e forma biventricolare (BIV).

	Total (N=480, 100%)	ARVC (N=198, 41%)	ALVC (N=131, 27%)	BIV (N=151, 32%)	p
Sex	306.0 (63.8%)	118.0 (59.6%)	83.0 (63.4%)	105.0 (69.5%)	0.159
Precedente diagnosi di miocardite	44.0 (9.2%)	4.0 (2.0%)	26.0 (19.8%)	14.0 (9.3%)	< 0.001
Precedente diagnosi di CMD	31.0 (6.5%)	1.0 (0.5%)	17.0 (13.0%)	13.0 (8.6%)	< 0.001
Storia familiare di SCD	139.0 (29.0%)	60.0 (30.3%)	46.0 (35.1%)	33.0 (21.9%)	0.043
Storia familiare di CMD	28.0 (5.8%)	4.0 (2.0%)	19.0 (14.5%)	5.0 (3.3%)	< 0.001
Storia familiare di CA	200.0 (41.7%)	82.0 (41.4%)	61.0 (46.6%)	57.0 (37.7%)	0.324
Angor	71.0 (14.8%)	20.0 (10.1%)	27.0 (20.6%)	24.0 (15.9%)	0.028
Storia di sincope	89.0 (18.5%)	45.0 (22.7%)	22.0 (16.8%)	22.0 (14.6%)	0.126
Fibrillazione atriale	21.0 (4.4%)	6.0 (3.0%)	6.0 (4.6%)	9.0 (6.0%)	0.411
Ablazione aritmie ventricolari	43.0 (9.0%)	28.0 (14.1%)	4.0 (3.1%)	11.0 (7.3%)	0.002
ICD	225.0 (47.0%)	69.0 (35.0%)	46.0 (35.1%)	110.0 (72.8%)	< 0.001
Diagnosi (2010 TFC)					< 0.001
Nessuna	7.0 (1.5%)	1.0 (0.5%)	5.0 (3.8%)	1.0 (0.7%)	
Certa	349.0 (72.7%)	166.0 (83.8%)	40.0 (30.5%)	143.0 (94.7%)	
Borderline	61.0 (12.7%)	20.0 (10.1%)	37.0 (28.2%)	4.0 (2.6%)	
Possibile	63.0 (13.1%)	11.0 (5.6%)	49.0 (37.4%)	3.0 (2.0%)	

Tabella III. Caratteristiche generali della popolazione.

La popolazione oggetto di studio include 480 pazienti e, in base al fenotipo, è stata suddivisa in tre gruppi:

- 198 pazienti (41%) con una forma dominante destra (ARVC);
- 131 pazienti (27%) con una forma dominante sinistra (ALVC);
- 151 pazienti (32%) con una forma biventricolare (BIV).

Nella popolazione generale, i soggetti di sesso maschile erano 306 (63,8%). Nel dettaglio, 118 pazienti (59,6%) affetti da ARVC, 83 (63,4%) con fenotipo ALVC e 105 (69,5%) con fenotipo BIV ($p=0,159$). Un'anamnesi positiva per miocardite è stata riscontrata più frequentemente nel gruppo ALVC (26 pazienti 19,8%), seguita dai pazienti BIV (14 pazienti, 9,3%), mentre in numero minore nei pazienti con ARVC (4 pazienti, 2,0%), $p<0,001$. Allo stesso modo una precedente diagnosi di CMD ha mostrato una differente incidenza tra i tre gruppi, in quanto è stata accertata in un paziente (0,5%) affetto da ARVC, 17 (13,0%) affetti da ALVC e 13 (8,6%) da BIV ($p<0,001$).

Per quanto riguarda l'anamnesi familiare, invece, la presenza di una storia familiare positiva per SCD è stata rilevata in 139 pazienti (29,0%) ed è stata riscontrata una frequenza significativamente inferiore ($p=0,043$) nel gruppo BIV (33 pazienti, 21,9%) rispetto ai gruppi ARVC (60 pazienti, 30,3%) ed il gruppo ALVC (46 pazienti, 21,1%). Una storia familiare positiva per CMD è stata identificata in 28 pazienti (5,8%), con un'incidenza significativamente maggiore ($p<0,001$) nel gruppo ALVC rispetto ai gruppi ARVC e BIV: 19 pazienti (14,5%) affetti da ALVC, 4 (2,0%) affetti da ARVC mentre 5 (3,3%) da BIV. Infine, 200 pazienti (41,7%) risultavano avere un'anamnesi familiare positiva per CA, di cui 82 (41,4%) affetti da ARVC, 61 (46,6%) da ALVC e 57 (37,7%) da BIV ($p=0,324$).

Per quanto riguarda la sintomatologia, 71 pazienti (14,8%) hanno presentato almeno un episodio di *angor* dei quali 20 (10,1%) con ARVC, 27 (20,6%) con ALVC e 24 (15,9%) con BIV, mostrando una minore incidenza nel gruppo ARVC ($p=0,028$). I pazienti con una storia di sincope sono stati 89 (18,5%), dei quali 45 (22,7%) con ARVC, 22 (16,8%) con ALVC e 22 (14,6%) con BIV ($p=0,126$). Ventuno pazienti (4%) soffrivano di fibrillazione atriale: 6 (3,0%) affetti da ARVC, 6 (4,6%) da ALVC e 9 (6,0%) da BIV ($p=0,411$). Un intervento di ablazione delle aritmie ventricolari è stato effettuato in maniera significativamente maggiore ($p=0,002$) nel gruppo ARVC (28 pazienti, 14%), in 4 (3,1%) affetti da ALVC ed 11 (7,3%) con un fenotipo BIV.

Al termine del *follow-up*, 225 pazienti (47%) risultavano essere portatori di ICD: 69 (35,0%) con un fenotipo ARVC, 46 (35,1%) con un fenotipo ALVC e 110 (72,8%) con un fenotipo BIV, ($p < 0,001$).

Per quanto concerne la diagnosi, i soggetti sono stati valutati utilizzando i *Task Force Criteria* del 2010. Dei 480 pazienti, 7 (1,5%) non hanno soddisfatto i criteri in quanto affetti da una forma di ALVC. Una diagnosi di certezza è stata raggiunta per 349 pazienti (72,7%), dei quali 166 (83,8%) hanno avuto una diagnosi di ARVC, 40 (35,1%) di ALVC e 143 (94,7%) di BIV. Una diagnosi *borderline* è stata raggiunta invece per 61 pazienti (12,7%), dei quali 20 (10,1%) con una ARVC, 37 (28,2%) con una ALVC (28,2%) e 4 (2,6%) con un fenotipo BIV. Infine, una diagnosi possibile è stata raggiunta in 63 pazienti (13,1%), 11 (5,6%) con fenotipo ARVC, 49 (37,4%) con fenotipo ALVC ed infine 3 (2,0%) con fenotipo BIV.

4.2. Caratteristiche genetiche

	Total (N=480, 100%)	ARVC (N=198, 41%)	ALVC (N=131, 27%)	BIV (N=151, 32%)	p
Probando	340.0 (70.8%)	138.0 (69.7%)	84.0 (64.1%)	118.0 (78.1%)	0.032
Test genetico positivo	243.0 (55.1%)	102.0 (56.4%)	72.0 (59.0%)	69.0 (50.0%)	0.313
DSP	82.0 (19.2%)	12.0 (6.8%)	44.0 (37.0%)	26.0 (19.7%)	< 0.001
PKP2	83.0 (19.3%)	58.0 (32.8%)	6.0 (5.0%)	19.0 (14.3%)	< 0.001
DSG2	23.0 (5.4%)	11.0 (6.2%)	3.0 (2.5%)	9.0 (6.8%)	0.260
FLNC	16.0 (3.7%)	2.0 (1.1%)	10.0 (8.4%)	4.0 (3.0%)	0.005
DSC2	2.0 (0.5%)	1.0 (0.6%)	0.0 (0.0%)	1.0 (0.8%)	0.659
LMNA	1.0 (0.2%)	0.0 (0.0%)	0.0 (0.0%)	1.0 (0.8%)	0.325
DES	5.0 (1.4%)	0.0 (0.0%)	4.0 (4.9%)	1.0 (0.9%)	0.008
Test genetico negativo	213.0 (49.3%)	92.0 (51.7%)	50.0 (42.0%)	71.0 (52.6%)	0.172

Tabella IV. Risultati delle indagini genetiche eseguite nella popolazione.

Nella popolazione generale, 456 soggetti sono stati sottoposti all'indagine genetica per la ricerca di mutazioni associate alla CA. In totale, la popolazione di studio era composta da 340 probandi (70,8%), con una differenza significativamente maggiore nei gruppi ARVC e BIV rispetto al gruppo ALVC ($p=0,032$). Nel dettaglio, 138 pazienti (69,7%) affetti da ARVC, 84 (64,1%) affetti da ALVC e 118 (78,1%) affetti da BIV. Il test genetico per la ricerca di varianti causative associate

alla CA è risultato positivo in 243 pazienti (55,1%), 102 (56,4%) affetti da ARVC, 72 (59,0%) affetti da ALVC e 69 (50,0%) affetti da una forma BIV ($p=0,313$). DSP è stato ritrovato mutato in 82 pazienti (19,2%), 12 (6,8%) affetti da ARVC, 44 (37,0%) da ALVC e 26 (19,7%) da BIV, con una differenza statisticamente significativa tra i fenotipi e maggiore frequenza nel gruppo ALVC ($p<0,001$). Una variante causativa di PKP2 è stata riscontrata in 83 pazienti (19,3%), 58 (32,8%) nei soggetti affetti da ARVC, 6 (5,0%) in quelli affetti da ALVC e 19 (14,3%) in quelli affetti da BIV, con una frequenza significativamente maggiore nel gruppo ARVC ($p<0,001$). Una variante causativa di DSG2 è stata identificata in 23 pazienti (5,4%), 11 (6,2%) affetti da ARVC, 3 (2,5%) affetti da ALVC e 9 (6,8%) da BIV ($p=0,260$), mentre una variante causativa di FLNC in 16 pazienti (3,7%), 2 (1,1%) nel fenotipo ARVC, 10 (8,4%) nel fenotipo ALVC e 4 (3,0%) nel fenotipo BIV ($p=0,005$) e una variante causativa di DSC2 in 2 pazienti (0,5%), 1 (0,6%) nella forma ARVC ed 1 (0,8%) nella forma BIV ($p=0,659$). Una mutazione di LMNA è stata riscontrata in 1 paziente (0,2%) con forma BIV (0,8%) ($p=0,325$) e una mutazione di DES in 5 pazienti (1,4%), 4 (4,9%) con forma ALVC ed 1 (0,9%) con forma BIV, con frequenza significativamente maggiore nel gruppo ALVC ($p=0,008$). Il test genetico è invece risultato negativo in 213 pazienti (49,3%), 92 (51,7%) nelle forme ARVC, 50 (42,0%) nelle forme ALVC e 71 (52,6%) nelle forme BIV ($p=0,172$).

4.3. Analisi strumentali

Elettrocardiogramma

	Total (N=480, 100%)	ARVC (N=198, 41%)	ALVC (N=131, 27%)	BIV (N=151, 32%)	p
ECG anormale	370.0 (77.1%)	153.0 (77.3%)	83.0 (63.4%)	134.0 (88.7%)	< 0.001
T neg. V1-V3	214.0 (44.6%)	115.0 (58.1%)	15.0 (11.5%)	84.0 (55.6%)	< 0.001
T neg. V4-V6	113.0 (23.5%)	36.0 (18.2%)	25.0 (19.1%)	52.0 (34.4%)	< 0.001
T neg. inferiori	74.0 (15.4%)	25.0 (12.6%)	18.0 (13.7%)	31.0 (20.5%)	0.106
Onda epsilon	6.0 (1.2%)	3.0 (1.5%)	0.0 (0.0%)	3.0 (2.0%)	0.296
QRS frammentato	33.0 (6.9%)	12.0 (6.1%)	4.0 (3.1%)	17.0 (11.3%)	0.021
BBSin	3.0 (0.6%)	0.0 (0.0%)	1.0 (0.8%)	2.0 (1.3%)	0.290
BBDx	34.0 (7.1%)	15.0 (7.6%)	4.0 (3.1%)	15.0 (9.9%)	0.075
LQRSV precordiali	53.0 (11.0%)	17.0 (8.6%)	14.0 (10.7%)	22.0 (14.6%)	0.207
LQRSV periferiche	207.0 (43.1%)	60.0 (30.3%)	63.0 (48.1%)	84.0 (55.6%)	< 0.001

Tabella V. Caratteristiche elettrocardiografiche della popolazione.

Tutti i pazienti dello studio hanno svolto l'ECG e il gruppo ALVC ha dimostrato in maniera significativa una maggior frequenza di ECG normale se comparato con gli altri gruppi ($p < 0,001$). Infatti, un ECG anormale è stato riscontrato in totale in 370 soggetti (77,1%); 153 (77,3%) nel fenotipo ARVC, 83 (63,4%) nel fenotipo ALVC e 134 (88,7%) in quello BIV.

Un'inversione dell'onda T in V1-V3 è stata riscontrata in 214 pazienti (44,6%), con una frequenza significativamente maggiore nei gruppi ARVC e BIV rispetto al gruppo ALVC ($p < 0,001$): 115 (58,1%) erano affetti da ARVC, 15 (11,5%) da ALVC e 84 (55,6%) da BIV. Onde T negative in V4-V6, invece, sono state riscontrate più frequentemente nel fenotipo BIV. In totale, sono state riscontrate infatti in 113 pazienti (23,5%), di cui 36 (18,2%) con fenotipo ARVC, 25 (19,1%) con fenotipo ALVC e 52 (34,4%) con fenotipo BIV ($p < 0,001$). Infine, le onde T negative nelle derivazioni inferiori sono state riscontrate in 74 pazienti (15,4%), 25 (12,6%) nelle forme ARVC, 18 (13,7%) in quelle ALVC e 31 (20,5%) in quelle BIV ($p = 0,106$). L'onda epsilon è stata identificata in 6 pazienti (1,2%), 3 (1,5%) nelle forme ARVC e 3 (2,0%) in quelle BIV ($p = 0,296$). La presenza di frammentazione del QRS è stata individuata con una frequenza significativamente maggiore nei gruppi ARVC e BIV rispetto al gruppo ALVC. Infatti, è stato riscontrato in un totale di 33 pazienti (6,9%), 12 (6,1%) nelle forme ARVC, 4 (3,1%) in quelle ALVC e 17 (11,3%) in quelle BIV ($p = 0,021$). Un BBSin completo è stato rilevato in 3 pazienti (0,6%), di cui 1 (0,8%) con fenotipo ALVC e 2 (1,3%) con fenotipo BIV ($p = 0,290$), mentre un BBDx completo è stato individuato complessivamente in 34 pazienti (7,1%), 15 (7,6%) nel fenotipo ARVC, 4 (3,1%) nel fenotipo ALVC e 15 (9,9%) nel fenotipo BIV ($p = 0,075$). Bassi voltaggi nelle derivazioni precordiali sono stati rilevati in 53 pazienti (11,0%), 17 (8,6%) nelle forme ARVC, 14 (10,7%) nelle forme ALVC e 22 (14,6%) nelle forme BIV ($p = 0,207$), mentre il riscontro di bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche è stato rilevato in 207 pazienti (43,1%), con una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi ($p < 0,001$). Nel dettaglio, 60 pazienti (30,3%) nel gruppo ARVC, 63 (48,1%) nel gruppo ALVC e 84 (55,6%) nel gruppo BIV.

RMN

	Total (N=480, 100%)	ARVC (N=198, 41%)	ALVC (N=131, 27%)	BIV (N=151, 32%)	p
VTD VDX					< 0.001
Mean (SD)	103.0 (28.2)	106.8 (23.4)	83.5 (16.3)	120.1 (31.9)	
Range	38.0 - 256.0	48.0 - 205.0	38.0 - 129.0	58.0 - 256.0	
FE VDX					< 0.001
Mean (SD)	49.6 (11.4)	47.4 (9.8)	59.2 (5.9)	41.4 (10.5)	
Range	14.0 - 75.0	16.0 - 72.0	50.0 - 75.0	14.0 - 71.0	
Alt. Cinetica VDX	251.0 (65.5%)	131.0 (85.6%)	27.0 (22.0%)	93.0 (86.9%)	< 0.001
LGE VDX	167.0 (43.6%)	83.0 (54.2%)	12.0 (9.8%)	72.0 (67.3%)	< 0.001
VTD SX					< 0.001
Mean (SD)	91.5 (21.0)	80.0 (12.6)	95.7 (20.4)	103.4 (22.8)	
Range	37.0 - 172.0	37.0 - 112.0	54.0 - 141.0	56.0 - 172.0	
FE SX					< 0.001
Mean (SD)	54.7 (9.6)	60.7 (5.5)	53.0 (9.4)	48.2 (9.6)	
Range	22.0 - 83.0	47.9 - 75.0	25.0 - 83.0	22.0 - 75.0	
Alt. Cinetica VSn	160.0 (41.8%)	24.0 (15.7%)	70.0 (56.9%)	66.0 (61.7%)	< 0.001
LGE Vsin	284.0 (74.3%)	60.0 (39.5%)	123.0 (100.0%)	101.0 (94.4%)	< 0.001
N. segmenti LGE					< 0.001
Mean (SD)	5.9 (3.3)	1.1 (1.6)	6.7 (3.0)	5.9 (2.6)	
Range	0.0 - 13.0	0.0 - 6.0	2.0 - 13.0	2.0 - 10.0	
Infiltrazione adip. Vdx	137.0 (36.1%)	69.0 (46.0%)	11.0 (8.9%)	57.0 (53.8%)	< 0.001
Infiltrazione adip. Vsin	155.0 (40.8%)	41.0 (27.2%)	47.0 (38.2%)	67.0 (63.2%)	< 0.001

Tabella VI. Parametri morfofunzionali e riscontro di LGE alla RMN.

L'analisi dei dati di RMN ha mostrato un volume telediastolico del ventricolo destro (VTD VDX), significativamente maggiore nei gruppi ARVC e BIV rispetto al gruppo ALVC ($p < 0,001$). Nella popolazione generale è stato trovato, in media, un VTD VDX di 103 ml/mq (DS 28,2), con un range tra 38-256 ml/mq. Nel fenotipo ARVC, il VTD VDX rilevato è stato di 106,8 ml/mq (DS 23,4) con un range compreso tra 48,0-205,0 ml/mq, nel fenotipo ALVC è stato di 83 ml/mq (DS 16,3) con un range compreso tra 38,0-129,0 ml/mq e, infine, nel fenotipo BIV il VTD VDX medio è stato di 120,1 ml/mq (DS 31,9) con un range compreso tra 58,0-256,0 ml/mq.

In maniera simile, la frazione di eiezione del ventricolo destro (FE VDX %) media si è dimostrata nei limiti nel gruppo ALVC, mentre è stata riscontrata ridotta sia nel

gruppo ARVC che nel gruppo BIV in maniera statisticamente significativa ($p < 0,001$). La FE VDX media rilevata è stata di 49,6% (DS 11,4) nella popolazione generale dello studio, con un range compreso tra 14-75%. La FE VDX media per le forme ARVC è stata di 47,4% (DS 9,8) con un range tra 16-72%, per le forme ALVC è stata calcolata pari a 59,2% (DS 5,9) con un range compreso tra 50-75% e, infine, per le forme BIV, la FE VDX media calcolata è stata di 41,4% (DS 10,5) con un range compreso tra 14-71%.

Alterazioni della cinetica del VDX sono state rilevate in 251 pazienti (65,5%), con una incidenza significativamente maggiore nei gruppi ARVC e BIV rispetto al gruppo ALVC ($p < 0,001$). Nel gruppo ARVC è stata trovata in 131 pazienti (85,6%), in 27 pazienti (22,0%) nel gruppo ALVC e in 93 pazienti (86,9%) nel gruppo BIV.

Anche il riscontro di *Late Gadolinium Enhancement* nel ventricolo destro (LGE VDX) è stato rilevato in maniera significativamente maggiore nei gruppi ARVC e BIV rispetto al gruppo ALVC ($p < 0,001$). Nella popolazione generale è stato trovato in 167 pazienti (43,6%), 83 (54,2%) nelle forme ARVC, 12 (9,8%) nelle forme ALVC e 72 (67,3%) in quelle BIV.

Il volume telediastolico del ventricolo sinistro (VTD Sin) ha mostrato un aumento significativo nei fenotipi ALVC e BIV rispetto a ARVC ($p < 0,001$). VTD Sin medio calcolato nella popolazione generale è stato di 91,5 ml/mq (DS 21) con un range compreso tra 37-172 ml/mq. Il VTD Sin medio calcolato nelle forme ARVC è stato di 80 ml/mq (SD 12,6) con un range compreso tra 37-112 ml/mq, per le forme ALVC di 95,7 ml/mq (DS 20,4) con un range compreso tra 54-141 ml/mq e per le BIV di 103,4 ml/mq (DS 22,8) con un range compreso tra 56-172 ml/mq.

In maniera simile, anche la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE VSin %), ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa nei gruppi ALVC e BIV rispetto al gruppo ARVC ($p < 0,001$). La FE VSin media calcolata nella popolazione studiata è stata di 54,7% (DS 9,6). La FE VSin media nei pazienti affetti dalla forma ARVC è stata di 60,7% (DS 5,5) con un range compreso tra 47,9-75,0%, in quelli affetti da ALVC di 53% (DS 9,4) con un range compreso tra 25 e 83%, e nelle forme BIV di 48,2% (DS 9,6) con un range compreso tra 22 e 75%.

Anche l'alterazione della cinetica del VSin ha mostrato differenze significative, con un'incidenza maggiore nei fenotipi ALVC e BIV rispetto ad ARVC ($p < 0,001$). Nella

popolazione generale è stata individuata in 160 pazienti (41,8%), dei quali 24 (15,7%) affetti da ARVC, 70 (56,9%) da ALVC e 66 (61,7%) da BIV.

Il riscontro di *Late Gadolinium Enhancement* nel ventricolo sinistro (LGE V_{Sin}), è stato riscontrato in 284 pazienti (74,3%), 60 (39,5%) affetti da ARVC, 123 (100,0%) da ALVC e 101 (94,4%) da BIV ($p < 0,001$), quindi con una frequenza maggiore statisticamente significativa nei gruppi ALVC e BIV rispetto al gruppo ARVC.

Il numero di segmenti LGE riscontrato in media nella popolazione generale è stato di 5,9 (DS 3,3), con un range compreso tra 0,0-13,0. Si è riscontrata una differenza significativa tra i tre gruppi, con un numero di segmenti LGE medio significativamente maggiore nei fenotipi ALVC (6,7 con DS 3,0 e un range compreso tra 3,0-13,0) e BIV (5,9 con DS 2,6 e un range compreso tra 2,0 e 10,0) rispetto al fenotipo ARVC (1,1 con DS 1,6 e un range compreso tra 0,0-6,0) ($p < 0,001$).

Un'infiltrazione adiposa del V_{Dx} è stata rilevata in 137 pazienti (36,1%) nella popolazione generale, con una differenza significativa tra i tre gruppi ($p < 0,001$). Nel gruppo ARVC, è stata riscontrata in 69 pazienti (46,0%), nel gruppo ALVC in 11 pazienti (8,9%) e nel gruppo BIV in 57 pazienti (53,8%).

Un'infiltrazione adiposa del V_{Sin} è stata rilevata in 155 pazienti (40,8%), con una differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi ed in particolare con una frequenza maggiore nei gruppi ALVC e BIV rispetto al gruppo ARVC ($p < 0,001$). È stata infatti osservata in 41 pazienti (27,2%) affetti da una forma ARVC, 47 (38,2%) da una forma ALVC e 67 (63,2%) da una forma BIV.

4.4. Follow-up e outcome

	Total (N=480, 100%)	ARVC (N=198, 41%)	ALVC (N=131, 27%)	BIV (N=151, 32%)	p
Durata follow-up					< 0.001
Mean (DS)	9.2 (9.1)	10.6 (9.4)	5.6 (6.8)	10.6 (9.7)	
Range	1 - 46.5	1 - 46.2	1 - 36.7	1 - 46.5	
Aritmie ventricolari maggiori	140.0 (29.2%)	62.0 (31.3%)	22.0 (16.8%)	56.0 (37.1%)	< 0.001
Tipo aritmia ventricolare					0.142
TVs	98.0 (73.1%)	46.0 (78.0%)	12.0 (54.5%)	40.0 (75.5%)	
FV	24.0 (17.9%)	7.0 (11.9%)	8.0 (36.4%)	9.0 (17.0%)	
ICD shock	12.0 (9.0%)	6.0 (10.2%)	2.0 (9.1%)	4.0 (7.5%)	
Recidiva aritmia ventr.	63.0 (48.8%)	37.0 (63.8%)	6.0 (28.6%)	20.0 (40.0%)	0.006
Scopenso cardiaco	36.0 (7.5%)	2.0 (1.0%)	6.0 (4.6%)	28.0 (18.5%)	< 0.001
Morte	18.0 (3.8%)	2.0 (1.0%)	2.0 (1.5%)	14.0 (9.3%)	< 0.001
Causa della morte					0.111
Non cardiovascolare	6.0 (40.0%)	0.0 (0.0%)	2.0 (100.0%)	4.0 (36.4%)	
Cardiovascolare	9.0 (60.0%)	2.0 (100.0%)	0.0 (0.0%)	7.0 (63.6%)	
Trapianto cardiaco	16.0 (3.3%)	0.0 (0.0%)	2.0 (1.5%)	14.0 (9.3%)	< 0.001
Morte cardiaca improvvisa	13.0 (2.7%)	2.0 (1.0%)	5.0 (3.8%)	6.0 (4.0%)	0.156
SCD come I manifestazione	9.0 (75.0%)	1.0 (50.0%)	4.0 (100.0%)	4.0 (66.7%)	0.329
Hot phase	42.0 (8.8%)	8.0 (4.0%)	19.0 (14.5%)	15.0 (9.9%)	0.004

Tabella VII. Outcome clinici analizzati durante il follow-up.

Durata del follow-up

La durata media del *follow-up* nella popolazione studiata è stata di 9,2 anni (DS 9,1) con un range tra 1-46,5. La durata per il fenotipo ARVC è stata di 10,6 anni (DS 9,4) con un range 1,0-46,2, per il fenotipo ALVC di 5,6 anni (DS 6,8) con un range 1,0-36,7, per il fenotipo BIV di 10,6 anni (DS 9,7) con un range compreso tra 1,0-46,5 (differenza significativamente minore per il gruppo ALVC, $p < 0,001$).

Aritmie ventricolari

Per quanto riguarda le aritmie ventricolari, i gruppi di pazienti con ARVC e BIV hanno mostrato una incidenza maggiore rispetto al gruppo con ALVC ($p < 0,001$). Complessivamente, 140 pazienti (29,2%) hanno manifestato un'aritmia

ventricolare maggiore. Di questi pazienti, 62 (31,3%) erano affetti da ARVC, 22 (16,8%) erano affetti da ALVC ed infine 56 (37,1%) da una forma BIV. Le TVs sono state 98 (73,1%). Di queste, 46 (78,0%) si sono manifestate nelle forme ARVC, 12 (54,4%) nelle forme ALVC e 40 (75,5%) in quelle BIV. In 24 casi (17,9%) si è osservato un episodio di FV: 7 (11,9%) nelle forme ARVC, 8 (36,4%) in quelle ALVC, 9 (17,0%) nelle forme BIV. Uno shock appropriato dell'ICD si è verificato in 12 pazienti (9,0%), 6 (10,2%) nelle forme ARVC, 2 (9,1%) in quelle ALVC e 4 (7,5%) nelle forme BIV. La manifestazione di una recidiva di aritmia ventricolare ha dimostrato una diversa e significativa frequenza tra i tre gruppi, in quanto ha evidenziato una maggiore incidenza nei gruppi ARVC e BIV rispetto al gruppo ALVC ($p=0,006$). Infatti, si è verificata in 63 soggetti (48,8%), 37 (63,8%) affetti da una forma ARVC, 6 (28,6%) affetti da una forma ALVC e 20 (40,0%) da una forma BIV. L'analisi Kaplan Meier ha dimostrato una riduzione della sopravvivenza libera da eventi aritmici maggiori nei pazienti con un interessamento del VDX ($p=0.033$).

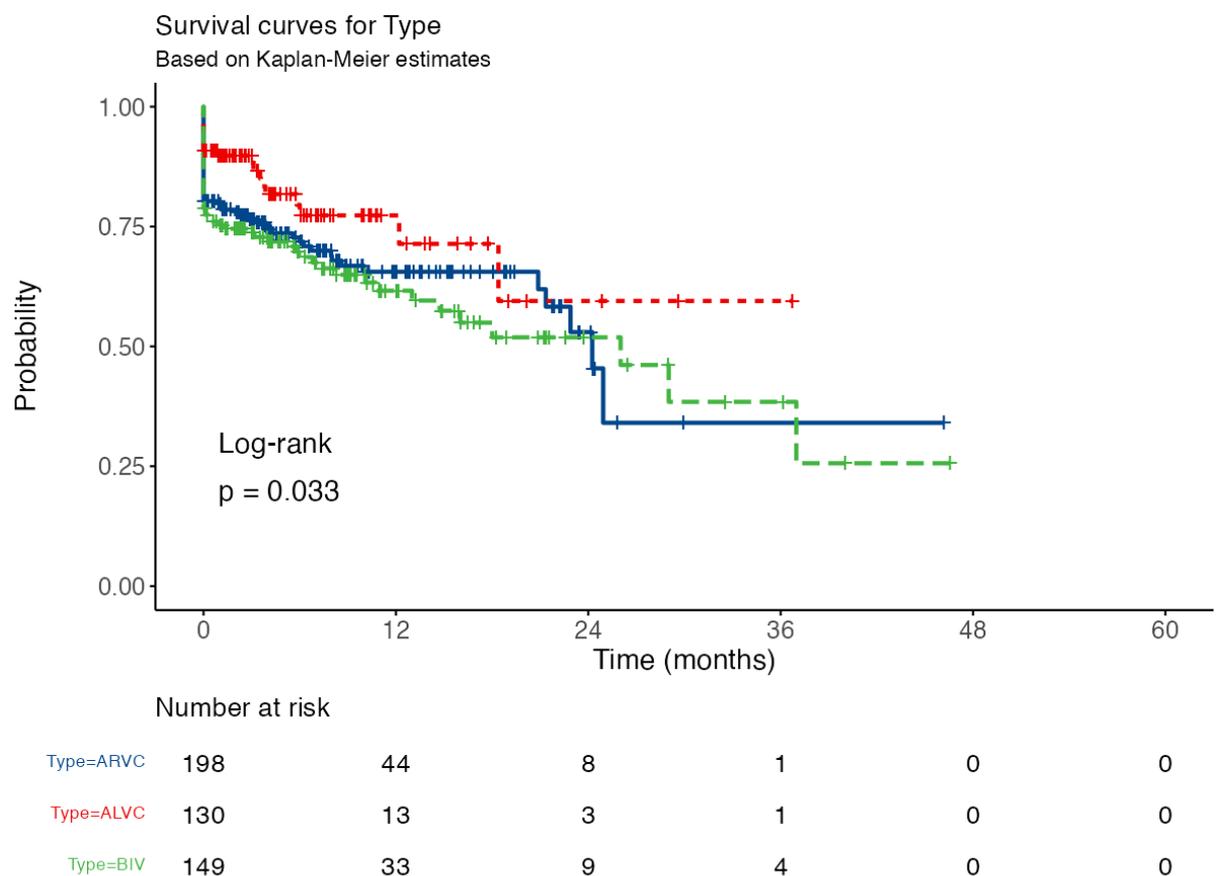


Figura 20. Curva di sopravvivenza Kaplan-Meier che considera le aritmie ventricolari maggiori nei tre fenotipi di CA.

Scompenso cardiaco

Complessivamente si sono osservati episodi di scompenso cardiaco in 36 pazienti (7,5%): 2 (1,0%) affetti da una forma ARVC, 6 (4,6%) da una forma ALVC e 28 (18,5%) da una forma BIV ($p < 0,001$). Dall'analisi di Kaplan Meier si evidenzia una minore sopravvivenza libera da scompenso cardiaco nei pazienti con un interessamento del VSin ($p < 0,001$).

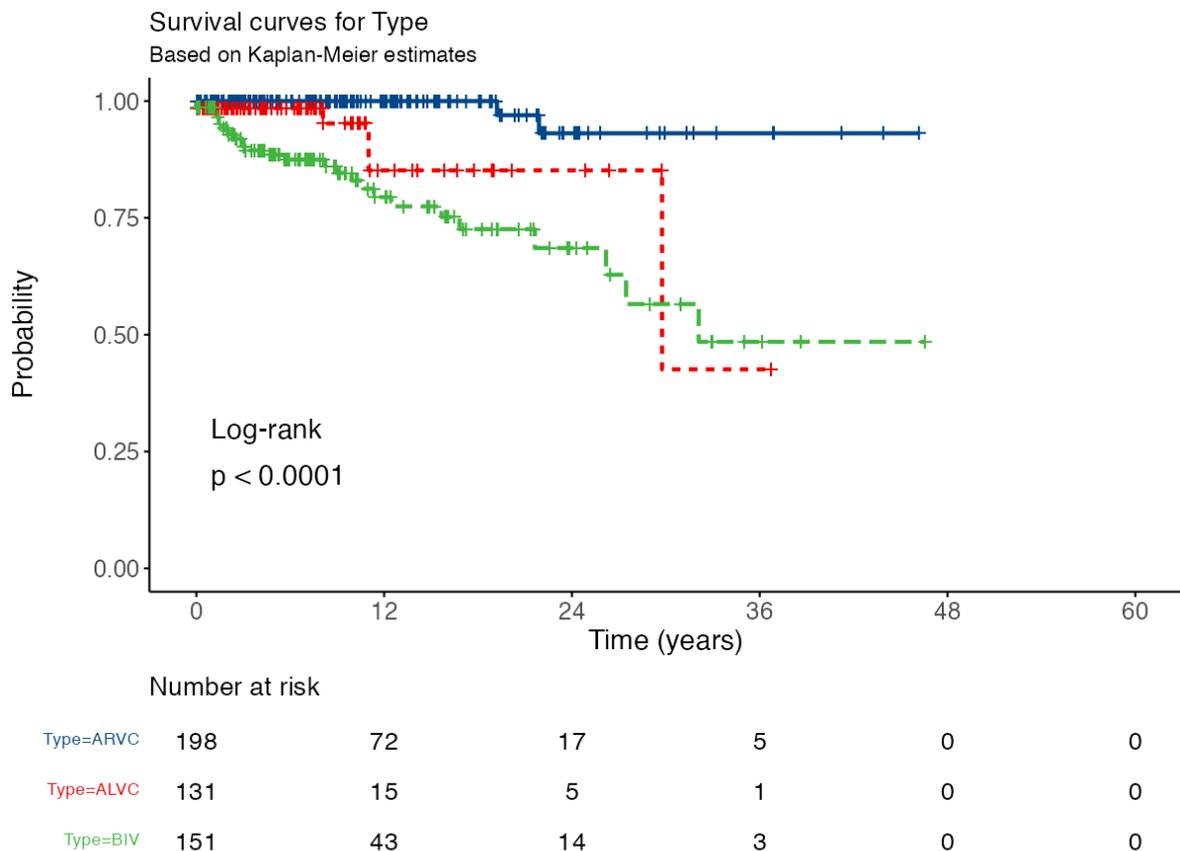


Figura 21. Curva di Kaplan-Meier che considera la manifestazione di uno scompenso cardiaco nei diversi fenotipi clinici della patologia.

Al termine del *follow-up* 16 pazienti (3,3%) sono andati incontro a trapianto cardiaco per scompenso refrattario. Di questi, 2 (1,5%) affetti da una ALVC e 14 (9,3%) da una forma BIV ($p < 0,001$).

Morte cardiaca

Durante il *follow-up* 9 pazienti (60%) sono deceduti per scompenso cardiaco, 2 (100%) affetti da una forma ARVC e 7 (63,6%) da una forma BIV, mentre 6 soggetti (40%) sono deceduti per cause non cardiovascolari, 2 (100,0%) affetti da una ALVC e 4 (36,4%) da una forma BIV.

La morte cardiaca improvvisa (SCD) è avvenuta in 13 pazienti (2,7%), 2 (1,0%) affetti da una ARVC, 5 (3,8%) da una ALVC e 6 (4,0%) da una forma BIV, non mostrando differenze significative tra i tre fenotipi ($p=0,156$); inoltre, la SCD è stata la prima manifestazione della patologia in 9 pazienti (75%), 1 (50,0%) nella ARVC, 4 (100,0%) nella ALVC e 4 (66,7%) nella forma BIV, anche in questo caso senza differenze significative tra i fenotipi ($p=0,329$).

Hot phase

Il riscontro di episodi di *hot phase* ha dimostrato un'incidenza maggiore e statisticamente significativa nel gruppo ALVC e BIV rispetto al gruppo ARVC. Infatti, una *hot phase* è stata rilevata in 42 pazienti (8,8%), 8 (4,0%) affetti da una ARVC, 19 (14,5%) da una ALVC e 15 (9,9%) da una forma BIV ($p=0,004$). Comparando le tre curve nel grafico di Kaplan Meier sottostante, si è denotata una ridotta sopravvivenza libera da *hot phase* nelle forme ALVC e BIV, rispetto alle forme ARVC, $p<0.001$. Inoltre, attraverso l'analisi di Cox, emerge che il fenotipo ALVC presenta un rischio di *hot phase* aumentato di 7,23 volte (3,11-16,8, $p<0,001$) rispetto al rischio nella forma ARVC. Nel fenotipo BIV, invece, è stato riscontrato un rischio aumentato di 2,46 volte (1,04-5,82, $p=0,040$) rispetto alle forme ARVC.

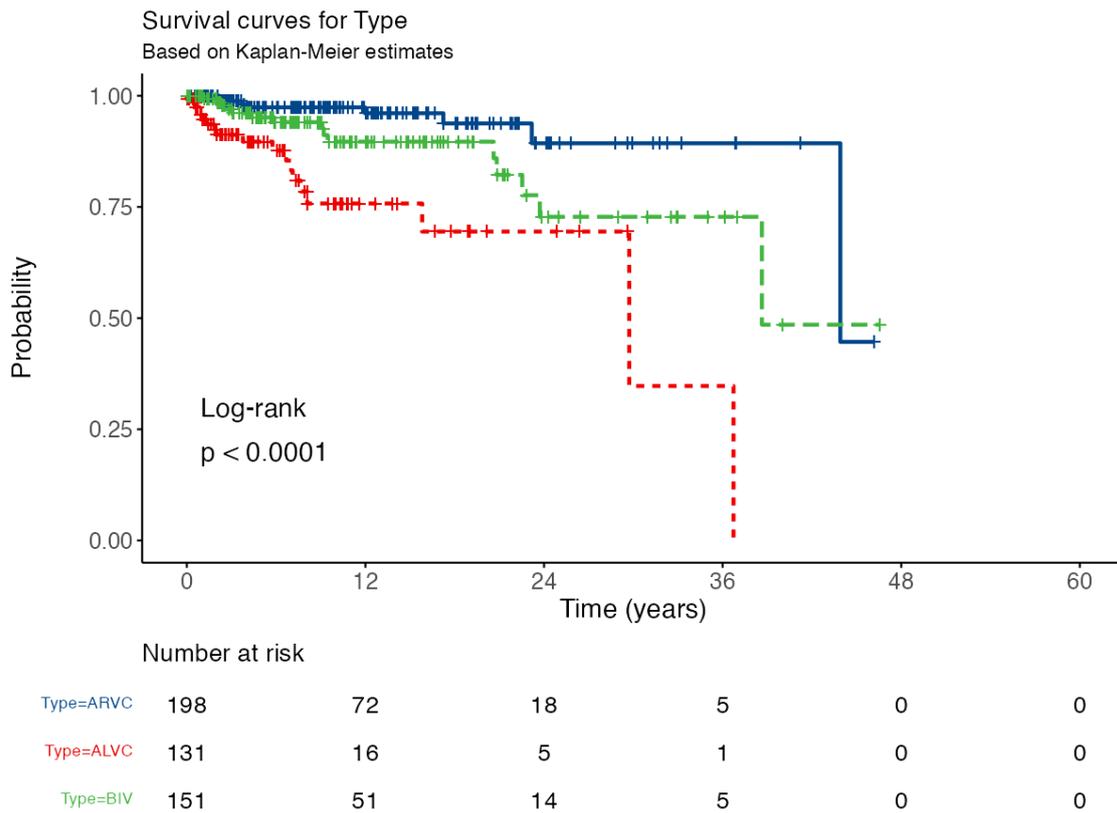


Figura 22. Curva di Kaplan-Meier che considera le hot phases nelle diverse manifestazioni cliniche della patologia.

4.5. Valutazione del rischio aritmico

	Type	N	Media	DS
Rischio 1y	ARVC	74	7.46	6.59
	ALVC	70	3.54	2.58
	BIV	58	9.23	7.25
Rischio 2y	ARVC	75	11.48	9.74
	ALVC	70	5.64	4.04
	BIV	58	14.26	10.46
Rischio 5y	ARVC	75	17.90	14.08
	ALVC	70	9.18	6.36

<i>Type</i>	N	Media	DS
BIV	58	22.05	14.57

Tabella VIII. Media del rischio aritmico (%) valutato con ARVC risk score a 1 anno, 2 anni e 5 anni.

L'ARVC risk score (%) è stato utilizzato per valutare il rischio aritmico ad 1 anno, a 2 anni e a 5 anni, e nel calcolo del rischio sono stati considerati pazienti affetti da tutte e tre le forme cliniche della patologia. Ad 1 anno, per quanto riguarda le forme ARVC, la media del rischio calcolato è stata di 7,46 (DS 6,59), per le forme ALVC 3,54 (DS 2,58) e per le forme BIV di 9,23 (DS 7,25). A 2 anni per la ARVC il rischio calcolato è stato di 11,48 (DS 9,74), per la ALVC di 5,64 (DS 4,04) e per le forme BIV di 14,26 (DS 10,46). Infine, a 5 anni il rischio per le ARVC si è attestato a 17,90 (DS 14,08), per le ALVC a 9,18 (DS 6,36) e per le forme BIV a 22,05 (DS 14,57).

Dopo la valutazione del rischio aritmico, è stato realizzato un confronto tra il rischio calcolato con l'ARVC risk score e l'incidenza effettivamente osservata.

	1 anno	2 anni	5 anni
Rischio calcolato nel fenotipo ARVC	2	6	15
Incidenza nel fenotipo ARVC	7	12	18
Rischio calcolato nel fenotipo ALVC	2	5	15
Incidenza nel fenotipo ALVC	4	6	9
Rischio calcolato nel fenotipo BIV	6	8	20
Incidenza nel fenotipo BIV	9	11	22

Tabella IX. Rischio calcolato (%) ed incidenza (%) di eventi aritmici maggiori per le forme destre, sinistre e biventricolari.

4.5.1. Confronto rischio calcolato/incidenza per ARVC

Confrontando la valutazione del rischio aritmico ad 1, 2 e 5 anni ottenuta con l'ARVC risk score e l'incidenza nelle forme destre, è risultato che il rischio calcolato sottovaluta in maniera non significativa l'incidenza reale.

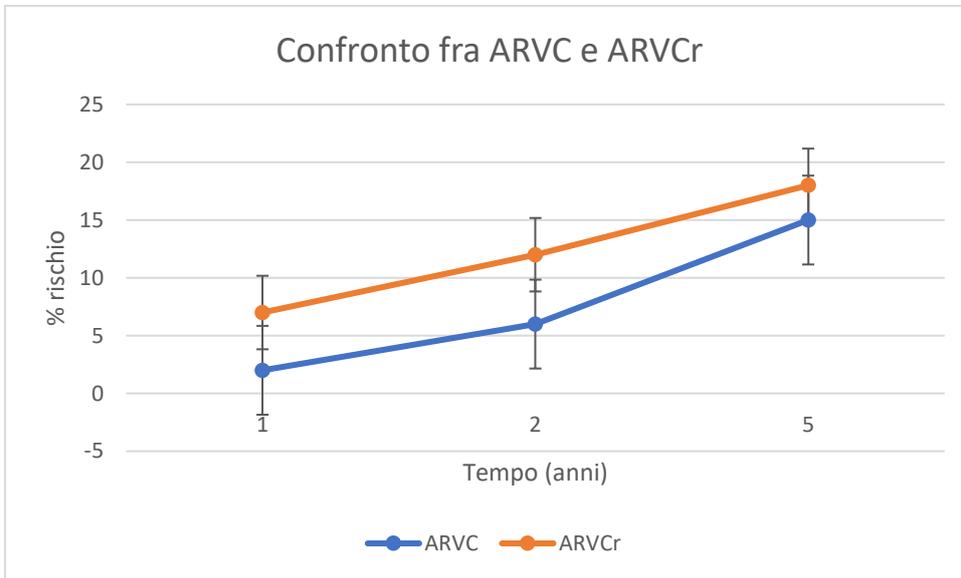


Figura 23. Confronto tra rischio calcolato (ARVC) ed incidenza (ARVCr).

4.5.2. Confronto rischio calcolato/incidenza per ALVC

Nel fenotipo ALVC, lo score non ha dimostrato una sufficiente capacità nello stimare il rischio aritmico, soprattutto nel *follow-up* a 5 anni. Infatti, dopo questo tempo di *follow-up*, dimostra di sovrastimare l'incidenza reale in maniera significativa.

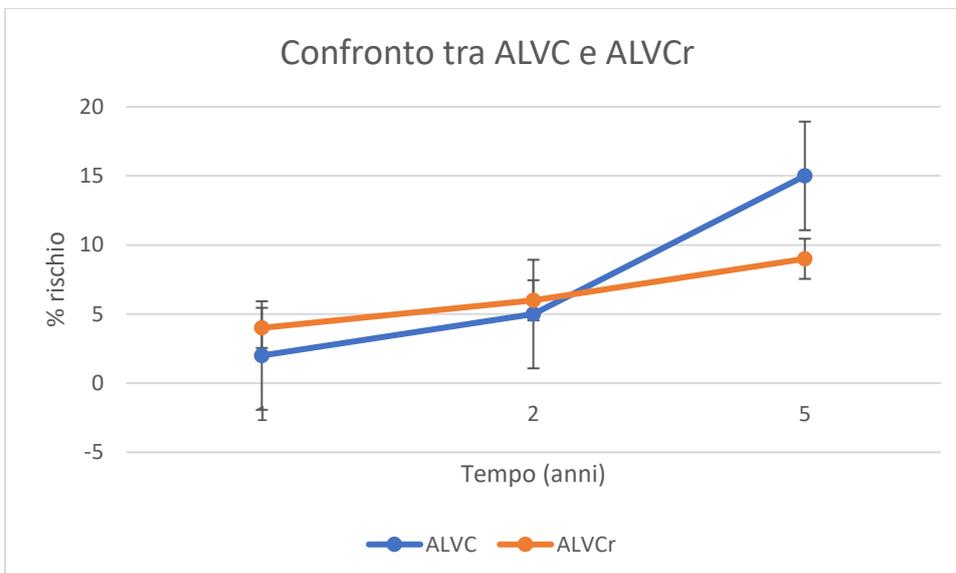


Figura 24. Confronto tra rischio calcolato (ALVC) e incidenza (ALVCr).

4.5.3. Confronto rischio calcolato/incidenza per BIV

Nel caso di forma BIV, nella popolazione in studio, l'*ARVC risk score* ha dimostrato di sottostimare in maniera non significativa l'incidenza osservata.

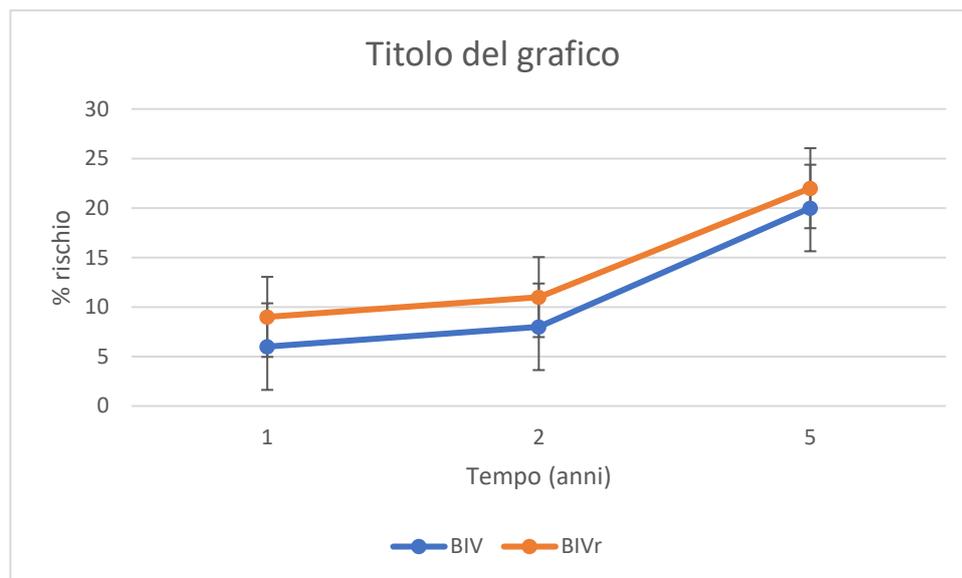


Figura 25. Confronto tra rischio calcolato (BIV) e incidenza (BIVr).

5. Discussione

La Cardiomiopatia Aritmogena (CA) è una patologia del miocardio geneticamente determinata, caratterizzata da necrosi dei cardiomiociti e sostituzione fibro-adiposa. Tra gli aspetti principali che caratterizzano la patologia vi sono le alterazioni morfologiche e la presenza di aritmie ventricolari, che possono determinare morte cardiaca improvvisa (SCD) (29, 46).

La CA è stata inizialmente considerata come una patologia del VDX e solo più recentemente, a seguito degli studi patologici e di RM cardiaca, si è dimostrato un frequente coinvolgimento del VSin (29, 46). Inoltre, è diventata evidente anche l'esistenza di un fenotipo della patologia che è caratterizzato dal coinvolgimento esclusivo o comunque prevalente del VSin (114), allargando in questo modo lo spettro fenotipo a tre forme cliniche: la forma dominante destra (ARVC), la forma dominante sinistra (ALVC) e la forma biventricolare (BIV). La diagnosi delle forme sinistre (ALVC) può essere particolarmente difficile, anche a causa di alcune caratteristiche che sono in comune con altre patologie, come la cardiomiopatia dilatativa (CMD) e la miocardite. Inoltre, ad oggi, non ci sono degli strumenti affidabili per predire il rischio di aritmie ventricolari maggiori nei pazienti con fenotipo ALVC.

Lo scopo di questo studio era il confronto tra i diversi fenotipi della malattia in termini clinico-strumentali, genetici e di *outcome*. Inoltre, questo studio si proponeva di valutare l'efficacia dell'*ARVC risk score* nelle tre forme cliniche della CA.

5.1. Caratteristiche cliniche della popolazione studiata

La popolazione studiata comprende 480 pazienti ed è stata suddivisa in base al fenotipo in: ARVC (41%), ALVC (27%) e BIV (32%). Nella nostra coorte è stata riscontrata una prevalenza del sesso maschile in tutti i fenotipi di CA (ARVC=59,6%, ALVC=63,4%, BIV=69,5%), in assenza di differenze significative tra i diversi fenotipi. Il dato della prevalenza maggiore del sesso maschile nel fenotipo ALVC differisce però da quanto osservato da Sen-Chowdhry et al, che invece non avevano riscontrato una differenza significativa nella distribuzione in base al genere (M:F=1,2:1) (116). Al contrario, Smith et al. in una coorte di pazienti

con ALVC dovuta a mutazioni troncanti del gene DSP, hanno osservato una predominanza nel sesso femminile (61%) (117).

Una precedente diagnosi di miocardite è stata osservata più frequentemente in presenza di coinvolgimento del VSin (ALVC=19,8% e BIV=9,3%, mentre nel gruppo ARVC=2,0%, $p<0,001$). Nel recente studio di Smith et al. venivano paragonati i pazienti portatori di una variante genetica del gene PKP2 con i portatori di una variante patogena di DSP, riportando in quest'ultimo gruppo nel 25% dei casi evidenze di danno miocardico, caratterizzato clinicamente da dolore toracico e rilascio di enzimi di miocardiocitolisi. Gli autori hanno ipotizzato che, dato lo spessore maggiore della parete del VSin, il processo infiammatorio potesse essere più sintomatico nel fenotipo ALVC (117). Allo stesso modo, nello studio di Bariani et al, si è osservato come gli episodi di *hot phase* si siano verificati con maggiore frequenza in pazienti pediatrici portatori di mutazioni del gene DSP, con anche evidenza di cicatrice epicardica del VSin (111). In un altro studio di Bariani et al, l'86% dei pazienti con episodi di *hot phase* presentava LGE a livello del VSin ed il 91% dei pazienti con test genetico disponibile presentava una variante causativa del gene DSP. (112)

Il nostro studio ha confermato la presenza di *overlap* ALVC e CMD che si può ritrovare anche in letteratura. Infatti, una precedente diagnosi di CMD è stata riscontrata nel 13% dei pazienti affetti da ALVC, frequenza significativamente maggiore ($p<0,001$) rispetto ai gruppi BIV (8,6%) e ARVC (0,5%). Anche per l'anamnesi familiare era presente tale associazione, in quanto è risultata positiva per diagnosi di CMD nel 14,5% dei pazienti affetti da ALVC, nel 3,3% dei pazienti affetti da BIV e nel 2,0% dei soggetti affetti da ARVC. Per quanto riguarda la possibile sovrapposizione clinica e difficoltà di diagnosi differenziale tra alcune forme di CA e CMD (118), Cipriani et al. hanno provato a differenziare le due entità cliniche sulla base delle caratteristiche morfo-strutturali rilevate alla RMN. Nella CA con coinvolgimento del VSin, la sostituzione fibro-adiposa costituisce il *primum movens* del processo patogenetico, con una tipica localizzazione nei segmenti infero-laterali. Al contrario, nella CMD, il tessuto fibroso si presenta più sfumato e con una localizzazione spesso nelle porzioni intramurali del setto, in quanto probabilmente si sviluppa a causa dello stress di parete dovuto alla dilatazione (119). Una diagnosi corretta ha delle importanti conseguenze sul piano prognostico e terapeutico, in quanto un numero crescente di studi suggerisce che la

funzione sistolica del V_{Sin}, che nei pazienti affetti da CMD costituisce un importante parametro nella valutazione del rischio aritmico, è invece inaffidabile nella valutazione del rischio aritmico nel fenotipo ALVC (117, 120, 121). La caratterizzazione tissutale, l'anamnesi familiare ed i test genetici si sono confermati così come strumenti diagnostici efficaci per la diagnosi di ALVC.

5.2. Criteri diagnostici per la diagnosi di CA

Nel nostro studio, solo il 30,5% dei pazienti con ALVC ha raggiunto una diagnosi di certezza con i TSC del 2010, mentre una sensibilità maggiore degli stessi criteri è stata dimostrata per il fenotipo ARVC (83,8%) e per il fenotipo BIV (94,7%), confermando la bassa sensibilità dei 2010 TFC per il fenotipo ALVC. Al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica per le forme ALVC sono stati pubblicati i criteri di Padova del 2020. La presenza di storia familiare positiva per cardiomiopatia rappresenta uno dei più importanti fattori che possono condurre alla diagnosi di CA. Nella nostra coorte, sono state osservate una maggiore prevalenza di storia familiare di SCD (ALVC=35,1%, ARVC=30,3%, BIV=21,9%, $p=0,043$) e di CMD (ALVC=14,5%, ARVC=2,0%, BIV=3,3%, $p<0,001$) nel gruppo ALVC, mentre è stata riportata una simile incidenza di anamnesi familiare positiva per CA nei tre gruppi (ARVC=41,7%, ALVC=46,6%, BIV=37,7%, $p=0,324$). Bisogna sottolineare come, nei pazienti affetti da ALVC con indagine genetica negativa, una storia familiare di SCD e/o di cardiomiopatia possa avere un importante ruolo nella diagnosi differenziale con una precedente miocardite. Inoltre, l'analisi dei familiari ha potuto rilevare la presenza anche di altri fenotipi di CA, come è stato recentemente evidenziato da Bariani et al. in uno studio che ha ricercato l'espressione fenotipica di pazienti portatori di varianti causative del gene DSP (121).

5.3. Indicazione per l'impianto di ICD

Nel nostro studio, la prevalenza di impianto di ICD non differisce tra il fenotipo ARVC e ALVC (35,0% e 35,1% rispettivamente), mentre è molto maggiore nel fenotipo BIV (72,8%, $p<0,001$). Questo dato potrebbe essere spiegato dal fatto che nel fenotipo BIV è presente un quadro avanzato della patologia, che determina un rischio di aritmie ventricolari maggiori più importante.

5.4. Ruolo dell'indagine genetica

La presenza di una variante causativa al test genetico è stata riscontrata nel 56,4% dei pazienti affetti da ARVC, nel 59% dei pazienti affetti da ALVC e nel 50% dei pazienti affetti da BIV, senza differenze significative tra i vari fenotipi di CA ($p=0,313$). Bisogna sottolineare come la positività del test genetico rappresenti un importante criterio diagnostico per la diagnosi di ALVC nei criteri di Padova del 2020. L'indagine genetica ha rivelato la prevalenza con una significativa differenza ($p<0,001$) di una variante causativa del gene DSP nel gruppo ALVC (ALVC=37%, ARVC=6,8%, BIV=19,7%), differenza confermata da studi precedenti (4, 20, 116, 117, 120, 121). In particolare, Smith et al. hanno dimostrato che nei pazienti portatori di una mutazione troncante di DSP, un coinvolgimento del VSin era presente nella maggior parte dei casi e per questo hanno introdotto il termine "*Desmoplakin Cardiomyopathy*", per descrivere una patologia cardiaca caratterizzata da infiammazioni miocardiche episodiche, presenza di fibrosi, tendenza alla riduzione della funzionalità del VSin ed una predisposizione allo sviluppo di eventi aritmici maggiori (117). In accordo con i precedenti studi, si è trovata un'associazione statisticamente significativa ($p<0,001$) tra le mutazioni di PKP2 ed il fenotipo ARVC (62,122). Nel dettaglio, nel nostro studio, si è riscontrata nel 32,8% delle forme ARVC, nel 5% delle forme ALVC e nel 14,3% delle forme BIV.

Tra le mutazioni di geni codificanti per proteine non desmosomiali, la più frequente nella nostra coorte è stata FLNC (3,7%). Nonostante il basso numero assoluto dei pazienti presentanti questa mutazione, la differenza tra i fenotipi ha raggiunto la significatività statistica ($p=0,005$), con una maggiore frequenza riscontrata nel fenotipo ALVC (8,4%) rispetto alla forma ARVC (1,1%) ed alla forma BIV (3,0%). L'associazione tra le varianti genetiche di FLNC e la CA sono state inizialmente riportate da Ortiz-Genga et al. (71) e da Begay et al. (123), che hanno descritto un fenotipo aritmogenico di CMD in famiglie portatrici di mutazioni troncanti di FLNC. Augusto et al. (86) e Hall et al. (124) hanno successivamente caratterizzato meglio il fenotipo clinico della cardiomiopatia associata alla mutazione di FLNC, riportando un frequente coinvolgimento del VSin ed un alto numero di aritmie. Inoltre, hanno anche dimostrato che la presenza di LGE subepicardico con *ring pattern* alla RMN potrebbe essere anche l'unico segno all'analisi strumentale della patologia, in assenza di alterazioni ECG o altre alterazioni morfo-funzionali.

Risultati simili sono stati recentemente riportati negli studi di Celeghin et al. e Gigli et al, evidenziando che l'elevata propensione per le aritmie ventricolari maggiori non è correlata con il grado di disfunzione sistolica del VSin (125, 126).

Anche la mutazione di DES, sebbene trovata solo in 5 pazienti della popolazione generale (1,4%), ha mostrato una differenza significativa di frequenza tra i fenotipi (ARVC=0%, ALVC=4,9%, BIV=0,9%, $p=0,008$). Questa prevalenza della mutazione di DES per il fenotipo ALVC è confermata anche da Bermúdez-Jiménez FJ et al. (110) e da Corrado et al. (114).

5.5. Ruolo delle analisi strumentali

Elettrocardiografia

Nella nostra coorte di pazienti, si è trovato che i soggetti affetti da una forma ARVC e da una forma BIV hanno più frequentemente un ECG anormale (77,3% e 88,7% rispettivamente) in confronto al fenotipo ALVC (63,4%) ($p<0,001$).

Nei fenotipi ARVC e BIV è stata riscontrata più frequentemente un'inversione dell'onda T da V1 a V3 (58,1% e 55,6% rispettivamente) in confronto al fenotipo ALVC (11,5%) ($p<0,001$). Invece, l'inversione dell'onda T tra V4-V6 è risultata più frequente nel fenotipo BIV (34,4%) e nel fenotipo ALVC (19,1%) rispetto al fenotipo ARVC (18,2%) ($p<0,001$). Quest'ultimo risultato è stato riportato anche da Sen-Chowdhry et al. (116) e da Calò et al, in cui però gli autori sottolineano come l'estensione dell'inversione delle onde T dalle derivazioni precordiali destre a quelle sinistre che esplorano la parte anterolaterale del cuore (da V1-V3 a V4-V6), possa essere anche un segno di dilatazione progressiva del VDX e della sua disfunzione, piuttosto che di un coinvolgimento del VSin (113).

In letteratura una delle caratteristiche peculiari delle forme ALVC è rappresentata dai bassi voltaggi del QRS nelle derivazioni periferiche (114). Questo viene confermato nel nostro studio, in quanto è risultato che questi ultimi sono significativamente più frequenti nei pazienti con un coinvolgimento del VSin (ALVC=48,1%, BIV=55,6%, ARVC=30,3%, $p<0,001$). Al contrario, i bassi voltaggi nelle derivazioni precordiali non hanno dimostrato differenze significative tra i tre fenotipi (ARVC=8,6%, ALVC=10,7%, BIV=14,6%, $p=0,207$). Il meccanismo alla base della riduzione dei voltaggi dei complessi QRS rimane oggetto di dibattito. L'ipotesi più accreditata è che la perdita della massa miocardica

del V_{Sin}, secondaria alla sostituzione fibro-adiposa, sia la causa della riduzione nei voltaggi all'ECG di superficie.

RMN

Nella nostra popolazione si sono riscontrati, in media, un aumento del VTD V_{Dx} ed una riduzione della FE V_{Dx} nei gruppi di pazienti con coinvolgimento del V_{Dx} (in entrambi i casi $p < 0,001$). In maniera simile, le alterazioni cinetiche del V_{Dx} sono state riscontrate in maniera significativamente maggiore ($p < 0,001$) nelle forme con coinvolgimento del V_{Dx} (ARVC=85,6%, BIV=86,9%) rispetto alle forme con esclusivo coinvolgimento del V_{Sin} (ALVC=22%) ed anche il riscontro di LGE del V_{Dx} è stato osservato in maniera significativamente maggiore ($p < 0,001$) nelle forme con coinvolgimento del V_{Dx} (ARVC=54,2%, BIV=67,3%) rispetto alla forma con esclusivo coinvolgimento del V_{Sin} (ALVC=9,8%).

Per quanto riguarda invece il VTD V_{Sin} e la FE V_{Sin}, il primo è risultato significativamente aumentato e la seconda significativamente ridotta nei pazienti che presentano un coinvolgimento del V_{Sin} ($p < 0,001$ in entrambi i casi), ovvero nei gruppi ALVC e BIV (VTD V_{Sin} medio per ARVC=12,6 ml/mq, per ALVC=20,4 ml/mq e per BIV=22,8 ml/mq, mentre la FE V_{Sin} media per ARVC=60,7%, per ALVC=53% e per BIV=48,2%). Anche le alterazioni della cinetica del V_{Sin} sono state riscontrate con frequenza significativa e maggiore ($p < 0,001$) nella CA con coinvolgimento del V_{Sin} (ARVC=15,7%, ALVC=56,9%, BIV=61,7%).

Il riscontro di LGE del V_{Sin} è stato rilevato nel 74,3% della popolazione generale, risultato simile a quello trovato da Cipriani et al. (119), in cui è stato riportato il LGE V_{Sin} nel 73% dei pazienti affetti da CA. Questi risultati confermano la sua importanza nel processo patogenetico della CA. In particolare, nel nostro studio, il LGE V_{Sin} è stato ritrovato nel 39,5% delle forme ARVC, nel 100% delle forme ALVC e nel 94,4% delle forme BIV ($p < 0,001$). In accordo con il risultato del LGE V_{Sin}, anche il numero dei segmenti medio LGE è risultato maggiore ($p < 0,001$) quando vi è un coinvolgimento del V_{Sin} (ARVC=1,1, ALVC=6,7, BIV=5,9). L'elevata sensibilità del riscontro di LGE ha condotto alla sua inclusione nell'algoritmo diagnostico per la CA, anche se presenta bassa specificità (84, 109).

5.6. Analisi del *follow-up* e valutazione del rischio aritmico

Nella nostra coorte, la durata media del *follow-up* è stata significativamente maggiore nei gruppi ARVC e BIV (10,6 anni per entrambi), rispetto al fenotipo ALVC (5,6 anni) ($p < 0,001$).

Durante il *follow-up*, si è rilevata un'incidenza di aritmie ventricolari maggiori significativamente più elevata nei gruppi ARVC ($n=62$, 31,3%) e BIV ($n=56$, 37,1%), rispetto al gruppo ALVC ($n=22$, 16,8%) ($p < 0,001$) e si è trovata una riduzione significativa ($p=0,033$) della sopravvivenza libera da eventi aritmici maggiori nella CA con coinvolgimento del VDX (Figura 20).

Il gruppo di pazienti con coinvolgimento del VSin ha invece dimostrato un aumento statisticamente significativo ($p < 0,001$) dell'incidenza di scompenso cardiaco durante il *follow-up* (ARVC=1%, ALVC=4,6%, BIV=18,5%) ed una riduzione della sopravvivenza libera da scompenso se confrontata con il gruppo ARVC, Log-Rank $p < 0,001$ (Figura 21). In maniera simile, la frequenza di trapianto cardiaco è risultata più frequente nelle forme BIV ($n=14$, 9,3%) e nelle forme ALVC ($n=2$, 1,5%) rispetto alla forma ARVC, in cui non ci sono stati casi di trapianto cardiaco ($p < 0,001$). Anche gli episodi di *hot phase* sono avvenuti in numero maggiore e differenza statisticamente significativa nel fenotipo ALVC (14,5%) rispetto al gruppo BIV (9,9%) e soprattutto rispetto al gruppo ARVC (4%) ($p=0,004$), anche questo dato in accordo con la letteratura (111, 117, 120, 121).

Per quanto riguarda invece la valutazione del rischio aritmico, lo studio ha confermato che l'*ARVC risk score* non permette di stimare in maniera sufficientemente precisa il rischio, soprattutto dopo 5 anni di *follow-up*, nel fenotipo ALVC. La differenza tra rischio calcolato ed incidenza non è stata invece significativamente diversa nei gruppi ARVC e BIV. Nonostante il nostro studio confermi l'inadeguatezza dello *score* per le forme ALVC, si è riscontrata una sopravvalutazione del rischio aritmico a 5 anni di *follow-up*, risultato opposto rispetto a quello di Acquaro et al. (103), in cui invece lo stesso *score* ha sottostimato il rischio aritmico in maniera significativa nel fenotipo ALVC. Oltre a questo, nello stesso studio di Acquaro et al. (103), si riscontrava anche un aumento del rischio di aritmie ventricolari maggiori nel gruppo con coinvolgimento del VSin e ciò ha portato gli autori a proporre l'impianto di ICD in tutti i pazienti con coinvolgimento del VSin in prevenzione primaria (Figura 19). Anche questo dato non è stato

confermato dal nostro studio in cui, al contrario, è stato il coinvolgimento del VDX ad essere un fattore di rischio per le aritmie ventricolari maggiori (Figura 20). È possibile che questa differenza significativa di aritmie ventricolari maggiori durante il *follow-up* possa essere almeno in parte spiegata da una differenza nella durata del *follow-up* stesso, ridotta in maniera significativa nel gruppo ALVC ($p < 0,001$).

In un *consensus statement* del 2019 della *Heart Rhythm Society*, si è valutata l'utilità del test genetico nella valutazione del rischio aritmico. In particolare, pazienti recanti varianti causative a carico di DSP, FLNC, PLN e LMNA presentano un maggior rischio aritmico, anche in presenza di FE del VSin conservata o lievemente ridotta. Inoltre, una maggiore severità della patologia è stata evidenziata in pazienti con delle varianti causative multiple, che hanno mostrato di portare ad un esordio più precoce sia della patologia che delle manifestazioni aritmiche come la TV sostenuta (115).

Il fenotipo derivante da una mutazione di LMNA si è dimostrato invece in correlazione con manifestazioni come fibrillazione atriale ed alterazioni della conduzione, che possono precedere di decenni le aritmie ventricolari e la cardiomiopatia. Una mutazione di LMNA è stata identificata anche in pazienti affetti da ARVC ma, più frequentemente, da ALVC e BIV. Una TV non sostenuta, il sesso maschile, una FE VSin < 45% alla prima valutazione clinica ed una mutazione non missenso di questo gene sono stati considerati fattori di rischio per MVA in uno studio europeo in questa sottopopolazione specifica di pazienti (115).

Una variante patogena di TMEM43, la mutazione p.S358L, è una variante ritrovata soprattutto in Europa ed in Canada. Il fenotipo clinico è caratterizzato da una scarsa progressione dell'onda R nelle derivazioni precordiali e da un ingrandimento del VSin nel 43% degli individui affetti. L'11% dei pazienti poteva inoltre soddisfare la diagnosi di CMD. In uno studio che ha coinvolto 150 pazienti con questa mutazione, si è concluso che la sopravvivenza è maggiore per i pazienti trattati con impianto di ICD (115).

La variante patogena p.R14del-PLN del gene codificante per il fosfolambano è stata identificata nell'1% dei pazienti con ARVC negli Stati Uniti e nel 12% dei pazienti olandesi con ARVC. I pazienti con questa variante genetica hanno frequentemente bassi voltaggi all'ECG e sono considerati ad alto rischio di aritmie ventricolari

maligne e scompenso cardiaco terminale, con FE V_{Sin}<45% e TV sostenuta o TV non sostenuta come fattori di rischio indipendenti (115).

Un altro possibile elemento utile, derivante dall'indagine strumentale con RMN, per la valutazione del rischio aritmico nelle forme ALVC può essere il LGE. Di Marco et al. hanno pubblicato una metanalisi su una numerosa coorte di pazienti affetti da CMD, con l'obiettivo di valutare l'associazione tra LGE, MVA e SCD (127). Gli autori hanno considerato 29 articoli, per un totale di 2498 pazienti e vari livelli di estensione della patologia. Gli autori hanno concluso che il LGE è un predittore indipendente di aritmie ventricolari e SCD (HR=6,7; p<0,001) (127). In un secondo studio che ha coinvolto 1020 pazienti con cardiomiopatia non ischemica, la fibrosi miocardica ha dimostrato di avere un importante valore prognostico per la stratificazione del rischio di SCD (128).

6. Conclusioni

Il nostro studio ha analizzato un gruppo di 480 pazienti affetti da CA secondo i TSC, che sono stati poi suddivisi in base al fenotipo specifico dal quale erano affetti e seguiti nel *follow-up*. La suddivisione è stata importante per valutare la diversa incidenza degli *outcome* (rappresentati da aritmie ventricolari maggiori, scompenso cardiaco, episodi di *hot phase*) nelle forme cliniche della patologia e per valutare il rischio aritmico di ciascun fenotipo utilizzando l'*ARVC risk score*. Per quanto riguarda l'*outcome* rappresentato dalle aritmie ventricolari maggiori, dal nostro studio emerge un'associazione con le forme che coinvolgono il VDX (ARVC e BIV), evidenziato da una riduzione della sopravvivenza libera nella curva di Kaplan-Meier. Per quanto riguarda, invece, lo scompenso cardiaco e gli episodi di *hot phase*, il nostro studio evidenzia al contrario un'associazione causale all'analisi di Cox con le forme cliniche che coinvolgono il VSin (ALVC e BIV), con una riduzione della sopravvivenza libera da questi *outcome* evidenziata nella curva di Kaplan-Meier.

Per quanto riguarda la valutazione del rischio aritmico, il nostro studio conferma come l'*ARVC risk score* abbia una buona efficacia nella valutazione del rischio aritmico nelle forme con coinvolgimento del VDX, mentre nel fenotipo con esclusivo coinvolgimento del VSin ha dimostrato di non riuscire a predire il rischio in maniera adeguata. Saranno probabilmente necessari ulteriori studi con coorti più numerose di pazienti affetti dalla forma ALVC per definire possibili predittori del rischio aritmico, anche se alcuni dati preliminari sembrano dimostrare come l'inclusione tra i parametri per la stratificazione del rischio del genotipo e dell'estensione del LGE alla RMN possa avere un ruolo importante.

7. Bibliografia

1. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1512–20.
2. Zorzi A, Rigato I, Migliore F, Perazzolo Marra M, Basso C, Thiene G, et al. Percorsi diagnostico-terapeutici nella cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014;15(11):616–25.
3. Basso C, Corrado D, Thiene G. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes. Vol. 7, *Cardiology in Review*. 1999. p. 127–35.
4. Norman M, Simpson M, Mogensen J, Shaw A, Hughes S, Syrris P, et al. Novel mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112(5):636–42.
5. Pilichou K, Thiene G, Bauce B, Rigato I, Lazzarini E, Migliore F, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):1–17.
6. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. An Under-Recognized Clinical Entity. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2175–87.
7. Lancisi GM. *De Motu Cordis et Aneurysmatibus*. 1738.
8. Osler W. *The principles and practice medicine*. 1905.
9. Dalla Volta S. ‘Auricularization’ of right ventricular pressure curve. *Am Heart J*. 1961;61(1):25–33.
10. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65(2):384–98.
11. Martindale JL, Brown DFM. *A Visual Guide to ECG Interpretation*. Bisignani G, editor. PICCIN; 2017. 124–126 p.
12. Nava A, Thiene G, Canciani B, Roldano S, Daliento L, Buja G, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: A study involving nine families. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(5):1222–8.
13. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right Ventricular Cardiomyopathy and Sudden Death in young people. *N Engl J Med*. 1988;318(3):129–33.
14. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M TG. Trends in Sudden Cardiovascular Death in Young Competitive Athletes. *Jama*. 2006;296(13):1593–601.
15. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontaliran F, Blomstrom-lundqvist C, Fontaine G, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, *Br Heart J*. 1994;71:215–8.

16. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806–14.
17. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, Buja G, Daliento L, Fasoli G, et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet*. 1994;3(6):959–62.
18. Coonar AS, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Needham EWA, Houlston RS, Cliff S, et al. Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21. *Circulation*. 1998;97(20):2049–58.
19. 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;71(5):1200–6.
20. Bauce B, Basso C, Rampazzo A, Beffagna G, Daliento L, Frigo G, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1666–75.
21. 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;36(11):1162–4.
22. Beffagna G, De Bortoli M, Nava A, Salamon M, Lorenzon A, Zaccolo M, et al. Missense mutations in Desmocollin-2 N-terminus, associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, affect intracellular localization of desmocollin-2 in vitro. *BMC Med Genet*. 2007;8:1–10.
23. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2(1):1–16.
24. Bauce B, Frigo G, Marcus FI, Basso C, Rampazzo A, Maddalena F, et al. Comparison of Clinical Features of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Men Versus Women. *Am J Cardiol*. 2008;102(9):1252–7.
25. Rigato I, Bauce B, Rampazzo A, Zorzi A, Pilichou K, Mazzotti E, et al. Compound and digenic heterozygosity predicts lifetime arrhythmic outcome and sudden cardiac death in desmosomal gene-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(6):533–42.
26. Peters S, Trümmel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol*. 2004;97(3):499–501.
27. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does Sports Activity Enhance the Risk of Sudden Death in Adolescents and Young Adults? *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1959–63.
28. Miles C, Behr ER. Sudden Death and Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Cardiomyopathy Running Title: Miles et al.; Sudden Death in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019;139(35):1786–97.
29. Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res*. 2017;121(7):785–802.

30. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of Sudden Death in Sports Insights from a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(18):2108–15.
31. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841–2.
32. Antzelevitch C. Molecular genetics of arrhythmias and cardiovascular conditions associated with arrhythmias. *Hear Rhythm*. 2004;1(5 SUPPL.):C42–56.
33. Antzelevitch C, Brugada P, Borggreffe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada Syndrome: Report of the second consensus conference. *Circulation*. 2005;111(5):659–70.
34. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1866–74.
35. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functio. *Circulation*. 2006;113(14):1807–16.
36. 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*. 2008;29(2):270–6.
37. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: Endorsed by the world heart federation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(22):2046–72.
38. Corrado D, Van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*. 2020;41(14):1414-1427b.
39. Gallo P, D'Amati G. *Anatomia Patologica, la sistematica*. Bordi C, Boscaino A, Caruso G, Ceppa P, D'Amati G, D'Antonio A, et al., editors. edra; 2016. 191–194 p.
40. Valente M, Calabrese F, Thiene G, Angelini A, Basso C, Nava A, et al. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol*. 1998;152(2):479–84.
41. McGregor SM, Husain AN. A brief review and update of the clinicopathologic diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(9):1181–6.
42. Graziosi M. et al. Cardiopatia aritmogena del ventricolo destro. Ruolo della genetica e della RM per un moderno inquadramento. *Cardiol Dip di Med Spec diagnostica e Sper alma mater Stud Univ degli Stud di Bol*. 2016;19– 27.

43. Basso C, Thiene G, Corrado D, Annalisa Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*. 1996;94(5):983–91.
44. Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: An update. *Cardiovasc Pathol*. 2001;10(3):109–17.
45. Thiene G, Corrado D, Nava A, Rossi L, Poletti A, Boffa GM, et al. Right ventricular cardiomyopathy: Is there evidence of an inflammatory aetiology? *Eur Heart J*. 1991;12(suppl D):22–5.
46. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009;373(9671):1289–300.
47. Basso C, Czarnowska E, Barbera M Della, Bauce B, Beffagna G, Wlodarska EK, et al. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: An electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J*. 2006;27(15):1847–54.
48. Delmar M, McKenna WJ. The cardiac desmosome and arrhythmogenic cardiomyopathies: From gene to disease. *Circ Res*. 2010;107(6):700–14.
49. Young B, O’Dowd G, Woodford P. *Wheater Istologia e anatomia microscopica*. 6[^] edizion. Billi AM, Cremona O, Di Primio R, Grano M, Marchisio PC, Naldini L, et al., editors. edra; 2014. 114–120 p.
50. Capulzini L, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Arrhythmia and Right Heart Disease: From Genetic Basis to Clinical Practice. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2010;63(8):963–83.
51. Dusek RL, Godsel LM, Green KJ. Discriminating roles of desmosomal cadherins: Beyond desmosomal adhesion. *J Dermatol Sci*. 2007;45(1):7–21.
52. Tsatsopoulou AA, Protonotarios NI, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia, a cell adhesion cardiomyopathy: Insights into disease pathogenesis from preliminary genotype-phenotype assessment. *Heart*. 2006;92(12):1720–3.
53. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Dysplasia, Dystrophy, or Myocarditis? *Circulation*. 1996;94(5):983–91.
54. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16(8):927–35.
55. Kaplan SR, Gard JJ, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Spiliopoulou C, Anastasakis A, et al. Remodeling of myocyte gap junctions in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to a deletion in plakoglobin (Naxos disease). *Hear Rhythm*. 2004;1(1):3–11.
56. Asimaki A, Kleber AG, Saffitz JE. Pathogenesis of Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2016;31(11):1313–24.
57. Chen SN, Gurha P, Lombardi R, Ruggiero A, Willerson JT, Marian A. The Hippo Pathway is Activated and is a Causal Mechanism for Adipogenesis in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;114(3):454–68.

58. Li D, Liu Y, Maruyama M, Zhu W, Chen H, Zhang W, et al. Restrictive loss of plakoglobin in cardiomyocytes leads to arrhythmogenic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet.* 2011;20(23):4582–96.
59. Hoorntje ET, Te Rijdt WP, James CA, Pilichou K, Basso C, Judge DP, et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: Pathology, genetics, and concepts in pathogenesis. *Cardiovasc Res.* 2017;113(12):1521–31.
60. Basso C, Bauce B, Corrado D, Thiene G. Pathophysiology of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol.* 2012;9(4):223–33.
61. Marcus FI, Edson S, Towbin JA. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: A practical guide for physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(19):1945–8.
62. Syrris P, Ward D, Asimaki A, Sen-Chowdhry S, Ebrahim HY, Evans A, et al. Clinical expression of plakophilin-2 mutations in familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation.* 2006;113(3):356–64.
63. Norgett EE. Recessive mutation in desmoplakin disrupts desmoplakinintermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma. *Hum Mol Genet.* 2000;9(18):2761–6.
64. Pilichou K, Remme CA, Basso C, Campian ME, Rizzo S, Barnett P, et al. Myocyte necrosis underlies progressive myocardial dystrophy in mouse *dsg2*-related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Exp Med.* 2009;206(8):1787–802.
65. Heuser A, Plovie ER, Ellinor PT, Grossmann KS, Shin JT, Wichter T, et al. Mutant desmocollin-2 causes arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2006;79(6):1081–8.
66. Milting H, Klauke B, Christensen AH, Müsebeck J, Walhorn V, Grannemann S, et al. The TMEM43 Newfoundland mutation p.S358L causing ARVC-5 was imported from Europe and increases the stiffness of the cell nucleus. *Eur Heart J.* 2015;36(14):872–81.
67. Otten E, Asimaki A, Maass A, Van Langen IM, Van Der Wal A, De Jonge N, et al. Desmin mutations as a cause of right ventricular heart failure affect the intercalated disks. *Hear Rhythm.* 2010;7(8):1058–64.
68. Van Hengel J, Calore M, Bauce B, Dazzo E, Mazzotti E, De Bortoli M, et al. Mutations in the area composita protein at-catenin are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2013;34(3):201–10.
69. Que D, Yang P, Song X, Liu L. Traditional vs. genetic pathogenesis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace.* 2015;17(12):1770–6.
70. Van Der Zwaag PA, Van Rijsingen IAW, Asimaki A, Jongbloed JDH, Van Veldhuisen DJ, Wiesfeld ACP, et al. Phospholamban R14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Evidence supporting the concept of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(11):1199–207.
71. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, Zorio E, Salgado-Aranda R, Climent V, et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With HighRisk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2440–51.

72. Mayosi BM, Fish M, Shaboodien G, Mastantuono E, Kraus S, Wieland T, et al. Identification of Cadherin 2 (CDH2) Mutations in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(2).
73. Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor- β 3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res*. 2005;65(2):366–73.
74. Thiene G, Nava A, Angelini A, Daliento L, Scognamiglio R, Corrado D. Anatomoclinical aspects of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Advances in cardiomyopathies*. Baroldi G, Camerini F, Goodwin J, editors. Springer Verlag; 1990. 397–408 p.
75. Marcus FI. Prevalence of T-wave inversion beyond V1 in young normal individuals and usefulness for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Am J Cardiol*. 2005;95(9):1070–1.
76. Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Curr Opin Cardiol*. 1995;10:16–20.
77. van der Voorn SM, te Riele ASJM, Basso C, Calkins H, Remme CA, van Veen TAB. Arrhythmogenic cardiomyopathy: pathogenesis, proarrhythmic remodelling, and novel approaches for risk stratification and therapy. *Cardiovasc Res*. 2020;
78. Hamid MS, Norman M, Quraishi A, Firoozi S, Thaman R, Gimeno JR, et al. Prospective evaluation of relatives for familial arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia reveals a need to broaden diagnostic criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1445–50.
79. Marra MP, Leoni L, Bauce B, Zorzi A, De Lazzari M, Corbetti F, et al. Imaging study of ventricular scar in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: comparison of three-dimensional electroanatomic voltage mapping and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13(S1):P249.
80. Angelini A, Basso C, Nava A, Thiene G. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1993;40:273–82.
81. Nava A, Thiene G, Canciani B, Martini B, Daliento L, Buja G, et al. Clinical profile of concealed form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy presenting with apparently idiopathic ventricular arrhythmias. *Int J Cardiol*. 1992;35(2):195–206.
82. Dickinson DF. The normal ECG in childhood and adolescence. *Heart*. 2005;91(12):1626–30.
83. Emkanjoo Z, Mollazdeh R, Alizadeh A, Kheirkhah J, Mohammadi Z, Khalili M, et al. Electrocardiographic (ECG) clues to differentiate idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia (RVOTT) from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC). *Indian Heart J*. 2014;66(6):607–11.
84. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, De Lazzari M, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020; 319:106-14.
85. Haugaa KH, Basso C, Badano LP, Bucciarelli-Ducci C, Cardim N, Gaemperli O, et al. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic

cardiomyopathy - an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):237–53.

86. Augusto JB, Eiros R, Nakou E, Moura-Ferreira S, Treibel TA, Captur G, et al. Dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy: A comprehensive genotype-imaging phenotype study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(3):326–36.

87. Hoffmayer KS, Machado ON, Marcus GM, Yang Y, Johnson CJ, Ermakov S, et al. Electrocardiographic Comparison of Ventricular Arrhythmias in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Right Ventricular Outflow Tract Tachycardia Electrocardiographic Comparison of Ventricular Arrhythmias in Patients With Arrhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):831–8.

88. Finsterer J, Stöllberger C. Heart disease in disorders of muscle, neuromuscular transmission, and the nerves. *Korean Circ J*. 2016;46(2):117–34.

89. Corrado D, Thiene G. Cardiac sarcoidosis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: The renaissance of endomyocardial biopsy? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20(5):477–9.

90. Romero J, Grushko M, Briceño DF, Natale A, Di Biase L. Radiofrequency Ablation in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC). *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(9).

91. 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;36(46):3227–37.

92. Corrado D, Schmied C, Basso C, Borjesson M, Schiavon M, Pelliccia A, et al. Risk of sports: Do we need a pre-participation screening for competitive and leisure athletes? *Eur Heart J*. 2011;32(8):934–44.

93. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Prevention of Sudden Death in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation*. 2003;108(25):3084–91.

94. McAnulty J, Halperin B, Kron J, Larsen G, Rait M, Swenson R, et al. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337(22):1576–83.

95. Marcus GM, Glidden D V., Polonsky B, Zareba W, Smith LM, Cannom DS, et al. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. A Report From the North American ARVC Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(7):609–15.

96. Link M, Wang P, Haugh C, Homoud M, Foote C, Costeas X, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: clinical results with implantable cardio-verter defibrillators. *J Interv Card Electrophysiol*. 1997;1:41–8.

97. Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2275–83.

98. Schinkel AFL. Implantable cardioverter defibrillators in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: Patient outcomes, incidence of appropriate and inappropriate interventions, and complications. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2013;6(3):562–8.
99. Tedford RJ, James C, Judge DP, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(3):289–90.
100. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Tadros R, Talajic M, Rivard L, James CA, et al. Risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019;17(9):645–51.
101. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, et al. Prognostic Value of Magnetic Resonance Phenotype in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(22):2753–65.
102. Wallace R, Calkins H. Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2021 Apr;10(1):26-32.
103. Aquaro GD, De Luca A, Cappelletto C, Raimondi F, Bianco F, Botto N, Barison A, Romani S, Lesizza P, Fabris E, Todiere G, Grigoratos C, Pingitore A, Stolfo D, Dal Ferro M, Merlo M, Di Bella G, Sinagra G. Comparison of different prediction models for the indication of implanted cardioverter defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *ESC Heart Fail.* 2020 Dec;7(6):4080-4088.
104. Jordà P, Bosman LP, Gasperetti A, Mazzanti A, Gourraud JB, Davies B, Frederiksen TC, Weidmann ZM, Di Marco A, Roberts JD, MacIntyre C, Seifer C, Delinière A, Alqarawi W, Kukavica D, Minois D, Trancuccio A, Arnaud M, Targetti M, Martino A, Oliviero G, Pipilas DC, Carbucicchio C, Compagnucci P, Dello Russo A, Olivetto I, Calò L, Lubitz SA, Cutler MJ, Chevalier P, Arbelo E, Priori SG, Healey JS, Calkins H, Casella M, Jensen HK, Tondo C, Tadros R, James CA, Krahn AD, Cadrin-Tourigny J. 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):3041-3052.
105. Protonotarios A, Bariani R, Cappelletto C, Pavlou M, García-García A, Cipriani A, Protonotarios I, Rivas A, Wittenberg R, Graziosi M, Xylouri Z, Larrañaga-Moreira JM, de Luca A, Celeghin R, Pilichou K, Bakalakos A, Lopes LR, Savvatis K, Stolfo D, Dal Ferro M, Merlo M, Basso C, Freire JL, Rodriguez-Palomares JF, Kubo T, Ripoll-Vera T, Barriales-Villa R, Antoniadis L, Mogensen J, Garcia-Pavia P, Wahbi K, Biagini E, Anastasakis A, Tsatsopoulou A, Zorio E, Gimeno JR, Garcia-Pinilla JM, Syrris P, Sinagra G, Bauce B, Elliott PM. 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):3053-3067.
106. Casella M, Gasperetti A, Gaetano F, Busana M, Sommariva E, Catto V, Sicuso R, Rizzo S, Conte E, Mushtaq S, Andreini D, Di Biase L, Carbucicchio C, Natale A, Basso C, Tondo C, Dello Russo A. Long-term follow-up analysis of a highly characterized arrhythmogenic cardiomyopathy cohort with classical and non-

classical phenotypes—a real-world assessment of a novel prediction model: does the subtype really matter. *Europace*. 2020 May 1;22(5):797-805.

107. Carrick RT, Te Riele ASJM, Gasperetti A, Bosman L, Muller SA, Pendleton C, Tichnell C, Murray B, Yap SC, van den Berg MP, Wilde A, Zeppenfeld K, Hays A, Zimmerman SL, Tandri H, Cadrin-Tourigny J, van Tintelen P, Calkins H, James CA, Wu KC. Longitudinal Prediction of Ventricular Arrhythmic Risk in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022 Nov;15(11):e011207.

108. Gasperetti A, Dello Russo A, Busana M, Dessanai M, Pizzamiglio F, Saguner AM, Te Riele ASJM, Sommariva E, Vettor G, Bosman L, Duru F, Zeppilli P, Di Biase L, Natale A, Tondo C, Casella M. Novel risk calculator performance in athletes with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2020 Aug;17(8):1251-1259.

109. Corrado D, Zorzi A, Cipriani A, Bauce B, Bariani R, Beffagna G, De Lazzari M, Migliore F, Pilichou K, Rampazzo A, Rigato I, Rizzo S, Thiene G, Perazzolo Marra M, Basso C. Evolving Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2021 Sep 21;10(18).

110. Bermúdez-Jiménez FJ, Carriel V, Brodehl A, Alaminos M, Campos A, Schirmer I, Milting H, Abril B, Álvarez M, López-Fernández S, García-Giustiniani D, Monserrat L, Tercedor L, Jiménez-Jáimez J. Novel Desmin Mutation p.Glu401Asp Impairs Filament Formation, Disrupts Cell Membrane Integrity, and Causes Severe Arrhythmogenic Left Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circulation*. 2018 Apr 10;

111. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, Celegghin R, Bueno Marinas M, Giorgi B, De Gaspari M, Rigato I, Leoni L, Zorzi A, De Lazzari M, Rampazzo A, Iliceto S, Thiene G, Corrado D, Pilichou K, Basso C, Perazzolo Marra M, Bauce B. 'Hot phase' clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace*. 2021 Jun 7;23(6):907-917.

112. Bariani R, Rigato I, Cipriani A, Bueno Marinas M, Celegghin R, Basso C, Corrado D, Pilichou K, Bauce B. Myocarditis-like Episodes in Patients with Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Systematic Review on the So-Called Hot-Phase of the Disease. *Biomolecules*. 2022 Sep 19;12(9):1324.

113. Calò L, Oliviero G, Crescenzi C, Romeo F, Martino A, Bressi E, Stefanini M, Silveti E, Danza L, Rebecchi M, Canestrelli S, Fedele E, Lanzillo C, Fusco A, De Ruvo E. Electrocardiogram in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl*. 2023 Apr 26;25(Suppl C):C169-C172.

114. Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Heart*. 2022 May;108(9):733-743.

115. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrioux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019 Nov;16(11):e301-e372.

116. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, et al. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy. An Under-Recognized Clinical Entity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(25):2175-87.
117. Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, Auber 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.
118. Spezzacatene A, Sinagra G, Merlo M, Barbati G, Graw SL, Brun F, et al. Arrhythmogenic phenotype in dilated cardiomyopathy: Natural history and predictors of life-threatening arrhythmias. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(10):e002149.
119. Cipriani A, Bauce B, De Lazzari M, Rigato I, Bariani R, Meneghin S, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Characterization of Left Ventricular Phenotype and Differential Diagnosis With Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association*. 2020;
120. Wang W, Murray B, Tichnell C, Gilotra NA, Zimmerman SL, Gasperetti A, et al. Clinical characteristics and risk stratification of desmoplakin cardiomyopathy. *EP Europace* [Internet]. 2021 Aug 5; Available from: <https://doi.org/10.1093/europace/euab183>;
121. Bariani R, Cason M, Rigato I, Cipriani A, Celeghein R, De Gaspari M, et al. Clinical profile and long-term follow-up of a cohort of patients with desmoplakin cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2022 Apr;S1547-5271(22)01939-7.
122. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JDH, et al. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *European Heart Journal*. 2015;36(14):847–55.
123. Begay RL, Tharp CA, Martin A, Graw SL, Sinagra G, Miani D, et al. FLNC Gene Splice Mutations Cause Dilated Cardiomyopathy. *JACC: Basic to Translational Science*. 2016 Aug;1(5):344–59.
124. Hall CL, Akhtar MM, Sabater-Molina M, Futema M, Asimaki A, Protonotarios A, et al. Filamin C variants are associated with a distinctive clinical and immunohistochemical arrhythmogenic cardiomyopathy phenotype. *International Journal of Cardiology*. 2020 May;307:101–8.
125. Celeghein R, Cipriani A, Bariani R, Marinas MB, Cason M, Bevilacqua M, et al. Filamin-C variant-associated cardiomyopathy: A pooled analysis of individual patient data to evaluate the clinical profile and risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2022 Feb 1;19(2):235–43.
126. 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.
127. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis.

JACC: Heart Failure. 2017 Jan 1;5(1):28–38.

128. Klem I, Klein M, Khan M, Yang EY, Nabi F, Ivanov A, et al. Relationship of LVEF and Myocardial Scar to Long-Term Mortality Risk and Mode of Death in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021 Apr 6;143(14):1343–58.